

Genetisch onderzoek bij mannelijke infertiliteit; een noodzaak

J.H.A.M.TUERLINGS, J.A.M.KREMER EN E.J.H.MEULEMAN

Van de Nederlandse echtparen is 15% na een jaar onbeschermde coïtus er niet in geslaagd een zwangerschap te bewerkstelligen.¹ Bij ongeveer de helft van de paren kan een mannelijke factor voor de fertiliteitsstoornis aangewezen worden.² Momenteel bekende oorzaken voor een mannelijke fertiliteitsstoornis zijn infecties, cryptorchisme, ejaculatiestoornissen, obstructie van de ductus deferens, medicatie, bestraling en enkele genetische aandoeningen, zoals het Klinefelter-syndroom en het Kallmann-syndroom. Meestal echter blijft het pathofysiologische mechanisme onduidelijk en wordt er van 'idiopathische mannelijke fertiliteitsstoornis' gesproken.

Tot voor kort waren er weinig mogelijkheden om de kans op zwangerschap bij andrologische stoornissen te verhogen. Daarin is verandering gekomen door de introductie van de intracytoplasmatische sperminjectie (ICSI), waarbij de zaadcel in vitro rechtstreeks in de eicel wordt geïnjecteerd met behulp van een micropipet.³ De zaadcel die hiervoor nodig is, kan afkomstig zijn uit het ejaculaat bij ernstige oligozoöpermie, maar kan bij azoöpermie ook chirurgisch verkregen worden uit de epididymis (microchirurgische epididymale sperma-aspiratie) of uit de testis (testiculaire spermaextractie). In april 1996 is ICSI met behulp van chirurgisch verkregen sperma in Nederland gestaakt in verband met de mogelijkheid van extra risico's voor het nageslacht.⁴

Sterker dan bij andere geassisteerde voortplantingstechnieken dringt zich bij ICSI de vraag op of de fertiliteitsstoornis een genetische oorzaak heeft en of ICSI de transmissie daarvan op het nageslacht bevordert.⁵ Verschillende auteurs hebben gesuggereerd dat een idiopathische mannelijke fertiliteitsstoornis mogelijk van genetische oorsprong is.^{6,7} De genetische risico's bij toepassing van ICSI bij deze mannen zouden kunnen bestaan uit enerzijds de overdracht van de fertiliteitsstoornis zelf en anderzijds de overdracht van eventueel daarmee samenhangende andere congenitale afwijkingen.

Hoe groot is de kans op transmissie van genetische afwijkingen door middel van ICSI? Kan klinisch genetisch onderzoek deze overdracht voorspellen en welke consequenties heeft dit voor de patiënt en zijn partner, en voor het eventuele nageslacht?

Aan de hand van de ziektegeschiedenis van 4 patiënten willen wij het nut van het klinisch genetisch onderzoek en van de counseling illustreren.

Zie ook de artikelen op bl. 1138, 1141 en 1149.

Patiënt A, een 38-jarige man, wordt samen met zijn echtgenote naar onze polikliniek verwezen in verband met een primaire fertiliteitsstoornis die sedert 3 jaar is vastgesteld. Aanvankelijk is de patiënt door een uroloog elders in verband met een ernstige oligozoöpermie zonder succes met clomifeen behandeld. Anamnestic komen op andrologisch gebied geen bijzonderheden naar voren.

Bij lichamelijk onderzoek is de adipositas opvallend: patiënt weegt 110 kg bij een lengte van 1.76 m met een overigens normale vetverdeling en een normaal beharingspatroon. Beide testikels zijn klein en atrofisch (volume van 5 en 8 ml; normaal 15-30). Transrectale ultrasonografie toont een kleine prostaatcyste en licht gedilateerde vesiculae seminales. Hormonaal onderzoek geeft geen afwijkende uitslagen: testosteron: 18,1 nmol/ml (normaal: 11-45); follikelstimulerend hormoon (FSH): 9 IE/ml (normaal: 1-10) en luteïniserend hormoon (LH): 5.4 IE/ml (normaal: 1-10). De semenanalyse toont bij herhaling een ernstige oligozoöpermie (0,1-0,3 miljoen zaadcellen/ml (normaal \geq 20), 0-15% slecht tot matig beweeglijk (normaal \geq 50% vrij goed of goed beweeglijk)) en de vorm van de spermien kan niet goed worden beoordeeld.

