

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

ENGEL W, NEESEN J

*Praxisbezogene genetische Aspekte der assistierten Reproduktion  
und der Präimplantationsdiagnostik*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2000; 10 (1) (Ausgabe  
für Österreich), 7-14*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

# Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

## Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# PRAXISBEZOGENE GENETISCHE ASPEKTE DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION UND DER PRÄIMPLANTATIONS-DIAGNOSTIK

## Summary

The intracytoplasmic sperm injection procedure (ICSI) is a very successful treatment option for couples with male factor infertility. Some couples treated with ICSI have an increased risk for a genetic disease in their children. A genetic counselling session is therefore advised prior to ICSI. However most couples do not have an increased risk for a genetic disease. Based on literature data there is as yet no

hint that children conceived by ICSI have a higher rate of severe birth defects. A similar statement concerning the rate of chromosomal abnormalities found in these children can not be made yet. Preimplantation diagnostics of embryos generated by ICSI could be used in the following settings to improve the chances for a successful pregnancy:

- 1) If there is an increased risk for a monogenic disease;
- 2) To select embryos with a balanced karyotype.

Frage kann heute noch immer nicht definitiv beantwortet werden.

Es gibt Autoren, die davon ausgehen, daß mit ICSI ein erhöhtes Risiko für Kinder mit genetisch bedingten Erkrankungen und Fehlbildungen verbunden ist. Sie argumentieren, daß bei der normalen Reproduktion gegen Spermien, die genetische Defekte und Chromosomenanomalien tragen, selektiert wird. Da bei ICSI diese Selektion ausgeschaltet wird, müssen bei den so gezeugten Kindern häufiger genetisch bedingte Erkrankungen auftreten. Mit dieser Argumentation haben sich die Autoren in mehreren Publikationen ausführlich auseinandergesetzt [1–3] und sind aufgrund der Literatur zu dem Schluß gekommen, daß weder im weiblichen Genitaltrakt noch an der Zona pellucida der Eizelle gegen Spermien selektiert wird, die genetische Defekte tragen; diese Spermien können ganz normal befruchten. Vielmehr gilt: Gegen genetische Defekte und Chromosomenanomalien wird nach der Befruchtung und während der Embryonalentwicklung selektiert. Dementsprechend dürfte bei den meisten Paaren, die ICSI in Anspruch nehmen, kein erhöhtes Risiko für Kinder mit genetisch bedingten Defekten oder Chromosomenanomalien bestehen.

Es gibt aber Paare, bei denen man nach ICSI von einem erhöhten Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen, Chromosomenanomalien, Fehlbildungen und Infertilität bei den Nachkommen ausgehen muß. Das sind Paare, bei denen auch ohne ICSI – also wenn diese sich ganz normal reproduzieren könnten – ein solches erhöhtes Risiko bestünde.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) hat sich als sehr erfolgreiches Verfahren zur Behandlung der ungewollten Kinderlosigkeit bei Paaren mit andrologisch bedingter Infertilität herausgestellt. Es gibt dabei Paare, bei denen nach ICSI mit einem erhöhten Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen bei den Kindern zu rechnen ist. Bei jedem Paar sollte daher vor ICSI eine genetische Beratung erfolgen. Bei den allermeisten Paaren besteht jedoch kein solch erhöhtes Risiko. Die bislang vorliegenden Daten in der Literatur lassen die Annahme zu, daß bei ICSI-Kindern die Rate schwerer Fehlbildungen nicht erhöht ist. Eine entsprechende Aussage ist für das Risiko für Chromosomenanomalien derzeit noch nicht möglich. Die Präimplantationsdiagnostik könnte bei Embryonen, die durch ICSI zustande gekommen sind, angewendet werden, um 1. genetisch bedingte Defekte, für die das jeweilige Paar ein hohes Risiko hat, zu erkennen oder 2. durch die

Chromosomenanalyse chromosomal aberrante Embryonen zu erkennen, diese zu selektieren und damit die Chance des Paares auf eine erfolgreiche Schwangerschaft zu verbessern.

