

Die pränatale Diagnostik in Schwangerschaften nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)

Hans-Ulrich Pauer, Barbara Zoll,
Wolfgang Engel
Institut für Humangenetik der Universität Göttingen, Goßlerstraße 12 D, 37073 Göttingen

Mit der Einführung von ICSI in die assistierte Reproduktion wurde eine Methode etabliert, mit der auch die effektive Behandlung der andrologisch bedingten Infertilität möglich ist. Nach den ersten Berichten über erfolgreiche Schwangerschaften nach ICSI schlossen sich verschiedene Studien an, die sich mit der Frage nach den Risiken dieser Methode (z.B. Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen bei nach ICSI geborenen Kindern) beschäftigten.

Man geht davon aus, daß ein Teil der Ursachen für eine andrologische Infertilität genetisch sind, woraus sich eine Indikation zur Pränatalen Diagnostik (PD) ergeben kann. Im folgenden wird diskutiert, bei welchen Paaren nach ICSI eine PD indiziert ist bzw. ob Paaren nach ICSI grundsätzlich eine PD empfohlen werden sollte.

Unstrittige Indikationen für eine PD sind:

1. Chromosomenaberration bei einem Elternteil. Bei 2–15% der Männer mit einem auffälligen Spermioogramm findet man in Abhängigkeit von der Spermatozoendichte Chromosomenaberrationen. Hierbei handelt es sich am häufigsten um Gonosomenaberrationen und strukturelle Aberrationen der Autosomen (z.B. Robertson'sche Translokationen). In einigen neueren Publikationen wird auch über eine erhöhte Inzidenz an chromosomalen Auffälligkeiten (v.a. gonosomale Mosaik) von 3–9% der Frauen in ICSI-Kollektiven berichtet. Diesbezüglich sind jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig. Bei einem auffälligen Karyotyp sollte das Paar über den Befund sowie über das Risiko, ein Kind mit einem aberranten Karyotyp zu bekommen, aufgeklärt werden.

2. CFTR-Mutationen bei beiden Eltern-

teilen. Ca. 2% der infertilen Männer weisen aufgrund einer kongenitalen Aplasie der Vasa Deferentia (CBAVD) eine Azoospermie auf. Der CBAVD liegt in ca. 80% der Fälle eine Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen zugrunde. Da die Heterozygotenfrequenz der CF 4% beträgt, ist bei jeder 25. nicht mit ihrem Partner verwandten Frau ebenfalls mit einer Mutation im CFTR-Gen zu rechnen. Paare, bei denen beide Partner Träger einer CFTR-Mutation sind, haben in Abhängigkeit von der Art der CFTR-Mutation beim Mann ein Risiko von 0–25% für ein Kind mit einer CF (Vollbild der Cystischen Fibrose). Eine Risikokalkulation und eine eventuelle Empfehlung zur PD ist bei den Paaren problematisch, bei denen beim männlichen Partner keine CFTR-Mutation gefunden wird. Da nur ca. 90% der CFTR-Mutationen nachweisbar sind, ist in diesen Fällen das Vorhandensein einer milden oder schweren CFTR-Mutation nicht ausgeschlossen. Wird bei dem Mann mit einer CBAVD keine Mutation gefunden, wohl aber bei der Partnerin, wird in einigen Ländern, in denen die präimplantative Diagnostik erlaubt ist, diese den Paaren empfohlen. Für den Embryotransfer werden dabei nur Embryonen ausgewählt, die die mütterliche CFTR-Mutation nicht tragen. Diese Vorgehensweise ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt in Deutschland nicht erlaubt. Bei jedem Paar, bei dem der Mann eine CBAVD hat, sollte eine genetische Beratung mit individueller Risikoabschätzung erfolgen. Hieraus kann sich dann eine Indikation oder Empfehlung für eine PD ergeben.

3. Erhöhtes mütterliches Alter (sog. Altersindikation). Sofern die Ratsuchende 35 Jahre oder älter ist, ergibt sich für sie unabhängig davon, ob eine genetische Ursache für die Infertilität des männlichen Partners gefunden wird, eine Indikation zur PD.

4. Genetisch bedingte Erkrankungen in der Familie. Bei einer Reihe monogener Erbkrankheiten (z.B. Myotone Dystrophie) finden sich Fertilitätsstörungen. Sofern eine solche oder eine andere genetisch bedingte Erkrankung vorliegt und eine molekulargenetische Diagnostik zur Verfü-

gung steht, besteht eine Indikation zur PD.

Fragliche Indikationen für eine PD:

1. Erhöhte Disomierate in Spermien infertiler Männer. In einigen Studien wurde eine erhöhte Rate von Gonosomenaberrationen bei der pränatalen Diagnostik von ICSI-Schwangerschaften beobachtet. Eine mögliche Begründung hierfür wird in der bei einigen Studien beobachteten erhöhten Disomierate (v.a. der Gonosomen) in Spermien infertiler Männer mit normalem Karyotyp gesehen. Hier stellt sich die Frage, ob aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos für ein Kind mit einer Gonosomenaberration eine invasive PD indiziert ist.

2. Nachweis von Mikrodeletionen im langen Arm des Y-Chromosoms (Yq11). Bei ca. 3–15% der Männer mit einer nicht-obstruktiven Azoospermie bzw. hochgradigen Oligozoospermie lassen sich Mikrodeletionen im langen Arm des Y-Chromosoms (Yq11) nachweisen. Sollte bei einem Mann eine solche Mikrodeletion als Ursache der Azoospermie bzw. Oligozoospermie nachgewiesen werden, muß das Paar darüber aufgeklärt werden, daß die durch das ICSI-Verfahren gezeugten männlichen Nachkommen die Deletion tragen und damit infertil sein werden. Eine pränatale Diagnostik zum Nachweis dieser Y-chromosomalen Mikrodeletion halten wir für nicht indiziert.

Schlußfolgerung: Zum gegenwärtigen Zeitpunkt empfehlen die meisten Reproduktionszentren aus Sicherheitsgründen bei jedem Paar mit einer Schwangerschaft nach ICSI zumindest eine pränatale Chromosomenanalyse. Erst wenn ausreichend viele Schwangerschaften nach ICSI auf Fehlbildungen und Chromosomenaberrationen untersucht worden sind, wird man entscheiden können, ob eine solche Empfehlung gerechtfertigt ist.