Op basis van deze bevindingen is het paar kandidaat voor ICSI en wordt klinisch genetisch onderzoek gestart in de vorm van een uitgebreide familieanamnese, chromosomaal onderzoek en specifiek moleculair-genetisch onderzoek naar microdeleties in het Y-chromosoom.

De familieanamnese is negatief en het moleculair-genetisch onderzoek laat geen deleties in het Y-chromosoom zien. Het chromosoomonderzoek echter toont een 46,XY/47,XXY-karyotype (de verhouding tussen beide varianten bedraagt 18:12), passend bij een mozaïek van het Klinefelter-syndroom (dat syndroom heeft het karyotype 47,XXY). Het oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de vrouw toont geen afwijkingen.

In twee sessies worden de consequenties van deze bevindingen met de patiënt en diens partner besproken. Concreet wordt het paar geïnformeerd over het klinisch beeld van het syndroom van Klinefelter en over de zeer geringe kans hierbij op een spontane graviditeit en, zo er een spontane zwangerschap ontstaat, over de kans van circa 1% op een kind met het Klinefelter-syndroom (deze kans is geschat op grond van ervaringen met andere chromosomale aandoeningen met een extra chromosoom). Hoe groot deze kans is na een ICSI-behan-

Academisch Ziekenhuis, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Afd. Antropogenetica: J.H.A.M.Tuerlings, klinisch geneticus.
Afd. Obstetrie en Gynaecologie: dr.J.A.M.Kremer, gynaecoloog.
Afd. Urologie: dr.E.J.H.Meuleman, uroloog.
Correspondentie-adres: J.H.A.M.Tuerlings.

deling kan niet ingeschat worden. De alternatieven bij kinderwens, zoals adoptie en donorinseminatie, worden in het licht van de genetische bevinding opnieuw besproken, waarna het paar aangeeft in aanmerking te willen komen voor ICSI. Zij staan inmiddels op de wachtlijst.

Patiënt B, een 31-jarige man, wordt door de huisarts verwezen wegens een secundaire fertiliteitsstoornis sedert 8 jaar. De echtgenote heeft bij een amenorroeduur van 6 weken een geobjectiveerde spontane abortus doormaakt. Patiënt is in verband met een ernstige oligozoöpermie eerder behandeld met clomifeen en testosteron oraal. Bij een testisbiopsie is een rijpingsremming ter hoogte van de spermatocyt vastgesteld. De andrologische anamnese is blanco behoudens een eenmalige urinekatheterisatie in de jeugd. Verder heeft patiënt een aantal botfracturen gehad na traumata.

Bij onderzoek zien wij een atletisch gebouwde man met een normaal beharingspatroon. De turgor van beide testikels is normaal, maar het volume is te laag (beiderzijds 13 ml). Hormonaal onderzoek laat geen afwijkingen zien: testosteron: 17 nmol/ml; FSH: 5,6 IE/ml; LH: 3,2 IE/ml. Semenanalyse laat bij herhaling een ernstige oligozoöpermie zien; 0,8-1,1 miljoen zaadcellen/ml, 20-60% matig tot vrij goed beweeglijk en 81% afwijkend van vorm.

Op grond van deze bevindingen is het paar kandidaat voor ICSI. Oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de echtgenote laat geen afwijkingen zien. Bij de eerste ICSI-behandeling worden 9 van de 13 verkregen oöcyten bevrucht en worden 2 goede embryo's in de uterus geplaatst. Helaas menstrueerde de partner 2 weken later. Alvorens het paar aan de tweede ICSI-cyclus deelnam, werd ons ICSI-protocol uitgebreid met het reeds beschreven klinisch genetisch protocol, waaraan ook dit echtpaar onderworpen werd.