## EINLEITUNG

Das invasivste Verfahren in der assistierten Reproduktion ist die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Einzelne Spermien aus dem Ejakulat, aus dem Nebenhoden, aus dem Testis oder unreife, haploide Keimzellen (Spermatiden) aus dem Testis können in die Eizellen injiziert werden und zu Schwangerschaften und zu Geburten führen. ICSI ist also primär das Verfahren der assistierten Reproduktion bei andrologisch bedingter Infertilität. Bis heute sind weltweit etwa 70.000–80.000 Kinder nach ICSI geboren worden. Mit der Einführung von ICSI 1992/1993 ist sofort die Frage nach dem Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen, Chromosomenanomalien und Fehlbildungen bei solchermaßen gezeugten Kindern gestellt worden. Diese

Daraus ergibt sich die erste praxisbezogene Forderung in bezug auf Paare, die ICSI in Anspruch nehmen wollen: Man muß bei jedem Paar vor ICSI feststellen, ob es ein erhöhtes Risiko hat. Dazu ist es notwendig, daß ein vollständiger Stammbaum beider Partner über drei Generationen erstellt wird, Aborte, Todgeburten, frühverstorbene Kinder, kinderlose Verwandte, Krankheiten in der Verwandtschaft detailliert erfaßt und mögliche genetische Ursachen abgeklärt werden. Hier kann es zu einer fruchtbaren Zusammenarbeit zwischen Reproduktionsmediziner und Humangenetiker im Rahmen der genetischen Beratung kommen.

## PAARE NACH ICSI MIT ERHÖHTEM RISIKO FÜR KINDER MIT GENETISCH BEDINGTEN ERKRANKUNGEN

1. Es ist eine gesicherte Erkenntnis, daß mit dem Alter der Mutter das Risiko für eine Schwangerschaft mit einer numerischen Anomalie der Autosomen und der Geschlechtschromosomen ansteigt [4]. Da das Alter der Frauen, die ICSI in Anspruch nehmen, im Vergleich zu den normal reproduzierenden Frauen erhöht ist, muß das Risiko dieser Frauen für Schwangerschaften und Kinder mit entsprechenden Anomalien erhöht sein. Diesen Frauen würde man auch bei normaler Reproduktion eine pränatale Diagnostik anbieten.

2. Es ist bekannt, daß bei 4–6% aller Männer mit andrologischen Störungen Chromosomenanomalien gefunden werden können,

die für die Fertilitätsstörung verantwortlich sind. Die Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenanomalie ist um so größer, je geringer die Spermienzahl ist [5, 6]. Während bei Neugeborenen die Rate von Chromosomenanomalien etwa 0,6% beträgt [7, 8], liegt sie bei Männern mit Azoospermie bei 13–15% und bei Männern mit Oligozoospermie (< 10 Mill./ml) bei 7–10% (Tab. 1).

Bei Männern mit Azoospermie findet man häufiger Aberrationen der Geschlechtschromosomen, wie z. B. 47,XXY beim Klinefelter-Syndrom, bei Männern mit Oligozoospermie häufiger Aberrationen der Autosomen (z. B. Translokationen) [5]. Werden Spermien solcher Männer für ICSI verwendet, besteht je nach den z. B. an einer Translokation beteiligten Chromosomen und deren Anteilen an der Translokation ein Risiko von bis zu 25% oder mehr für ein Kind mit einer unbalancierten Chromosomentranslokation, die zu schweren körperlichen und geistigen Fehlbildungen führen kann. Darüber hinaus ist die Abortrate bei solchen Paaren deutlich erhöht. Nicht selten aber findet man die Translokation auch bei Geschwistern solcher Männer, die sich trotzdem ganz normal fortpflanzen können. Interessan-

terweise haben Chromosomenuntersuchungen bei Paaren vor ICSI nicht nur eine erhöhte Rate an Chromosomenanomalien bei den Männern, sondern auch bei den Partnerinnen ergeben. Die gegenwärtigen Angaben liegen bei etwa 3% für echte Chromosomenanomalien [9, 10].

3. Seit einigen Jahren weiß man, daß im langen Arm des Y-Chromosoms (Region Yq11.23) Gene lokalisiert sind, die für die Spermatogenese wichtig sind. Nach Literaturangaben findet man bei 1–55% (realistisch vermutlich 3–5%) der Männer mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie (< 1 Mill. Spermien/ml) molekulargenetisch nachweisbare Deletionen in diesem Bereich [11]. Untersucht man eine nicht selektierte Gruppe von Männern mit Fertilitätsstörungen, so findet man solche Deletionen bei etwa 0,6% [12], wobei alle Männer mit einer Deletion aufgrund des Spermioграмms oder der Testishistologie der Gruppe der Azoo- oder Oligozoospermiker zugeordnet werden können. Verwendet man die Spermien solcher Männer für ICSI, werden alle männlichen Nachkommen ebenfalls infertil – ansonsten aber gesund – sein.

