

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Das väterliche Alter aus humangenetischer Sicht

Engel W, Laccone F, Sancken U

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2004; 1 (4), 263-267

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Das väterliche Alter aus humangenetischer Sicht

W. Engel, U. Sancken, F. Laccone

Es ist Lehrbuchwissen, daß mit dem Alter des Vaters das Risiko für solche Erkrankungen zunimmt, die auf Neumutationen in den Keimzellen zurückzuführen sind. Allerdings ist diese Beziehung nur für wenige Erkrankungen eindeutig nachzuweisen oder wahrscheinlich zu machen. Für die Achondroplasie und das Apert-Syndrom, die als Paradebeispiele für den paternalen Alterseffekt gelten, wurde jetzt gezeigt, daß die Risikozunahme für diese Erkrankungen nicht aus der Zahl der Spermien mit den entsprechenden Mutationen erklärt werden kann. Es wurde auch gezeigt, daß Männer, die bereits ein Kind mit einer der beiden Erkrankungen gezeugt haben, eine deutlich höhere Rate von Spermien mit den Mutationen haben als gleichaltrige Kontrollen. Es wird die mögliche Bedeutung dieser neuen Ergebnisse für die genetische Beratung diskutiert. Es wird auch die derzeitige Vorgehensweise bei der genetischen Beratung älterer Männer dargestellt.

Schlüsselwörter: Oogenese, Spermatogenese, Neumutationsrate, paternaler Alterseffekt, Achondroplasie, Apert-Syndrom, Spermien mit Neumutation, genetische Beratung

Paternal Age from a Genetic Point of View. It is well known from the textbooks that with paternal age, the risk for diseases is increased which are caused by new mutations in germ cells. However, this correlation was definitely demonstrated only for a few genetically determined disorders, for many others this correlation could be likely. For achondroplasia and Apert syndrome for which the paternal age effect is clearly demonstrated by numerous studies, it was shown recently that the increase with paternal age cannot be explained from the number of spermatozoa with disease underlying mutations. Furthermore, it was shown that males who have already fathered a child with any of these diseases, have a higher number of spermatozoa with the mutations than control males of the same age. The possible relevance of these new results for genetic counselling is discussed. We also recommend the present procedure in genetic counselling of older males. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2004; 1 (4): 263–7.

Keywords: oogenesis, spermatogenesis, new mutations, increase with paternal age, achondroplasia, Apert syndrome, new mutations in spermatozoa, genetic counselling

Nicht nur die werdenden Mütter, sondern auch die Väter werden immer älter. 1990 waren in Deutschland 9,9 % aller gebärenden Frauen 35 Jahre und älter, im Jahr 2000 waren es bereits 18,1 %. Diese Tendenz setzt sich fort. 1990 waren 23,1 % aller Väter Neugeborener 35 Jahre und älter, im Jahr 2001 waren das bereits 38,5 % (Abb. 1). Gerade bei Paaren, die IVF oder ICSI in Anspruch nehmen, ist das väterliche Alter erhöht, nämlich im Durchschnitt auf 36,6 Jahre (im Jahr 2001) im Vergleich zu normalen Konzeptionen (33,5 Jahre). Während mit dem Alter der Frau das Risiko für eine Schwangerschaft mit einer numerischen Chromosomenanomalie (z. B. Trisomie 13, 18, 21) ansteigt, trifft dies für den Mann nicht zu. Ein älterer Mann zeugt nicht häufiger ein Kind mit einer Chromosomenanomalie als ein jüngerer Mann.

1912 hat Weinberg [1] und 1955 hat Penrose [2] darauf hingewiesen, daß bei den Nachkommen älterer Männer häufiger genetisch bedingte Krankheiten auftreten als bei den Nachkommen jüngerer Männer. Der Populationsgenetiker James Crow hat diese Sichtweise sehr treffend zusammengefaßt [3, 4]. Er schreibt: „I conclude that for a number of diseases the mutation rate increases with paternal age and at a rate much faster than linear. This suggests that the greatest mutational hazard in the human population at present is fertile old males“. Crow sagt also: Je älter der Mann zum Zeitpunkt der Zeugung ist, desto größer ist das Risiko für ein Kind mit einem genetischen Defekt, der in den Keimzellen des Mannes neu aufgetreten ist. Solche neu entstandenen genetischen Defekte bezeichnet man als Neumutationen.