De familieanamnese vermeldde 2 kinderen van de moeder van patiënt met congenitale afwijkingen. Deze 2 waren kort na de geboorte overleden. Nadere gegevens hierover waren niet meer te achterhalen. Het moleculair-genetisch onderzoek naar Y-chromosoomdeleties toonde geen bijzonderheden. Chromosomenonderzoek toonde een gebalanceerde translocatie (dat wil zeggen een herschikking door translocatie waarbij geen materiaal verloren is gegaan) tussen een chromosoom 4 en 16, resulterend in een karyotype met de aanduiding: 46,XY,t(4;16).

Er volgen twee gesprekken waarin wordt benadrukt dat dragerschap van een gebalanceerde translocatie meestal geen gevolgen voor de eigen gezondheid heeft, maar dat er wel een verband bestaat tussen translocaties en mannelijke fertiliteitsstoornissen; dat het overigens onduidelijk is of de gevonden translocatie en de oligozoöpermie met elkaar samenhangen. Aanvullend wordt het echtpaar geïnformeerd over het feit dat dragers van een gebalanceerde translocatie een verhoogde kans op een conceptus met eveneens een ongebalanceerde translocatie hebben. Er bestaat derhalve een grotere kans op spontane abortus en een geschatte extra kans van 2 à 4%

op een levendgeboren kind met congenitale afwijkingen en mentale retardatie. Bovendien worden de alternatieven bij kinderwens besproken. Op basis hiervan ziet het paar af van een tweede ICSI-cyclus en opteert het voor inseminatie met donorsperma.

Patiënt C, een 27-jarige man, wordt in 1988 samen met zijn partner voor een second opinion op onze polikliniek gezien in verband met een primaire fertiliteitsstoornis sedert 6 jaar. Op grond van een ernstige oligozoöpermie was aan het paar een infauste prognose afgegeven ten aanzien van de fertiliteit. Drie jaar eerder had het paar om deze reden een natuurgenezer en acupuncturist bezocht, zonder resultaat. Wij bevestigden de ernstige oligozoöpermie en de prognose, en het paar koos vervolgens voor donorinseminatie. Dit leidde niet tot een zwangerschap en toen in 1995 ICSI mogelijk was geworden, bezocht het paar wederom onze polikliniek. De (andrologische) anamnese leverde geen nieuwe gezichtspunten op.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een normaal gebouwde man, met beiderzijds normale testikels (volume van 20 ml). Bij hormonaal onderzoek werden geen afwijkingen gevonden: testosteron: 18,5 nmol/ml; FSH: 5,6 IE/ml; LH: 3,6 IE/ml. Semenanalyse gaf als uitslagen: volume: 4 ml (normaal > 2 ml volgens criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie); $0,2 \times 10^6$ spermatozoa/ml; zaadcellen sporadisch matig beweeglijk met niet goed beoordeelbare vorm.

Bij het klinisch genetisch onderzoek gaven de familieanamnese en het chromosoomonderzoek geen afwijkingen aan. Moleculair-genetisch onderzoek toonde de oorzaak van de ernstige oligozoöpermie: een microdeletie van de zogenaamde azoöpermiefactor (AZF)-c-regio in het Y-chromosoom. Ook het sperma bevatte deze microdeletie. Met de vraag of de deletie bij patiënt de novo was ontstaan werd ook bij zijn vader moleculair-genetisch onderzoek verricht. Deze bleek de microdeletie niet te hebben; de afwijking was dus inderdaad de novo ontstaan. Oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de partner liet geen afwijkingen zien.

De consequenties van deze bevinding worden met het echtpaar besproken: zonen zullen de deletie erven en zij zullen derhalve een ernstige oligozoöpermie of azoöpermie krijgen. Nadat ook de alternatieven bij kinderwens besproken zijn, geeft het echtpaar aan in aanmerking te willen komen voor ICSI.

In oktober 1996 wordt de vrouw bij de eerste ICSI-behandeling zwanger. Drie van de 8 oöcyten zijn gefertiliseerd en 2 dagen na de punctie worden 3 embryo's van redelijke kwaliteit in de baarmoeder teruggeplaatst. Bij een amenorroeduur van ruim 7 weken kan een intacte intra-uteriene eenlinggraviditeit aangetoond worden.

