

# Unerfüllter Kinderwunsch



# 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.<sup>1</sup> Im Jahr 1991 waren Frauen bei der Geburt des ersten Kindes noch durchschnittlich 27,9 und Väter 31 Jahre alt.<sup>2</sup> 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.<sup>3</sup> Bei 30–40 % der Paare ist die männliche Infertilität Ursache des unerfüllten Kinderwunsches.<sup>4</sup> Zur Abklärung eines unerfüllten Kinderwunsches und habitueller Aborte werden vor einer reproduktionsmedizinischen Behandlung folgende human-genetische Untersuchungen empfohlen:<sup>5–7</sup>



# 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.<sup>8</sup> 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 chromosomalen 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 chromosomalen 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 Spermatogenesestörung im Sinne einer Oligoastheneratozoospermie (OAT) oder sogar eine Azoospermie vor.<sup>6</sup>

Die häufigste genetische Ursache der nicht obstruktiven Azoospermie ist der 47, XXY-Karyotyp (Klinefelter-Syndrom).<sup>9</sup> 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.<sup>6</sup>

Eine congenitale Aplasie der Samenleiter (CBAVD) führt zu einer obstruktiven Azoospermie.<sup>6</sup> 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.<sup>7</sup> 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.<sup>10</sup> 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/dieses 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

# Literatur

- 1 Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 274 vom 17. Juli 2024 [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2024/07/PD24\\_274\\_12.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2024/07/PD24_274_12.html).
- 2 Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 226 vom 14. Juni 2023 [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/06/PD23\\_226\\_12.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/06/PD23_226_12.html).
- 3 Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung Nr. 411 vom 16. Oktober 2020 [Internet]. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/10/PD20\\_411\\_12.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2020/10/PD20_411_12.html).
- 4 Thonneau P, Marchand S, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod.* 1991; 6(6):811-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137433.
- 5 Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *Jama.* 2021; 326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
- 6 ASRM Practice Committee. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2015; 103(3): e18-e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.12.103.
- 7 Leitlinienprogramm der DGGG EuS. Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/050, August 2022) [Internet]. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050I\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte\\_2022-08.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-050I_S2k_Diagnostik-Therapie-wiederholte-Spontanaborte_2022-08.pdf).
- 8 Nagaoka SI, Hassold TJ, et al. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(7):493-504. doi: 10.1038/nrg3245.
- 9 Zitzmann M, Aksglaede L, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology.* 2021; 9(1):145-67. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12909>.
- 10 Rehnitz J, Strowitzki T, et al. „Premature ovarian insufficiency/failure syndrome“ (POI/POF). *Gynäkologische Endokrinologie.* 2014; 12(3): 167-76. doi: 10.1007/s10304-013-0617-8.



## **SYNLAB MVZ Humangenetik Freiburg GmbH**

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhasse | Dr. med. Eva Wohlleber  
Heinrich-von-Stephan-Straße 5 | 79100 Freiburg  
T +49 761 896454-0  
kontakt.humangenetik-freiburg@synlab.com  
humangenetik-freiburg.synlab.de

### **Weitere Beratungsstellen:**

- Baden-Baden
- Kehl-Kork
- Lörrach
- Konstanz

## **SYNLAB MVZ Humangenetik Mannheim GmbH**

Dr. med. Friedrich Cremer | Dr. med. Oliver Brandau  
Harrlachweg 1 | 68163 Mannheim  
T +49 621 42286-0  
humangenetik-mannheim@synlab.com  
humangenetik-mannheim.synlab.de

### **Weitere Beratungsstellen:**

- Karlsruhe T +49721 8933450

### **In Kooperation mit Frau Dr. med. Birgit Schulze in:**

- Frankfurt a.M. T +49 69 7979987
- Kaiserslautern T +49 631 5704360

## **SYNLAB MVZ Humangenetik München GmbH**

Dr. med. Dr. rer. nat. Claudia Nevinny-Stickel-Hinzpeter |  
PD Dr. med. Stephan Niemann | Anastasia Gazou  
Lindwurmstraße 23 | 80337 München  
T +49 89 548629-0  
humangenetik-muenchen@synlab.com  
humangenetik-muenchen.synlab.de

### **Weitere Beratungsstellen:**

#### **SYNLAB MVZ Bad Nauheim**

In der Hub 5 | 61231 Bad Nauheim  
T +49 6032 9112-0  
badnauheim@synlab.com

## **SYNLAB Praxis für Humangenetik Heidelberg**

Dr. med. Sabine Hentze  
Brückenstraße 21 | 69210 Heidelberg  
T +49 621 8227-42  
humangenetik-heidelberg@synlab.com  
humangenetik-heidelberg.synlab.de

## **SYNLAB Praxis für Humangenetik Jena**

Dr. med. Antje Hering | Dr. med. Solveig Schulz  
Ernst-Ruska-Ring 17 | 07745 Jena  
T +49 3641 5074-23  
humangenetik-jena@synlab.com  
humangenetik-jena.synlab.de

## **MVZ SYNLAB Leverkusen GmbH**

Dr. med. Mercede Sina-Boemers  
Paracelsusstrasse 13 | 51375 Leverkusen  
Tel.: +49 214 37424-394  
mercede.sina-boemers@synlab.com

### **Kundenbetreuung:**

kundenbetreuung.humangenetik@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.