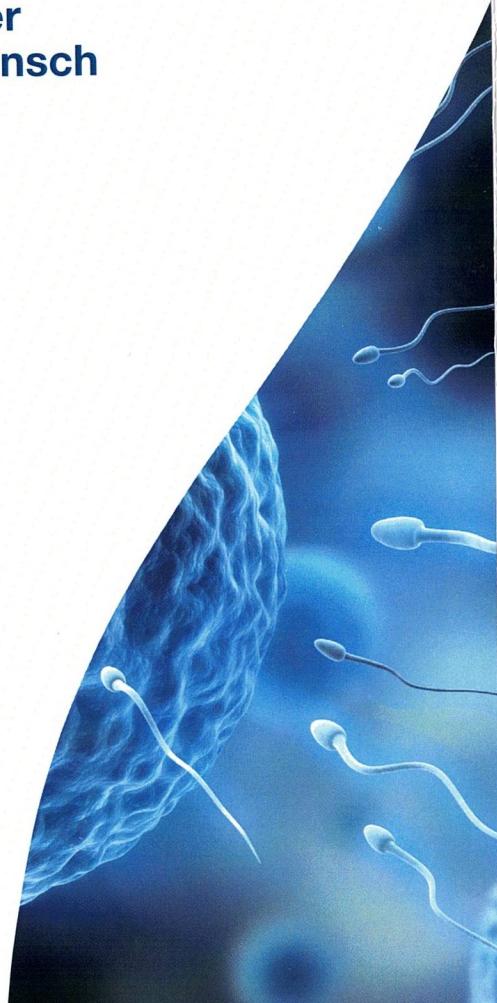


Unerfüllter Kinderwunsch



Kontakt

SYNLAB MVZ Humangenetik Freiburg GmbH

Heinrich-von-Stephan-Straße 5
79100 Freiburg
T +49 761 896 454 0
F +49 761 896 454 9
kontakt.humangenetik-freiburg@synlab.com

SYNLAB MVZ Humangenetik Mannheim GmbH

Harrlachweg 1
68163 Mannheim
T +49 621 422 860
F +49 621 422 868 8
humangenetik-mannheim@synlab.com

SYNLAB Labor für Zytogenetik Mannheim

Praxisräume des SYNLAB MVZ Ettlingen GmbH
Brunhildestraße 70
68199 Mannheim
T +49 621 822742
F +49 621 827483
humangenetik-heidelberg@synlab.com

SYNLAB MVZ Humangenetik München GmbH

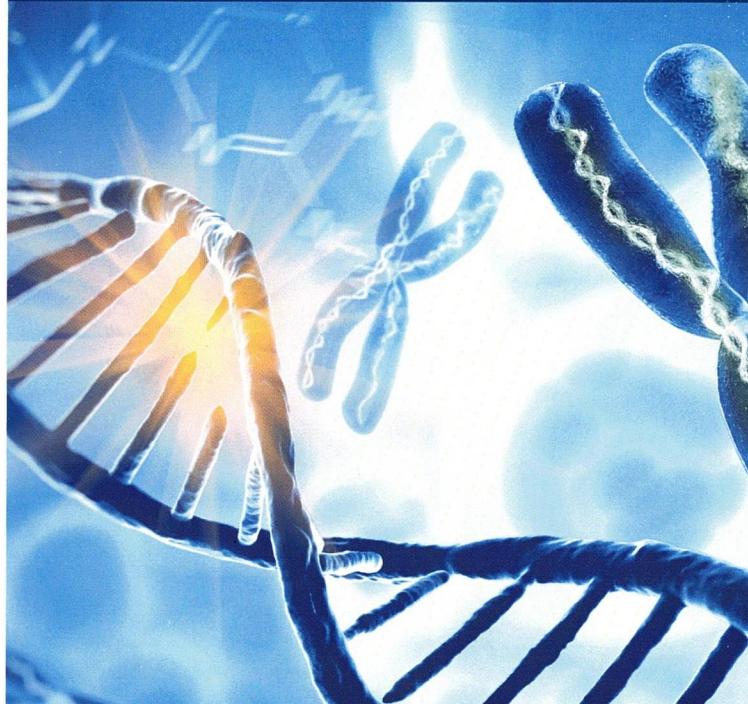
Lindwurmstraße 23
80337 München
T +49 89 548 629 0
F +49 89 548 629 243
humangenetik-muenchen@synlab.com

© SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Die Inhalte erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und dienen ausschließlich dem Zweck der Information und Weiterbildung. Konsultieren Sie bei gesundheitlichen Fragen oder Beschwerden stets die Ärztin oder den Arzt Ihres Vertrauens. Keine Haftung für Irrtümer, Fehler und falsche Preisangaben. Änderungen bleiben vorbehalten. Alle Texte, Fotos und Inhalte unterliegen dem Urheberrecht. Keine Verwendung ohne ausdrückliche Erlaubnis des Rechteinhabers.

Einleitung

In Deutschland liegt die Geburtenrate im Jahr 2023 bei 1,35 Geburten pro Frau, wobei Mütter im Durchschnitt bei der ersten Geburt 30,3 und Väter 33,2 Jahre alt sind.¹ Im Jahr 1991 waren Frauen bei der Geburt des ersten Kindes noch durchschnittlich 27,9 und Väter 31 Jahre alt.² Da mit zunehmendem Alter sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Fertilität abnimmt und das Abortrisiko steigt, haben bis zu 20 % aller Paare einen unerfüllten Kinderwunsch und bleiben bis zu 7 % der Paare trotz Therapien kinderlos.³ Bei 30–40 % der Paare ist die männliche Infertilität Ursache des unerfüllten Kinderwunsches.⁴ Zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches und habitueller Aborte werden vor einer reproduktionsmedizinischen Behandlung folgende human-genetische Untersuchungen empfohlen:^{5–7}



Chromosomenanalyse bei beiden Partnern

Der menschliche Chromosomensatz besteht aus 23 Chromosomenpaaren, insgesamt 46 Chromosomen, wobei im weiblichen Chromosomensatz alle Chromosomen paarig vorliegen (22 Autosomen und zwei X-Chromosomen) und im männlichen Chromosomensatz die Autosomen paarig und jeweils ein X- und ein Y-Chromosom vorliegen.⁸ Während der Keimzellreifung (Meiose) wird der Chromosomensatz auf die Hälfte reduziert, also auf 23 Chromosomen in Ei- und Samenzelle. Chromosomale Strukturveränderungen können während der Meiose zu unbalancierten Chromosomensätzen der Keimzellen führen und anschließend zu einem unbalancierten Chromosomensatz der befruchteten Eizelle. In Abhängigkeit von der chromosomal Imbalance entsteht keine Schwangerschaft, treten Aborte und Totgeburten auf oder Kinder mit schweren Behinderungen und reduzierter Lebenserwartung werden geboren.

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 1–2:500 sind balancierte chromosomale Strukturveränderungen häufig. In den allermeisten Fällen sind Träger solcher Chromosomenveränderungen völlig unauffällig und gesund. Allerdings zeigen Männer mit balancierten chromosomal Strukturveränderungen häufig Spermatogenesestörungen. Trägt einer der Partner eine balancierte chromosomale Strukturveränderung, besteht häufig ein unerfüllter Kinderwunsch und/oder das Paar hatte Fehl- und Totgeburten. Daher sollten Chromosomenanalysen durchgeführt werden, wenn

- mehr als zwei Fehlgeburten auftraten
- eine In-vitro-Fertilisierung (IVF) geplant ist
- eine Spermatogenesestörung vorliegt
- in der Familie bereits eine Chromosomenveränderung bekannt ist

Sollten bei einem der Partner oder – selten – auch bei beiden Partnern chromosomale Strukturveränderungen wie balancierte reziproke Translokationen, Robertson'sche Fusionen oder Inversionen vorliegen, kann dem Paar auch in Deutschland Präimplantationsdiagnostik angeboten werden.