Tabella 1: Ergebnisse von Chromosomenuntersuchungen bei infertilen Männern mit einer Spermatozoendichte < 20 Mio. Spermien/ml

Referenz	Azoospermie	Oligozoospermie			Gesamt
		< 5 Mio.	5–10 Mio.	< 20 Mio.	
[5] untersuchte Männer	244	231	61	112	648
Chromosomenaberrationen (%)	13,1	6,9	4,9	2,7	8,3
[6] untersuchte Männer	621	518	461	464	2064
Chromosomenaberrationen (%)	15,2	8,5	4,8	0,4	7,8

4. Etwa 1–2% der Fälle mit männlicher Infertilität können auf eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) zurückgeführt werden. Molekulargenetische Untersuchungen haben belegt, daß es sich dabei in der überwiegenden Zahl der Fälle um eine monosymptomatische Form der Mukoviszidose (Cystische Fibrose = CF) handelt. Im Gen für die CF auf Chromosom 7 (Region 7q31) sind mehr als 700 verschiedene Mutationen bekannt. Dörk et al. [13] weisen daraufhin, daß bei 75% der Patienten mit CBAVD (ohne Nierenbeteiligung) mehrere Mutationen oder Variationen im CF-Gen gefunden werden, bei 20% nur eine. Auch bei der kongenitalen unilateralen Aplasie des Vas deferens (CUAVD) sind Mutationen im CF-Gen zu finden. Je nach Genotyp am CF-Genort bei der Partnerin hat ein solches Paar ein sehr niedriges oder ein bis zu 50%iges Risiko für ein Kind mit CF oder im Falle eines Jungen ein entsprechendes Risiko für eine CBAVD. Daraus folgt, daß bei jedem Mann

mit CBAVD oder CUAVD und bei seiner Partnerin vor ICSI eine detaillierte Mutationsanalyse im CF-Gen vorgenommen werden sollte.

Bei etwa 20% der CBAVD-Patienten findet man keine Mutation im CF-Gen, wohl aber eine sonographisch nachweisbare Fehlbildung der Nieren (z. B. eine einseitige Nierenagenesie). Hierbei handelt es sich um eine von der CF abgrenzbare Krankheitsentität, die ebenfalls genetisch bedingt sein dürfte [14, 15]. Das Risiko für eine CBAVD bei männlichen Nachkommen dürfte hier bis zu 50% betragen [2].

5. Bei einigen Patienten ist die Fertilitätsstörung Teilsymptom eines genetisch bedingten Syndroms; es sind mehr als 50 solcher Syndrome bekannt [16]. Das Risiko für die Fertilitätsstörung ergibt sich dann aus dem Wiederholungsrisiko für den Gendefekt.

Die Darstellungen sollten zeigen, daß es tatsächlich Paare gibt, bei denen nach ICSI ein erhöhtes

Risiko für genetisch bedingte Fehlbildungen bzw. Infertilität besteht. Wichtig ist der Hinweis, daß sich dieses Risiko nicht aus der ICSI-Prozedur ergibt, sondern aus genetischen Veränderungen, die der Infertilität zugrunde liegen. Der Humangenetiker empfiehlt daher bei jedem Paar vor ICSI eine genetische Beratung.

## WELCHE INFORMATIONEN LIEGEN ÜBER FEHLBILDUNGEN UND CHROMOSOMENANOMALIEN BEI KINDER NACH ICSI VOR?

Die bislang publizierten Daten über schwere Fehlbildungen bei Kindern, die nach ICSI geboren wurden, sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt. Diese Daten lassen keinesfalls die Aussage zu, daß die Rate schwerer Fehlbildungen bei ICSI-Kindern erhöht ist. Dabei ist insbesondere zu berücksichtigen, ob die Fehlbildungen aktiv oder passiv erfaßt wurden.