Patiënt D, een man van 35 jaar, werd door een uroloog elders naar ons verwezen wegens een primaire fertiliteitsstoornis sedert 2 jaar op basis van een bilaterale agenesie van de ductus deferens.

Bij lichamelijk onderzoek wordt de diagnose beves-

tigd. De testes hebben een normale grootte en consistentie (volume: 20 ml). Transrectale echografie toont tevens een hypoplasie van de vesicula seminalis links en een agenesie van de vesicula seminalis rechts. Hormonaal onderzoek geeft normale uitslagen. De semenanalyse laat, zoals verwacht bij een bilaterale agenesie van de ductus deferens, een azoöspermie zien met een lage fructoseconcentratie: 0,02 g/ml (normaal: 2-5), een gering ejaculaatvolume (1,0 ml) en een lage pH: 7,2 (normaal > 7,4).

In januari 1996 wordt een diagnostische microchirurgische epididymale sperma-aspiratie verricht, waarbij kwalitatief goede spermatozoa worden verkregen, geschikt voor cryopreservatie. Deze worden ingevroren. Het klinisch genetisch onderzoek bestaat uit een uitgebreide familieanamnese en een moleculair-genetisch onderzoek bij patiënt en diens partner naar mutaties in het gen voor cystische fibrose (CF; aan die ziekte wordt speciale aandacht gegeven, omdat congenitale bilaterale agenesie van de ductus deferens daarbij veel voorkomt). De familieanamnese bevat geen bijzonderheden. Bij moleculair-genetisch onderzoek blijkt patiënt homozygoot te zijn voor de R117H-mutatie met een 7T-'streich' (dit laatste betreft een T-nucleotidenreeks in intron 8 van het CF-gen. Er lijkt een relatie te bestaan tussen de klinische variatie en het aantal nucleotiden, 5 of 7, in dit gebied); bij de partner kan geen CF-mutatie worden aangetoond. Oriënterend fertiliteitsonderzoek bij de partner toont eveneens geen afwijkingen.

Met patiënt wordt besproken dat, met deze uitslagen, de kans op een kind met een vorm van CF in theorie kleiner is dan 1:400. Nadat de opties ten aanzien van kinderwens besproken zijn, geeft het paar aan in aanmerking te willen komen voor ICSI. Na het in april 1996 ingesteld moratorium in Nederland op ICSI met chirurgisch verkregen zaadcellen heeft het paar zijn toevlucht in het buitenland gezocht.

In eerste instantie werd bij patiënten A, B en C geen oorzaak voor de ernstige oligozoöspermie gevonden en werd deze als idiopathisch beschouwd. Bij patiënt A en B was de oligozoöspermie empirisch zonder resultaat behandeld, met clomifeen en (of) testosteron oraal. De patiënten werden vervolgens voor ICSI verwezen. Bij patiënt D was de diagnose 'ductus-deferensagenesie' gesteld. Bij alle 4 patiënten speelde het klinisch genetisch onderzoek een belangrijke rol bij de vaststelling van de oorzaak van de fertiliteitsproblemen en de keuze van behandeling. De instrumenten van het klinisch genetisch onderzoek zijn de familieanamnese, het chromosomaal onderzoek en het specifiek moleculair-genetisch onderzoek aan het DNA.

DE FAMILIEANAMNESE

Een recent Engels onderzoek liet zien dat 12% van de mannen met een afwijkende uitslag van de semenanalyse (in dat onderzoek gedefinieerd als minder dan 20×10^6 zaadcellen per ml en minder dan 50% motiliteit bij 2 analyses), mannelijke familieleden heeft die in het verleden medische hulp zochten in verband met een onver-

vulde kinderwens.⁸ De auteurs concluderen dat er bij mannelijke fertiliteitsstoornissen vaak een familiale component bestaat, waarbij waarschijnlijk meerdere genen betrokken zijn.