Im Rahmen dieser kurzen Übersicht sollen verschiedene Aspekte des Themas behandelt und insbesondere auch vor dem Hintergrund neuerer Literatur betrachtet werden.

Unterschiede zwischen Oogenese und Spermatogenese

Bei der Geburt eines Mädchens sind in den Ovarien 2,5 Millionen primäre Oozyten vorhanden, alle sind im Stadium der Prophase der I. Meiose (Diktyotän) arretiert. Etwa 400 dieser primären Oozyten differenzieren sich ab der Pubertät zu reifen Oozyten. Jede dieser primären Oozyten stammt von einer Keimzelle ab, die 22 Zellteilungen durchgemacht hat. Wenn sich die primäre Oozyte auf den Weg zur Ovulation macht und befruchtet wird, geht die Meiose weiter, es erfolgen zwei weitere Zellteilungen. Dies bedeutet, daß eine Eizelle, die zur Befruchtung kommt, von einer Keimzelle abstammt, die 24 Zellteilungen (23 Chromosomenreplikationen) durchgemacht hat.

Hinsichtlich der Spermatogenese ist die Situation völlig anders. Die Spermatogonie hat zum Zeitpunkt der Pubertät bereits 30 Zellteilungen durchgemacht, danach teilt sich jede Spermatogonie alle 16 Tage oder 23mal pro Jahr. Bevor ein Spermium entsteht, gibt es vier weitere mitotische und zwei meiotische Teilungen. Je älter der Mann also ist, desto mehr Zellteilungen haben die

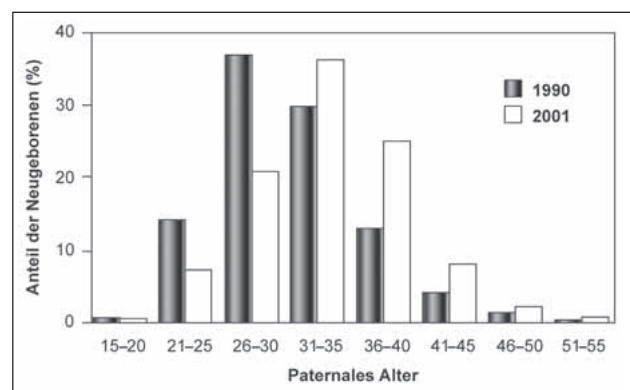


Abbildung 1: Vergleich der paternalen Altersprofile für die Jahre 1990 und 2001. Die Ordinate zeigt den prozentualen Anteil Neugeborener bezogen auf die jeweilige Altersgruppe der Väter. (Erstellt nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschland, Wiesbaden)

Eingegangen: 12.05.2004; akzeptiert nach Revision: 23.07.2004
Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Göttingen
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. W. Engel, Institut für Humangenetik, Heinrich-Düker-Weg 12, D-37073 Göttingen;
E-Mail: wengel@gwdg.de

Spermatogonien im Testis durchgemacht: 35 Zellteilungen bei einem 15jährigen Mann, 150 Zellteilungen bei einem 20jährigen Mann, 380 Zellteilungen bei einem 30jährigen Mann, 610 Zellteilungen bei einem 40jährigen Mann und 840 Zellteilungen bei einem 50jährigen Mann (Übersichten: [5, 6]).

Warum steigt mit dem Alter des Vaters die Neumutationsrate an (Copy-Error)?

Bei jeder Zellteilung muß die DNA identisch repliziert werden. Copy-Error bedeutet, daß bei der Zellteilung Fehler bei dieser identischen Replikation der DNA auftreten. Es wird geschätzt, daß bei jeder Zellteilung 6000 Fehler, also Neumutationen entstehen. Wenn alle diese Mutationen erhalten blieben, gäbe es kein Leben. In der Evolution sind daher Mechanismen etabliert worden, die für eine effiziente Reparatur dieser Mutationen sorgen (z. B. DNA-Reparaturenzyme) oder die Zellen zur Apoptose induzieren. Wenn auch 99,9 % der Mutationen, die während der DNA-Replikation entstehen, repariert werden, so bleiben doch Mutationen in relevanten Genen im Genom übrig.