In Mainz und Magdeburg werden Fehlbildungen bei Neugeborenen aktiv erfaßt. Im Rahmen des sogenannten Mainzer Modells wurden 20.248 Neugeborene untersucht; bei 7,3% von ihnen wurde mindestens eine große Fehlbildung gefunden [17]. Die aktive Erfassung von Fehlbildungen bei 5.255 Neugeborenen im Rahmen des Magdeburger Modells ergab eine Rate von 7,8% großen Fehlbildungen [17] gegenüber 3–4% bei „passiver“ Erfassung der Fehlbildungen. – Außerdem muß bei der Bewertung der Fehlbildungsraten bei ICSI-Schwangerschaften auch die höhere Fehlbildungsrate bei Mehrlingsschwangerschaften berücksichtigt werden. Die Häu-

Tabelle 2: Daten zur Rate schwerer Fehlbildungen (*major malformations*) bei Geburt von Kindern nach ICSI. Die Fehlbildungsraten liegen durchweg bei 2–5%. Die Zitate finden sich bei Ludwig und Diedrich [32].

Literatur	Anzahl <i>major malformations</i> /geborene Kinder	
Bonduelle et al., 1995	6/ 273	(2,2%)
Bonduelle et al., 1995	23/ 848	(2,7%)
Govaerts et al., 1995	3/ 76	(3,9%)
Palermo et al., 1996	9/ 578	(1,6%)
Bonduelle et al., 1996	23/ 877	(2,6%)
Wennerholm et al., 1996	2/ 210	(1,0%)
ICSI Task Force, 1994 (Bonduelle et al., 1995)	18/ 763	(2,3%)
ICSI Task Force, 1995 (Ludwig et al., 1996)	127/6692	(1,9%)
D.I.R., 1996	18/ 662	(2,7%)
Govaerts et al., 1998	4/ 143	(2,8%)
Bowen et al., 1998	4/ 89	(4,5%)
Bonduelle et al., 1998	4/ 164	(2,4%)
Bonduelle et al., 1998	57/1987	(2,9%)
Loft et al., 1998	16/ 730	(2,9%)
Palermo et al., 1998	23/1131	(2,0%)
Ludwig et al., 1999	9/ 267	(3,4%)

figkeit von Mehrlingsschwangerschaften nach ICSI wird mit 20–30% angegeben.

Zwischenzeitlich liegen auch erste Daten über die postnatale Entwicklung von ICSI-Kindern vor. Die Aussagen daraus sind allerdings diskrepant. Während Bowen et al. [18] von einer verzögerten Entwicklung der ICSI-Kinder berichten, haben Bonduelle et al. [19] zumindest keinen Unterschied zwischen IVF und ICSI-Kindern feststellen können. Die Sammlung weiterer Daten ist notwendig.

Die bislang publizierten Daten über Chromosomenanomalien bei ICSI-Schwangerschaften sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Van Opstal et al. [20] haben 1997 über 71 pränatale Karyotypen bei 64 ICSI-Schwangerschaften berichtet. Sie haben 9 Chromosomenaberrationen gefunden, davon 6 Aberrationen der Gonosomen und 3 der Autosomen. Alle 6 Gonosomenaberrationen waren väterlicher, die beiden untersuchten Autosomenaberrationen müt-

terlicher Herkunft. Im Gegensatz dazu haben Wennerholm et al. [21] bei der pränatalen Chromosomenanalyse von 58 ICSI-Schwangerschaften keine Chromosomenanomalien gefunden. In der einzigen größeren pränatalen Chromosomenstudie von der Brüsseler Arbeitsgruppe wurden bei 1.082 Pränataldiagnosen 28 chromosomal auffällige Karyotypen (2,6%) festgestellt [22], von denen 11 familiär vererbt wurden und daher hier nicht weiter betrachtet werden müssen. Bei den 18 (1,7%) in den ICSI-Schwangerschaften *de novo* aufgetretenen Chromosomenanomalien handelt es sich neunmal um Gonosomen- und ebenso oft um Autosomenaberrationen, davon 5 Trisomien und 4 Translokationen. Angaben über die Herkunft der Chromosomenaberrationen (paternal oder maternal) liegen nicht vor, sind aber im Zusammenhang mit der Risikoabschätzung nach ICSI sehr wichtig.