Met behulp van de familieanamnese kan men aanwijzingen vinden voor bekende aandoeningen, zoals Kallmann-syndroom of een familiale translocatie (patiënt B: een abortus en 2 vroegoverleden kinderen bij de moeder). Maar ook bij een familiale fertiliteitsstoornis waarvan de genetische achtergrond (nog) niet bekend is, kan de familieanamnese belangrijke aanwijzingen geven met betrekking tot de overervingsvorm (autosomaal, geslachtsgebonden, dominant of recessief) en de variabiliteit van de aandoening. Bovendien kan de familieanamnese richting geven aan verder wetenschappelijk onderzoek ter identificatie van nog onbekende genetische factoren. Wanneer de anamnese wordt aangevuld met vragen naar andere in de familie voorkomende aandoeningen, kan men elk paar een zo volledig mogelijk preconceptioneel advies geven.

CHROMOSOMALE DIAGNOSTIEK

Bij mannen met een azoöspermie of een ernstige oligoasthenoteratozoöspermie ($< 1 \times 10^6$ bewegende spermatozoa/ml) wordt bij chromosomale diagnostiek in respectievelijk 12 en 7% der gevallen een constitutioneel afwijkend karyotype gevonden, terwijl dit percentage in de normale populatie slechts 0,4 bedraagt.^{9 10} De gevonden afwijkingen kunnen de onvruchtbaarheid verklaren en betreffen meestal 47,XXY, mozaïeken hiervan of translocaties.

Mannen met het klassieke Klinefelter-syndroom kenmerken zich klinisch door azoöspermie, een incompleet secundair beharingspatroon, lange extremiteiten, een vrouwelijke vetverdeling met soms gynaecomastie. Deze uiterlijke kenmerken zijn echter vaak niet zo uitgesproken aanwezig. Indien er ook nog, zoals bij patiënt A, sprake is van een mozaïekkaryotype (46,XY/47,XXY) kan het enige symptoom een ernstige oligozoöspermie en kleine testikels zijn. De frequentie van het Klinefelter-syndroom is ongeveer 1 op 1000 mannen.¹¹ Bestaat er voor de nakomelingen een verhoogde kans op een extra geslachtschromosoom? In tegenstelling tot wat voor kort werd aangenomen, blijken ook primordiale geslachtscellen van het type 47,XXY een reductiedeling (meiose) te ondergaan en te kunnen uitrijpen tot zaadcellen.^{12 13} Het meeste onderzoek hiernaar werd verricht bij mannen met een 46,XY/47,XXY-mozaïekpatroon en een oligospermie. Mannen met het Klinefelter-syndroom en een 47,XXY-karyotype in alle onderzochte cellen hebben niet altijd een azoöspermie en tonen, zoals wij reeds hebben waargenomen, soms ook sporadisch zaadcellen in hun sperma. In theorie zou dit betekenen, dat 50% van deze zaadcellen bij mannen met het Klinefelter-syndroom (en geen mozaïekpatroon) een extra geslachtschromosoom heeft (karyotype 24,XX of 24,XY) en 50% normaal een geslachtschromosoom (23,X of 23,Y). Een enkele man met het Klinefelter-syndroom kan soms toch via de natuurlijke weg nakomelingen verwekken. Op grond van ervaringen met andere

chromosomale aandoeningen met een extra chromosoom kan worden geschat dat de kans op een zoon met een Klinefelter-syndroom maximaal 1% bedraagt. Dit relatief lage risico is gebaseerd op de natuurlijke selectie van zaadcellen met een normaal chromosomenpatroon voor bevruchting in vivo. Of dezelfde getallen ook gelden voor bevruchtingen met behulp van ICSI, waar de natuurlijke selectie gedeeltelijk ontbreekt, is (nog) niet duidelijk. Chromosomaal onderzoek van sperma en bepaling van het percentage zaadcellen met een extra geslachtschromosoom kunnen mogelijk de inschatting van de kans op een nakomeling met het Klinefelter-syndroom vergemakkelijken.