Daraus ergeben sich folgende Konsequenzen für die Spermatogenese:

- Wenn sich eine Spermatogonie teilt und die DNA repliziert wird, können Neumutationen auftreten, dies im Prinzip in jedem Abschnitt der DNA-Sequenz, also auch in jedem der 30.000 Gene des Genoms. Die meisten dieser Mutationen betreffen nicht funktionsrelevante DNA-Sequenzen oder stellen unwichtige Mutationen in einem Gen dar. Jedes 10. Spermium soll eine relevante Mutation in einem Gen tragen. Von diesen Mutationen sind wiederum die meisten rezessive Mutationen und wirken sich bei einem gezeugten Kind nicht aus, oder die Neumutationen sind letal, d. h. Embryonen und Feten mit diesen Mutationen sterben in der Schwangerschaft ab. Es ist aber davon auszugehen, daß jeder 10. Mensch von seinen Eltern ein Gen mit einer Neumutation erhalten hat. Für jedes

Gen gibt es eine Neumutationsrate, diese ist für verschiedene Gene in Tabelle 1 dargestellt. Die Neumutationsrate beträgt in der Regel 10^{-5} bis 10^{-6} pro Genlocus/pro Generation.

- Das Risiko einer Keimzelle, eine neue Mutation zu tragen, ist um so höher, je häufiger sich die Keimzelle geteilt, also ihre DNA repliziert hat. Ein 40jähriger Mann, dessen Spermien aus 610 Zellteilungen und DNA-Replikationen hervorgegangen sind, muß in seinem Ejakulat mehr Spermien mit Neumutationen haben als ein 20jähriger Mann, dessen Keimzellen nur 150 Zellteilungen hinter sich haben. Mit dem Alter des Mannes, aber nicht mit dem Alter der Frau, sollte das Risiko für Neumutationen in den Keimzellen ansteigen.

Für welche Krankheiten steigt das Risiko mit dem Alter des Vaters an?

Wenn man bei einem Menschen wissen will, ob in seinem Genom eine Neumutation vorliegt, muß man diese auch entdecken können, etwa durch den Nachweis eines aberranten Phänotyps, etwa im Sinne von Fehlbildungen oder eines Syndroms. Ein solcher aberranter Phänotyp ist bei autosomal dominanter, X-chromosomal rezessiver und X-chromosomal dominanter Neumutation zu erwarten, aber nicht bei den sehr viel häufigeren autosomal rezessiven Neumutationen.

Man verfügt heute im wesentlichen nur über Daten hinsichtlich der Beziehung zwischen väterlichem Alter und der Häufigkeit von Syndromen, die durch autosomal dominante oder X-chromosomal rezessive Neumutationen bei den geborenen Kindern bedingt sind. Es gibt nur wenige Syndrome, für die man eine statistisch gesicherte Abhängigkeit vom väterlichen Alter nachweisen kann, für eine Vielzahl von Syndromen ergibt sich nur eine schwache Signifikanz (Übersichten: [5, 7–11]). Zusammengefaßt trifft dies für etwa 20 genetisch bedingte Erkrankungen zu. Wie wenige das sind, kann man allein schon daran erkennen, daß wir etwa 1000 genetisch bedingte Erkrankungen kennen, die durch einen autosomal dominanten Gendefekt bedingt sind. Der entscheidende Grund dafür, daß es so schwierig ist, für die verschiedenen

Tabelle 1: Schätzung der Neumutationsrate für einige ausgewählte menschliche Gene [10].

Gen	Vererbung	Neumutationsrate	Neumutation pro 1 Mio. Spermien
Achondroplasie	AD	$0,4-4 \times 10^{-5}$	6–40
Aniridie	AD	$2,5-5 \times 10^{-6}$	2,5–5
Neurofibromatose I	AD	$0,4-1 \times 10^{-4}$	44–100
Polyzystische Nierenerkrankungen	AD	$0,6-1,2 \times 10^{-4}$	60–120
Retinoblastom	AD	$5-12 \times 10^{-6}$	5–12
Muskeldystrophie Duchenne	XR	$0,4-1 \times 10^{-4}$	43–105
Hämophilie A	XR	$3-6 \times 10^{-5}$	32–70
Hämophilie B	XR	$2-3 \times 10^{-6}$	2–3
Albinismus	AR	$1,3-2,6 \times 10^{-5}$	13–26
Ichthyosis congenita	AR	$1,2-2,0 \times 10^{-5}$	12–20
Phenylketonurie	AR	$2,5 \times 10^{-5}$	25
Mikrozephalie	AR	$1,5 \times 10^{-5}$	15
Epidermolysis bullosa hereditaria	AR	$2,2 \times 10^{-5}$	22