Würde man die Prävalenz von 1,7% Chromosomenanomalien bei den ICSI-Schwangerschaften

aus Brüssel mit der bei Neugeborenen (0,6%) vergleichen, so müßte man von einem deutlich erhöhten Risiko für Chromosomenanomalien nach ICSI ausgehen. Man darf diese Prävalenz aber nur mit den Ergebnissen vergleichen, die man bei der Pränataldiagnostik von normal entstandenen Schwangerschaften gewonnen hat. Tabor und Philip [23] haben bei 2.264 schwangeren Frauen im Alter von 25–34 Jahren, die aufgrund ihrer Stammbaumanalyse als Frauen mit niedrigem Risiko für eine genetisch bedingte Erkrankung beim Feten eingestuft wurden, fetale Chromosomenanomalien in 1% der Fälle gefunden. Clark et al. [24] haben bei Amniozentesen an 7.200 Frauen mit Altersindikation in 2,5% der Fälle eine Chromosomenanomalie festgestellt. Für 1,4% der Chromosomenanomalien (Trisomien und Aneuploidien der Gonosomen) kann eine Beziehung zum erhöhten mütterlichen Alter hergestellt werden, die restlichen 1,1% der Chromosomenanomalien sind als altersunabhängig zu bewerten. Ferguson-Smith und Yates [25] haben bei 52.965 Amniozentesen von Frauen ab 35 Jahren eine Rate an Chromosomenaberrationen von 1,29% festgestellt, aber die Rate der *de novo* entstandenen strukturellen Chromosomenaberrationen in den Schwangerschaften der 35–42jährigen Frauen betrug lediglich zwischen 1 und 5 auf 10.000. Im Brüsseler Kollektiv sind es aber 3,6 auf 1.000. Eine ähnliche Erhöhung ist für die Gonosomenaneuploidien festzustellen, nämlich 8 auf 1.000 im Brüsseler Kollektiv gegenüber 4,3 auf 1.000 im Kollektiv von Ferguson-Smith und Yates. Die einzige gerechtfertigte Schlußfol-

Tabelle 3: Daten zur Rate chromosomaler Auffälligkeiten bei invasiven pränataldiagnostischen Eingriffen in Schwangerschaften nach ICSI. Die Zitate finden sich bei Ludwig und Diedrich [32].

Literatur		Zahl	%
In't Veld et al., 1995	de novo	5/ 15	33,3 %
	vererbt	0/ 15	–
ICSI Task Force, 1996	–	8/ 361	2,2 %
	de novo	0/ 108	–
Testart et al., 1996	vererbt	5/ 7	71,4 %
Wennerholm et al., 1996	–	0/ 58	–
Van Opstal et al., 1997	de novo	9/ 71	12,7 %
Bonduelle et al., 1998	de novo	2/ 70	2,9 %
Meschede et al., 1998	vererbt	3/ 18	16,7 %
Bonduelle et al., 1998	de novo	18/1082	1,7 %
	vererbt	10/1082	0,9 %
Ludwig et al., 1999	de novo	0/ 74	–
	vererbt	2/ 4	50 %
ICSI Task Force, 1998	–	15/ 666	2,3 %
Palermo et al., 1998	–	11/ 150	7,3 %

gerung, die aus diesen Vergleichen gezogen werden kann, ist, daß zu wenige pränatale Chromosomenanalysen von ICSI-Schwangerschaften vorliegen, um relevante Aussagen machen zu können.

Die bisher vorliegenden Daten zur aktiven Fehlbildungsdiagnostik bei nach ICSI geborenen Kindern reichen für eine abschließende Beurteilung des Risikos für Fehlbildungen in solchen Schwangerschaften nicht aus. Dies gilt auch für die Frage nach einem erhöhten Risiko für Chromosomenanomalien. Man kann eine geringe Risikoerhöhung für Chromosomenanomalien nach ICSI nicht ausschließen. Die Anomalien könnten aufgrund von chromosomalen Gonadomosaiken bei Mann und Frau [26] oder durch meiotische Chromosomenstörungen bei infertilen Männern mit normalem Chromosomensatz von 46,XY in Lymphozyten zustande kommen. Es wird berichtet, daß bei 1,5–7% der infertilen Männer Störungen der Meiose bestehen [27], die auch zu einer erhöhten Rate von Spermien mit Chromosomenanomalien führen können. Guttenbach et al. [28] haben bei ihren FISH-Analysen (Fluoreszenz-in-situ-

Hybridisierung) an den Spermien von 45 infertilen Männern zwei Männer mit einer deutlich erhöhten Diploidierate gegenüber fertilen Männern gefunden. Eine erhöhte Rate von Chromosomenanomalien in einem Kollektiv von ICSI-Schwangerschaften wäre damit erklärbar.