Bij een gebalanceerde translocatie is een deel van één of meerdere chromosomen verplaatst naar een ander chromosoom zonder dat significant chromosomaal materiaal verloren is gegaan. Translocaties komen vaak familiair voor en verder familieonderzoek is geïndiceerd. Ongeveer 0,2% van de bevolking is drager van een gebalanceerde translocatie.¹⁰ Verschillende auteurs hebben een verhoogde frequentie (0,7%) gerapporteerd van met name translocaties bij mannen met een fertiliteitsstoornis, zonder dat er een verklaring voor dit verband is.¹⁴⁻¹⁵ Ook bij patiënt B werd een translocatie aangetoond en wel tussen de chromosomen 4 en 16. Klinisch zijn gebalanceerde translocaties bij de drager zelf meestal niet manifest, bij het nageslacht echter kunnen ze leiden tot een ongebalanceerd chromosomenpatroon. Bij een ongebalanceerde translocatie is er een (deel van een) chromosoom of meerdere chromosomen te veel (trisomie) en (of) te weinig (monosomie). Translocatiedragers hebben op basis hiervan een verhoogde kans op abortus, doodgeboorte of op een kind met mentale retardatie of andere congenitale afwijkingen. Wanneer een translocatie wordt gevonden, kan op grond van literatuuronderzoek naar analoge translocaties en familieonderzoek naar dragerschap het risico voor het nageslacht bepaald worden.¹⁶ Of deze risico's bij toepassing van ICSI vergelijkbaar zijn met de risico's bij een natuurlijke bevruchting, is niet bekend.

DNA-DIAGNOSTIEK

Er zijn bij de mens slechts enkele genen bekend die een rol spelen bij mannelijke fertiliteitsstoornissen. Op dit moment hebben AZFa, b en c op het Y-chromosoom en het CF-gen op chromosoom 7 in de literatuur de meeste aandacht.

Al in 1976 werd door Tiepolo en Zuffardi gesuggereerd dat het Y-chromosoom een rol speelt in de spermatogenese.¹⁷ Zij vonden bij cytogenetisch onderzoek in een groep van 1170 subfertiele mannen 6 maal een microscopisch detecteerbare deletie in het Y-chromosoom. De vaders van deze mannen bleken een normaal Y-chromosoom te hebben, waaruit geconcludeerd kon worden dat de deletie de novo was ontstaan en een rol speelde in de spermatogenese. De onderzoekers noemden dit de azoöspermiefactor. Inmiddels zijn er met behulp van moleculair-genetisch onderzoek 3 regio's op het Y-chromosoom ontdekt die een rol spelen bij de spermatogenese, AZFa, AZFb en AZFc.¹⁸⁻²⁰ Bij patiënt

C toonde moleculair-genetisch onderzoek een submicroscopische deletie in het Y-chromosoom en wel in de AZFc-regio. Wanneer een deletie in het Y-chromosoom wordt aangetoond, is onderzoek bij vader (of broer) noodzakelijk om te verifiëren of het een de-novodeletie betreft. Indien immers ook zij dezelfde deletie hebben, maar fertiel zijn, is er waarschijnlijk sprake van een polymorfisme en is een relatie met de infertiliteit minder waarschijnlijk. Indien het een de-novodeletie betreft en de deletie ook in het sperma wordt aangetoond (zoals bij patiënt C), is de kans dat alle mannelijke nakomelingen de deletie zullen erven en dus ook een fertiliteitsstoornis hebben, zeer groot.