Untersuchung

- Chromosomenanalyse aus peripheren Lymphozyten
- Material: 2–5 ml Li-Heparin-Blut

Männliche Infertilität

Bei etwa 10 % der infertilen Männer liegt eine schwere Spermatozogenesestörung im Sinne einer Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) oder sogar eine Azoospermie vor.⁶

Die häufigste genetische Ursache der nicht obstruktiven Azoospermie ist der 47, XXY-Karyotyp (Klinefelter-Syndrom).⁹ Dieser numerisch veränderte Chromosomensatz wird durch die Chromosomenanalyse nachgewiesen, ebenso wie im Falle eines OAT-Syndroms die zugrundeliegende chromosomale Strukturveränderung.

Eine nicht obstruktive Azoospermie kann aber auch auf einer Deletion in der Azoospermie-Faktor-Region (AZF) auf dem Y-Chromosom beruhen. Durch Überprüfung des Ausmaßes der Deletion sind Vorhersagen für den Erfolg einer testikulären Spermienextraktion (TESE) möglich.⁶

Eine congenitale Aplasie der Samenleiter (CBAVD) führt zu einer obstruktiven Azoospermie.⁶ In den allermeisten Fällen beruht eine CBAVD auf relevanten Veränderungen im *CFTR*-Gen. Sollte der dringende Verdacht einer CBAVD bestehen, wäre der Nachweis ursächlicher relevanter Varianten im *CFTR*-Gen unbedingt zu empfehlen, da auch nach IVF mit Hilfe von intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) ein deutlich erhöhtes Risiko für Geburten von Kindern mit einer Cystischen Fibrose (Mukoviszidose) besteht.

Untersuchungen

- Nicht obstruktive Azoospermie: Analyse des AZF
- Obstruktive Azoospermie (congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, CBAVD): Sequenzanalyse des *CFTR*-Gens
- Material: ca. 5 ml EDTA-Blut

Weibliche Infertilität und Abortneigung

Abortneigung

Gerinnungsstörungen der Frau im Sinne einer Thrombophilie können die Implantation und die frühe Schwangerschaft stören und zu Aborten führen.⁷ Die häufigsten Ursachen sind Varianten im Faktor-2- und/oder Faktor-5-Gen. Da eine Thrombophilie neben der Abortneigung auch ein zum Teil deutlich erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse für die Frau bedeutet, sollte bei jeder Frau mit mehreren Aborten eine hämostaseologische Abklärung einschließlich der molekulargenetischen Untersuchung von F-2- und F-5-Gen erfolgen.

Untersuchungen

- Faktor-5-Leiden/APC-Resistenz
- Faktor-2-Promotormutation
- PAI1
- Material: 2–5 ml EDTA-Blut

Ovarialinsuffizienz

Bei den meisten Frauen in den Industrienationen setzt die Menopause im Alter von 50–52 Jahren ein.¹⁰ Bei ca. 10 % der Frauen setzt sie vor dem 45. Lebensjahr ein, bei 1–2 % vor dem 40. Lebensjahr und bei 0,1 % vor dem 30. Lebensjahr. Das Einsetzen der Menopause wird in der Regel durch den Verlust bzw. das Zurückgehen der ovariellen Funktion bedingt. Setzt dieser/diese vor dem 40. Lebensjahr ein, wird dies als premature ovarian insufficiency/failure, d. h. vorzeitige Ovarialinsuffizienz (POF bzw. POI), bezeichnet.

In den meisten Fällen ist POF/POI idiopathisch, d. h. ohne erkennbare Ursache. Es gibt jedoch eine ausgeprägte genetische Komponente. Mehrere Kandidatengene wurden bereits identifiziert. Bei 3–15 % der POF/POI-Patientinnen wird eine Prämutation im *FMR1*-Gen nachgewiesen, die die häufigste bekannte genetische Ursache für POF/POI bedeutet. Weiterhin können pathogene Varianten in Oozyten-spezifischen Faktoren, Wachstumsfaktoren der Follikulogenese oder Hormonrezeptoren eine POF/POI verursachen.

Untersuchung

Bestimmung des CGG-Repeats im Promotor des *FMR1*-Gens: Southern Blot, Fragmentanalyse; Überprüfung klinisch relevanter Varianten, Deletionen/Duplikationen in POF/POI-spezifischen Genen: Next Generation Sequencing (NGS), Panel-Analyse. Material: 2–5 ml EDTA-Blut