In Tabelle 4 sind die praxisbezogenen genetischen Aspekte der assistierten Reproduktion nach ICSI zusammengefaßt.

### WAS HAT DIE ASSISTIERTE REPRODUKTION MIT DER PRÄIMPLANTATIONS-DIAGNOSTIK ZU TUN?

In Deutschland muß eine Frau, die in hohes Risiko für ein Kind mit einer Chromosomenanomalie oder einer genetisch bedingten Erkrankung (z. B. Cystische Fibrose, Duchenne'sche Muskeldystrophie, Martin-Bell-Syndrom) hat, 10–14 Wochen warten, dann kann sie eine pränatale Diagnostik im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie (CVS) oder einer Amniozentese (AC) in Anspruch nehmen. Ist der Fetus von der

Erkrankung betroffen, dann hat die Frau zwei Optionen: Sie kann die Schwangerschaft weiterführen und ein betroffenes Kind bekommen, oder sie kann die Schwangerschaft abbrechen, was die Frauen in der Regel tun. Die Präimplantationsdiagnostik (PGD) erlaubt die Erkennung von Chromosomenanomalien und von Gendefekten bereits zu einem Zeitpunkt, an dem die Frau noch gar nicht schwanger geworden ist. Ein Abort ist also nicht mehr ins Kalkül zu ziehen.

Mit Hilfe der in-vitro Fertilisation oder ICSI werden Eizellen der Frau extrakorporal befruchtet, in der Kultur bis zum 8–10-Zellstadium entwickelt, dann entnimmt man mit Hilfe des Mikromanipulators zwei Zellen (Blastomeren), an denen die in Frage stehende Chromosomenanomalie oder der in Frage stehende Gendefekt untersucht wird. Der Restembryo kann in der Kultur weitergehalten werden, er erleidet durch die Biopsie keinen Schaden. Die Diagnostik kann innerhalb weniger Stunden erfolgen, und dann können die als nicht betroffenen diagnostizierten Embryonen der Frau transferiert werden. In der Regel wird man der Frau eine CVS oder AC anbieten, um das Ergebnis der Präimplantationsdiagnostik abzusichern.

Die Präimplantationsdiagnostik wird heute weltweit durchgeführt [29], es sind bislang mehr als 160 Kinder geboren worden. Chromosomenanomalien können wegen der geringen Zahl von Zellen, die für die Analyse zur Verfügung steht, nur mit Einschränkungen diagnostiziert werden. Alle genetisch bedingten Erkrankungen, die mit molekulargenetischen Metho-

Tabelle 4: Praxisbezogene genetische Aspekte der assistierten Reproduktion

1. Jedes Paar sollte vor ICSI genetisch beraten werden, um genetische Risiken zu erkennen und diagnostische Maßnahmen in einer Schwangerschaft planen zu können.
2. Jedes Paar sollte vor ICSI chromosomal untersucht werden, um vererbare Chromosomenanomalien festzustellen.
3. In jeder Schwangerschaft nach ICSI sollte eine pränatale Chromosomenanalyse angeboten werden, um eine *de novo* Chromosomenanomalie beim Fetus zu erkennen. Sorgfältige pädiatrische Untersuchungen der Neugeborenen sind notwendig.
4. Aborte bei ICSI-Paaren sollten chromosomal untersucht werden, die elterliche Herkunft einer eventuellen Chromosomenanomalie sollte festgestellt werden. Auch eine fetopathologische Untersuchung ist sinnvoll.

den, also auf der DNS-Ebene diagnostizierbar sind, können auch präimplantativ diagnostiziert werden [30].

In Deutschland ist die Präimplantationsdiagnostik verboten bzw. es ist zumindest in rechtlicher Hinsicht unklar, ob man sie durchführen darf. Dies ergibt sich aus dem Embryonenschutzgesetz aus dem Jahre 1991: „Mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe wird bestraft, wer es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen“. Früher wurde auch der Totipotenzaspekt als Grundlage des Verbots der Präimplantationsdiagnostik vorgebracht. Heute weiß man, daß die Blastomeren von menschlichen Embryonen nach dem 8–10-Zellstadium nicht mehr totipotent sind.