AD = autosomal dominant, XR = X-chromosomal rezessiv, AR = autosomal rezessiv

Tabelle 2: Häufigkeit von einigen genetisch bedingten Erkrankungen

Achondroplasie	AD	1:10.000–1:30.000
Apert-Syndrom	AD	1:65.000
Retinoblastom	AD	1:20.000
Marfan-Syndrom	AD	1:25.000
Tuberöse Hirnsklerose	AD	1:15.000
Waardenburg-Syndrom	AD	1:45.000
Basalzell-Naevus-Syndrom	AD	1:60.000
Crouzon-Syndrom	AD	1:2.500
Myositis ossificans	AD	1:80.000
Hämophilie A	XR	1:10.000
Hämophilie B	XR	1:25.000
Lesh-Nyhan-Syndrom	XR	1:300.000
Okulärer Albinismus	XR	1:55.000
Retinoschisis	XR	sehr selten
Muskeldystrophie Duchenne	XR	1:3000–1:6000
Incontinentia pigmenti	XD	1:75.000
OTC-Mangel	XD	selten

AD = autosomal dominant, XR = X-chromosomal rezessiv, AR = autosomal rezessiv

Tabelle 3: Genetisch bedingte Erkrankungen, für die man eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter als gesichert oder zumindest als wahrscheinlich annimmt [5, 7–10]

Achondroplasie	AD	Retinoblastom	AD
Apert-Syndrom	AD	Neurofibromatose I	AD
Myositis ossificans	AD	Osteogenesis imperfecta	AD
Marfan-Syndrom	AD	Tuberöse Hirnsklerose	AD
Basalzell-Naevus-Syndrom	AD	Waardenburg-Syndrom	AD
Hämophilie A	XR	Crouzon-Syndrom	AD
Hämophilie B	XR	Treacher-Collins-Syndrom	AD
		Incontinentia pigmenti	XD
		Oral-Facial-Digital-Syndrom	XD

AD = autosomal dominant, XR = X-chromosomal rezessiv, AR = autosomal rezessiv

sten genetisch bedingten Erkrankungen eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter zu zeigen, ergibt sich aus der Tatsache, daß jede genetisch bedingte Erkrankung selten ist (Tab. 2) und Paare mit sehr unterschiedlichem Alter von Mann und Frau (Mann deutlich älter als die Frau) ebenfalls selten sind. Man kommt daher kaum zu relevanten Fallzahlen.

Unter Berücksichtigung der Literatur kann man eine Liste von solchen genetisch bedingten Erkrankungen erstellen, für die man eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter als gesichert bzw. als wahrscheinlich annehmen kann (Tab. 3). Verschiedene Autoren haben Schätzungen bezüglich der Risikozunahmen für einige genetisch bedingte Erkrankungen in Abhängigkeit vom väterlichen Alter angestellt (Übersichten: [5, 7–10]). Abbildung 2 zeigt entsprechende Angaben für die Achondroplasie, das Apert-Syndrom, die Myositis ossificans und das Marfan-Syndrom.

Auch für polygen-multifaktoriell bedingte Erkrankungen hat man versucht, eine Abhängigkeit vom väterlichen Alter nachzuweisen (z. B. Herzfehler, Schizophrenien, Alzheimer) [12–14]. Die Daten sind u. E. wenig zuverlässig, so daß darauf nicht weiter eingegangen werden soll.

Das Risiko für Neumutationen steigt nicht linear mit dem Alter des Vaters an

Wenn Copy-Error die einzige Ursache für die Zunahme von Neumutationen mit dem väterlichen Alter wäre (also: mehr Teilungen der Keimzellen, mehr DNA-Replikationen, mehr Neumutationen), müßte eine lineare Abhängigkeit zwischen der Risikozunahme für Neumutationen und dem väterlichen Alter bestehen. Es besteht aber eine nicht-lineare Abhängigkeit (Abb. 2) [7, 10].