CF is de meest voorkomende autosomaal recessief overervende aandoening. De geschatte dragersfrequentie onder Nederlandse inwoners bedraagt ongeveer 1 op 30.²¹ De klassieke vorm van CF leidt tot long- en pancreasinsufficiëntie en bij mannen meestal tot fertiliteitsstoornissen. Sinds de ontdekking van het CF-gen, ook wel 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'-gen genoemd, is er over meer dan 400 mutaties en 80 DNA-sequentievarianten van dit gen gepubliceerd. Ongeveer 97% van de mannen met CF heeft een congenitale bilaterale agenesie van de ductus deferens, resulterend in azoöspermie. Maar ook blijkt dat 50-80% van de mannen met een dergelijke agenesie detecteerbare mutaties heeft in het CF-gen.²²⁻²³ Bij patiënt D en zijn partner werd om deze reden, na het vaststellen van een ductus-deferensagenesie, specifiek moleculair-genetisch onderzoek verricht naar de aanwezigheid van de mutaties in het CF-gen die in de Nederlandse populatie het meest voorkomen (en deze vertegenwoordigen circa 85% van alle in Nederland voorkomende mutaties). Onderzoek naar dragerschap bij de partner is aangewezen, omdat als dat aanwezig is er een kans bestaat op een kind met een 'vorm van CF', waarbij de ernst kan variëren van klassieke CF tot alleen ductus-deferensagenesie (afhankelijk van de mutaties). Bij de partner van patiënt D werd geen mutatie in het CF-gen gevonden. Daar slechts 85% van de mutaties gedetecteerd kan worden, is de kans voor patiënt D en zijn partner op een kind met een vorm van CF 1:400 (namelijk: $1/30 \times 0,15 \times 0,5$).

Dames en Heren, bij fertiliteitsstoornissen spelen genetische aspecten een steeds grotere rol. Een aantal daarvan is heden ten dage vast te stellen met behulp van klinisch genetisch onderzoek. Niet alleen kan hierdoor een diagnose gesteld worden, maar ook is een gericht erfelijkheidsadvies mogelijk. Dit is extra belangrijk nu zwangerschappen tot stand gebracht kunnen worden bij tot dusver onbehandelbare fertiliteitsstoornissen door middel van ICSI. Hierbij doet zich immers de klemmende vraag voor of de fertiliteitsstoornis en de eventueel daarmee samenhangende afwijkingen worden overgedragen op het nageslacht.

Het moge duidelijk zijn dat nog lang niet alle met ICSI samenhangende genetische extra risico's bekend zijn. Gelukkig tonen de meer dan 1000 tot dusver uit ICSI geboren kinderen geen hogere frequentie van con-

genitale afwijkingen op korte termijn.^{24 25} Vooral nog echter is het van belang de ICSI-behandeling te laten voorafgaan door geprotocolleerd klinisch genetisch onderzoek en te laten volgen door een langetermijnfollow-up van de op deze wijze verwekte kinderen.

Wij danken prof.dr.J.M.W.M.Merkus en mw.dr.D.D.M.Braat, gynaecologen, voor hun commentaar.

ABSTRACT

Genetic investigation required in male infertility. – Four men aged 38, 31, 27 and 35 years were examined because of infertility. The first three had idiopathic oligozoospermia, the other bilateral ductus deferens agenesis. They were referred for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Clinical genetic investigation including thorough family history, chromosome investigation and molecular DNA investigation revealed that one patient had mosaicism for Klinefelter syndrome (46,XY/47,XXY), the second a familial balanced translocation (46,XY,t(4;16)) and the third a microdeletion in the AZFc region of the Y chromosome, while the fourth was homozygous for a cystic fibrosis mutation. In view of new fertilisation techniques such as ICSI, clinical genetic investigation is of great importance. It is not known whether these new techniques facilitate transmission of genetic disorders. Long-term follow-up of children conceived by ICSI is required.