Die Präimplantationsdiagnostik sollte Paaren zur Verfügung stehen, bei denen nachgewiesenermaßen ein hohes Risiko für eine genetisch bedingte Erkrankung bei Kindern besteht. Von entscheidender Bedeutung sind dabei der Schweregrad der Erkrankung, die Therapiemöglichkeiten und die Prognose der in Frage stehenden Krankheit. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien würden in Deutschland etwa 50 Präimplantationsdiagnosen pro Jahr anstehen. In Deutschland ist Bewegung in die Frage nach der Zulässigkeit der Präimplantationsdiagnostik gekommen. Einerseits gibt es den Bericht der Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz vom 20. 6. 1999 „Präimplantationsdiagnostik – Thesen zu den medizinischen, rechtlichen und ethischen Problemstellungen“ (ISBN 3-87854-

142-2) und andererseits die demnächst zu publizierenden „Richtlinien zur Präimplantationsdiagnostik“ der Bundesärztekammer.

Die assistierte Reproduktion durch IVF oder ICSI ist die Voraussetzung für die Präimplantationsdiagnostik bei genetisch bedingten Erkrankungen. Es sind noch weitere Interaktionen zwischen assistierter Reproduktion und Präimplantationsdiagnostik denkbar:

1. Ein Paar ist infertil. Die Infertilität ist bedingt durch eine CBAVD beim Mann. Es wird sowieso ICSI zur Therapie der Kinderlosigkeit durchgeführt. Sollten dann die präimplantativen Embryonen auch auf die in Frage stehenden Mutationen im Gen für die Cystische Fibrose untersucht und die Embryonen mit 2 Mutationen nicht transferiert werden? Sollten auch die Chromosomen in den präimplantativen Embryonen untersucht werden, um die Chance des Paares für die Geburt eines Kindes zu erhöhen?

2. Die Chance, daß ein fertiles Paar pro Zyklus ein Kind bekommt, beträgt 25 %. Diese niedrige Effizienz ist im wesentlichen dadurch bedingt, daß ein großer Anteil (> 30%) der frühen Embryonen Chromosomenanomalien tragen und daher spontan abortiert werden. Je älter die Frau ist, desto höher ist dieser Anteil chromosomal aberranter Embryonen. Würde man mit Hilfe der PGD die chromosomal aberranten Embryonen selektieren und nur chromosomal normale Embryonen transferieren, dann sollte die Effizienz gesteigert werden können – z. B. auch nach IVF und ICSI. Munné et al. [31] berichten über entsprechende positive Ergebnisse bei

Frauen über 35 Jahren nach IVF: Spontanaborte ohne PGD = 23%, mit PGD = 9%; Geburten ohne PGD = 10,5%, mit PGD = 16,1%.

Die Verfahren der assistierten Reproduktion und der Präimplantationsdiagnostik sollten allen Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit bzw. Paaren mit hohem Risiko für Kinder mit schweren genetisch bedingten Erkrankungen zur Verfügung stehen. Für ICSI ist das derzeit in Deutschland nicht gewährleistet, weil die Krankenkassen die Kostenübernahme ablehnen. Für die Präimplantationsdiagnostik bedarf es der Neufassung des Embryonenschutzgesetzes, um Rechtssicherheit zu erreichen. Die Richtlinien zur Präimplantationsdiagnostik der Bundesärztekammer zeigen den vertretbaren Weg.

#### Literatur:

1. Engel W, Schmid M. Gibt es genetische Risiken der mikroassistierten Reproduktion? Fertilität 1995; 11: 214–28.
2. Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with micro-assisted reproduction? Hum Reprod 1996; 11: 2359–70.
3. Engel W, Schmid M, Pauer HU. Genetik und mikroassistierte Reproduktion durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion. Dt Ärztebl 1998; 95: A1902–8.
4. Hook E. Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 1981; 58: 282–5.
5. Yoshida A, Miura K, Shirai M. Cytogenetic survey of 1007 infertile males. Urol Int 1997; 58: 166–76.
6. Bourrouillou G, Calvas P, Bujau L, Miesusset R, Mansat A. Mitotic chromosomal anomalies among infertile men. Hum Reprod 1997; 12: 2337–8.
7. Hamerton JL, Canning N, Roy M, Smith S. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants. Clin Genet 1975; 8: 223–43.
8. Nielsen J, Kohlert M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Aarhus, Denmark. Hum Genet 1991; 87: 81–3.