Es muß also noch andere Faktoren als Copy-Error geben, die zum Anstieg der Häufigkeit von Neumutationen mit dem Alter des Mannes beitragen [15]. Als Faktoren kommen in Frage:

- Sinkende Reparaturkapazität für neu aufgetretene Mutationen in den Keimzellen
- Steigende Akkumulation von DNA-schädigenden Reagentien (Chemikalien, Strahlen) im Testis
- Reduktion der Apoptose von Keimzellen mit Neumutationen
- Zunehmende Vulnerabilität von solchen Keimzellen für Neumutationen, die sich gar nicht mehr teilen, z. B. von Spermatiden und Spermien. Bei der Maus wurde gezeigt, daß die Häufigkeit von Mutationen in Pachytänspermatozyten, runden Spermatiden und Spermien mit dem Alter der Maus drastisch ansteigt [16].

Wird die Zunahme der Neumutationen mit dem Alter des Mannes unterschätzt?

Wenn man bedenkt, daß die Häufigkeit von Neumutationen in der Regel durch das Auftreten entsprechender genetisch bedingter Erkrankungen bei Neugeborenen, Kindern oder Erwachsenen bestimmt wird, ist die Annahme durchaus gerechtfertigt, daß die Zunahme der Neumutationen mit dem Alter des Mannes unterschätzt wird, denn:

- Autosomal rezessive Gendefekte, die in den männlichen Keimzellen neu auftreten, führen nicht zu Erkrankungen und können daher nicht erkannt werden.
- Viele autosomal dominante und X-chromosomal rezessive Gendefekte zeichnen sich durch eingeschränkte Penetranz und unterschiedliche Expressivität aus. Patienten mit solchen neu aufgetretenen Gendefekten können daher der Entdeckung entgehen (Beispiele: Neurofibromatose 1, Marfan-Syndrom, Tuberöse Sklerose).
- Genetisch bedingte Defekte sind häufig letal, d. h. die Embryonen und Feten entwickeln sich nicht oder sterben pränatal ab. Dies sollte auch für solche genetisch bedingten Erkrankungen gelten, die durch Neumutationen bedingt sind, aber bezüglich der Abhängigkeit vom väterlichen Alter nicht erfaßt werden.
- Frauen, deren Partner fünf Jahre oder älter als die Frau sind, haben eine reduzierte Chance, innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten schwanger zu werden. Es gibt Arbeiten in der Literatur, die darstellen, daß die Abortrate mit dem Alter des Vaters ansteigt (Übersichten: [17–20]). In diesem pränatalen Verlust können Schwangerschaften sein, die aufgrund des väterlichen Alters letale Neumutationen tragen.

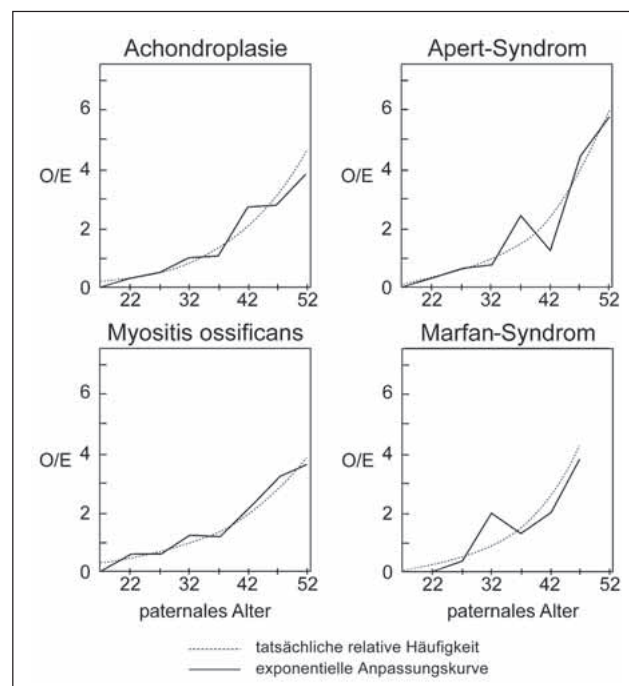


Abbildung 2: Relative Häufigkeit de novo auftretender Fälle mit Achondroplasie, Apert-Syndrom, Myositis ossificans und Marfan-Syndrom in Abhängigkeit vom paternalen Alter. Die Ordinate zeigt das Verhältnis der beobachteten (O) zu der erwarteten (E) Zahl an Mutationen. Die erwartete Anzahl (E) ist definiert als die Häufigkeit an Mutationen über das gesamte paternaie Altersspektrum, unter der Annahme gleicher Häufigkeit für jedes Alter. Mod. nach [7].