LITERATUUR

- 1 Beurskens MPJC, Maas JWM, Evers JLH. Subfertiliteit in Zuid-Limburg: berekening van incidentie en van beroep op specialistische zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:235-8.
- 2 Weber RFA, Dohle GR, Roijen JH van, Velde ER te, Kooij RJ van, Vreeburg JTM. De rol van andrologie bij diagnostiek en behandeling van fertiliteitsstoornissen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:922-5.
- 3 Steirteghem AC van, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staessen C, Smits J, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993;8:1061-6.
- 4 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG). NVOG standpunt nr 3, april 1996. Utrecht: NVOG, 1996.
- 5 Hollanders JMG, Meuleman EJH, Wetzels AMM. Risico's van intracytoplasmatische zaadcelinjectie voor het nageslacht? *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:9-11.
- 6 Skakkebaek NE, Giwercman A, Kretser D de. Pathogenesis and management of male infertility. *Lancet* 1994;343:1473-9.
- 7 Meschede D, Geyter C de, Nieschlag E, Horst J. Genetic risk in micromanipulative assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:2880-6.
- 8 Lilford R, Jones AM, Bishop DT, Thornton J, Mueller R. Case-control study of whether subfertility in men is familial. *BMJ* 1994;309:570-3.
- 9 Retief AE, Zyl JA van, Menkveld R, Fox MF, Kotzè GM, Brusnicki J. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1984;66:162-4.
- 10 Pronk JC, Geraedts JPM, Anders GJPA, Eriksson AW, Niermeijer MF. *Medische genetica*. Utrecht: Bunge, 1989:161.
- 11 Pronk JC, Geraedts JPM, Anders GJPA, Eriksson AW, Niermeijer MF. *Medische genetica*. Utrecht: Bunge, 1989:162.
- 12 Vidal F, Navarro J, Templado C, Brusadin S, Egozcue J. Synaptonemal complex studies in a mosaic 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1984;66:306-8.
- 13 Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, Cozzi J, Pelletier R, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996;97:171-5.
- 14 Micic MD, Nikolis JG, Mici SR. 13/14 Translocation in a man with reproductive failure. Mitotic and meiotic studies. *Hum Genet* 1980;55:137-9.

- 15 Tharapel AT, Tharapel SA, Bannerman RM. Recurrent pregnancy losses and parental chromosome abnormalities: a review. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:899-914.
- 16 Stengel-Rutkowski S, Stene J, Gallano P. Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations. *Monographie des annales de génétique*. Parijs: Expansion Scientifique Française, 1988:14, 38.
- 17 Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34:119-24.
- 18 Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995;10:383-93.
- 19 Reijo R, Alagappan RK, Patrizio P, Page DC. Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 1996;347:1290-3.
- 20 Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, Kiesewetter F, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996;5:933-43.
- 21 Kooij L. Screening op gendragerschap van cystische fibrose: voor- en nadelen van verschillende scenario's. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:818-23.
- 22 Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Lafitte JJ, Manouvrier S, Biserte J, et al. Abnormal distribution of CF delta F508 allele in azoospermic men with congenital aplasia of epididymis and vas deferens [letter]. *Lancet* 1990;336:512.
- 23 Le Lannou D, Jezequel P, Blayau M, Dorval I, Lemoine P, Dabadie A, et al. Obstructive azoospermia with agenesis of vas deferens or with bronchiectasia (Young's syndrome): a genetic approach. *Hum Reprod* 1995;10:338-41.
- 24 Bonduelle M, Wilikens A, Buysse A, Assche E van, Devroey P, Steirteghem A van, et al. Prospective follow-up study of 1228 children born after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Am J Hum Genet* 1996;59(A):88.
- 25 Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A, et al. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10:3327-31.

Aanvaard op 17 maart 1997

Bladvulling

De geest en de bouw van de hersenen

Degeneratie van het karakter behoeft niet aangeboren te zijn en kan zelfs gepaard gaan met een eminent verstand, zooals bij Napoleon I, bij Mahomed enz.

Ook de leer van LOMBROSO omtrent de verhouding tusschen genie en degeneratie, beschouwt FLECHSIG als een fundamentele dwaling van de grofste soort. Hij meent, dat het genie altijd gepaard gaat met een bijzonderen bouw der hersenen, zelfs in zoodanige mate, dat men onderscheid kan maken tusschen wetenschappelijke en kunstenaars-genies. In elk geval kan men geniale en pathologische geestesproducten niet met elkander vergelijken; ook de anatomie leert duidelijk, dat er meestal een diepe kloof bestaat tusschen de hersenorganisatie van geniale en van zieke of misdadige menschen. De exacte wetenschap komt dus hier tot een resultaat, dat geheel overeen komt met de eischen van het gezond verstand: de groote geesten op het gebied van wetenschap en kunst, kunnen geen wezenlijke verwantschap bezitten met het schuim van het menschelijk geslacht, de geboren misdadigers.

(Wetenschappelijke Mededeelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1897;41:189.)