9. Mau UA, Bäckert IT, Kaiser P, Kiesel L. Chromosomal findings in 150 couples referred for genetic counselling prior to intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 930–7.
10. Van der Ven K, Peschka B, Montag M, Lange R, Schwanitz G, Van der Ven HH. Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 48–54.
11. Simoni M, Bakker E, Eurlings MCM, Matthijs G, Maro E, Müller CR, Vogt PH. Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Int J Androl* 1999; 22: 292–9.
12. Schlösser M, Vogelsang S, Engel W. Mikrodeletionen im Y-Chromosom als Ursache männlicher Infertilität? *Fertilität* 1997; 13: 95–8.
13. Dörk T, Dworniczak B, Anlehl-Scholz C et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet* 1997; 100: 365–77.
14. Augarten A, Yaakov Y, Kerem BS, Halle D, Laufer J, Szeinberg A, Dor J, Mashiach S, Gazit E, Madgar I. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994; 344: 1473–4.
15. Schlegel P, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol* 1996; 155: 1644–8.
16. Meschede D, Horst J. The molecular genetics of male infertility. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 419–30.
17. Queisser-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen: Mainzer Modell. *Der Kinderarzt* 1997; 28: 557–65.
18. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1529–34.
19. Bonduelle M, Joris H, Hofmans K et al. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998; 351: 1553.
20. Van Opstal D, Los FJ, Ramlakhan S et al. Determination of the parent of origin in nine cases of prenatally detected chromosome aberrations found after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12: 682–6.



**Prof. Dr. med. Wolfgang Engel**

Geboren 1940 in Ludwigshafen a. Rhein, 1960–1965 Studium der Humanmedizin und der Psychologie in Heidelberg und in Freiburg i. Brg. 1967 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg, 1966–1969 Assistenzarzt im Kreiskrankenhaus Schorndorf, 1969–1976 wissenschaftlicher Assistent am Institut für Humangenetik der Universität Freiburg, 1975 Habilitation, 1976 Ruf auf den Lehrstuhl für Humangenetik an der Universität Göttingen. Seit 1977 Direktor des Institutes. 1986–1989 und 1993 Dekan der Medizinischen Fakultät, 1998/1999 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, Mitherausgeber der Zeitschrift „Reproduktionsmedizin“.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. med. Wolfgang Engel  
Institut für Humangenetik der Universität Göttingen  
D-37073 Göttingen, Heinrich-Düker-Weg 12  
E-mail: wengel@gwdg.de

21. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L Nilsson L, Reismer E, Wennergren M, Wikland M. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11: 1113–9.
22. Bonduelle M, Camus M, De Vos A et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999; 14 (Suppl 1): 243–64.
23. Tabor A, Philip J. Incidence of fetal chromosome abnormalities in 2264 low-risk women. *Prenat Diagn* 1987; 7: 355–64.
24. Clark BA, Kennedy K, Olson S. The need to reevaluate trisomy screening for advanced maternal age in prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 812–6.
25. Ferguson-Smith AM, Yates JRM. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative study on 52965 amniocenteses. *Prenat Diagn Special report* 1984; 4: 5–44.
26. Perrson JW, Peters GB, Saunders DM. Genetic consequences of ICSI. *Hum Reprod* 1996; 11: 921–3.
27. Lange R, Krause W, Engel W. Analyses of meiotic chromosomes in testicular biopsies of infertile patients. *Hum Reprod* 1997; 12: 2154–8.
28. Guttenbach M, Martinez-Exposito MJ, Michelmann HW, Engel W, Schmid M. Incidence of diploid and disomic sperm nuclei in 45 infertile men. *Hum Reprod* 1997; 12: 468–73.
29. Jones HW, Cohen J. IFFS surveillance 98. *Fert Steril* 1999; 71, Suppl 2: 1S–34S.
30. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE preimplantation genetic diagnosis (PGD) consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. *Hum Reprod* 1999; 14: 3138–48.
31. Munné S, Magli C, Cohen J et al. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 1999; 14: 2191–9.
32. Ludwig M, Diedrich K. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion. *Dt Ärztebl* 1999; 96: A2892–2901.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)