Die Achondroplasie und das Apert-Syndrom: Paradebeispiele für den paternalen Alterseffekt – oder: eine differenziertere Betrachtung ist notwendig

Wenn man die Häufigkeit von Neumutationen in Abhängigkeit vom väterlichen Alter feststellen will, ist dies bei den bisherigen Verfahren sicherlich nur annäherungsweise möglich. Um zu zuverlässigen Daten zu kommen, muß man die Häufigkeit von Neumutationen im Genom der Spermien unterschiedlich alter Männer direkt untersuchen. Die dafür notwendigen molekulargenetischen Methoden stehen zur Verfügung. Für die Achondroplasie und das Apert-Syndrom, die als Paradebeispiele für den paternalen Alterseffekt gelten können, ist dieser Ansatz, nämlich die Mutationsanalyse in Spermien, genutzt worden.

Der **Achondroplasie** liegt eine Knorpel-Knochen-Wachstumsstörung mit primordiales, disproportioniertem Kleinwuchs zugrunde, der bei Geburt erkennbar ist. Man findet u. a. eine kraniofaziale Dysostose, Mikromelie, Makrozephalie und Kyphose. Die Häufigkeit bei Neugeborenen beträgt 1:10.000–1:30.000. 7/8 aller Fälle sind sporadische Fälle (beide Eltern sind nicht betroffen) und daher das Ergebnis von Neumutationen. In nahezu allen Fällen ist die Neumutation väterlichen Ursprungs und es besteht eine eindeutige Beziehung zum väterlichen Alter. Risch et al. [7] haben kalkuliert, daß das Risiko eines Mannes über 50 Jahre, ein Kind mit Achondroplasie zu zeugen, etwa 7,8mal höher ist als das eines Mannes zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr.

Bei Patienten mit Achondroplasie findet man im Gen für den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR-3) drei verschiedene Mutationen, aber in 97–99 % der Fälle ist die Mutation Guanin nach Adenin in der Nukleotidposition 1138 (G1138A) im Exon 10 des Gens realisiert. Damit kommt es in der Position 380 der Polypeptidkette zu der Aminosäure Arginin statt Glycin.

Thiemann-Boege et al. [21] haben diese bei der Achondroplasie häufigste Mutation (G1138A) sowohl in den Spermien unterschiedlich alter Männer als auch in den Spermien solcher Männer untersucht, die bereits ein Kind mit Achondroplasie gezeugt haben. Die Ergebnisse sind erstaunlich: Mit dem Alter des Mannes nimmt zwar die Zahl der Spermien mit der Mutation zu, aber keinesfalls so dramatisch, wie das nach den Daten von z. B. Risch et al. [7] zu erwarten gewesen wäre. Bei Männern mit 50 Jahren ist die Zahl der Spermien mit einer Neumutation etwa doppelt so hoch wie bei einem 25–29 Jahre alten Mann. Für eine eventuelle Argumentation, daß Spermien mit der Mutation gegenüber Spermien ohne Mutation einen Selektionsvorteil bezüglich der Befruchtung von Eizellen haben, gibt es keine Hinweise, und dies ist auch unwahrscheinlich. Das weitere wichtige Ergebnis der Untersuchung von Thiemann-Boege et al. [21] besteht darin, daß sie zeigen konnten, daß ein Mann, der bereits ein Kind mit Achondroplasie gezeugt hat, altersabhängig im Ejakulat mehr Spermien mit der Mutation G1138A hat als ein gleichaltriger Mann, der kein Kind mit Achondroplasie gezeugt hat. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, daß bei Vätern von Kindern mit Achondroplasie in Wirklichkeit ein Gonadenmosaik für die FGFR-3-Mutation besteht und/oder Spermatogonien mit der Mutation gegenüber Spermatogonien ohne Mutation einen Selektionsvorteil in Hinblick auf eine erhöhte Proliferationsrate haben. Für die genetische Beratung von Paaren, bei denen die Männer älter sind, ist es unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Thiemann-Boege et al. [21] nicht gerechtfertigt, von einem wesentlich erhöhten

Risiko für ein Kind mit Achondroplasie auszugehen. Andererseits sollte bei einem Paar, welches ein Kind mit Achondroplasie geboren hat, in weiteren Schwangerschaften eine Mutationsanalyse im FGFR-3-Rezeptor-Gen durchgeführt werden.

Das **Apert-Syndrom** gehört zu den Akrocephalosyndaktylien und ist u. a. durch den vorzeitigen Verschluss der Schädelnähte, knöcherne und häutige Syndaktylien, seltener Polydaktylien und häufig geistige Retardierung charakterisiert. Die Häufigkeit des Apert-Syndroms beträgt 1:65.000 Neugeborene. Bei 98 % aller Patienten liegt eine Neumutation vor, die paternalen Ursprungs ist. Bei dem betroffenen Gen handelt es sich um das für den Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptor 2 (FGFR2). Obwohl das Gen mit 120.000 Basenpaaren sehr groß ist, findet man bei den Patienten nur zwei verschiedene Mutationen im FGFR2-Gen, nämlich die Mutationen C755G und C758G.

Das Alter der Väter von Kindern mit Apert-Syndrom ist gegenüber einer Kontrollgruppe deutlich erhöht: z. B. $36,1 \pm 7,7$ gegenüber $26,5 \pm 6,1$ Jahre [7]. Die Autoren haben kalkuliert, daß das Risiko eines über 50jährigen Mannes, ein Kind mit Apert-Syndrom zu zeugen, gegenüber dem eines 25–29 Jahre alten Mannes 9,5fach höher ist. Goriely et al. [22] und Glaser et al. [23] haben die o. g. Mutationen in den Spermien unterschiedlich alter Männer und in Spermien von Männern untersucht, die bereits ein Kind mit Apert-Syndrom gezeugt haben. Die Ergebnisse sind ähnlich denen, die Thiemann-Boege et al. [21] für die Achondroplasie erhalten haben.

Die Zahl der Spermien mit Apert-Mutation steigt bis zum 50. Lebensjahr nicht an, wohl nach dem 55. Lebensjahr. Die Zunahme der Häufigkeit des Apert-Syndroms mit dem Alter des Vaters kann jedoch nicht aus der Zahl der Spermien mit Mutation im Ejakulat der Väter erklärt werden. Väter, die bereits ein Kind mit Apert-Syndrom gezeugt haben, haben mehr Spermien mit der Mutation in ihrem Ejakulat als Väter, die kein Kind mit Apert-Syndrom gezeugt haben. Für die Erklärung der Ergebnisse könnten wie bei der Achondroplasie die Möglichkeiten des Gonadenmosaiks bei den Männern und/oder eine erhöhte Proliferationsrate der mutierten Spermatogonien in Frage kommen. Bezüglich der genetischen Beratung von älteren Vätern bzw. von Paaren, die bereits ein Kind mit Apert-Syndrom geboren haben, sollte wie bei der Achondroplasie vorgegangen werden.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Ergebnisse zur Achondroplasie und zum Apert-Syndrom wäre es sinnvoll, für weitere Gene entsprechende Mutationsanalysen in Spermien von Männern unterschiedlichen Alters und auch in Spermien von Männern, die bereits ein Kind mit einer Neumutation gezeugt haben, durchzuführen. Es eignen sich für solche Untersuchungen Gene, in denen nur eine oder wenige Mutationen zu den entsprechenden Krankheitsbildern führen. In Tabelle 4 sind einige für solche Untersuchungen geeignete genetisch bedingte Krankheiten zusammengestellt. Es ist davon auszugehen, daß man damit zu zuverlässigen Ergebnissen bezüglich der Beziehung zwischen väterlichem Alter und der Häufigkeit von Neumutationen kommt. Über den wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn hinaus sind diese Ergebnisse von unmittelbarer Relevanz für die genetische Beratung.

Die derzeitige Vorgehensweise bei der genetischen Beratung älterer Väter

Wenn sich die Ergebnisse aus den zuvor genannten Publikationen bestätigen und entsprechende Ergebnisse

Tabelle 4: Erkrankungen bedingt durch *De novo*-Mutationen und Bezug auf das väterliche Alter

Erkrankung	Gen	Zahl der Mutationen	Väterlicher Ursprung	Erhöhtes väterliches Alter	Hauptmutationen*
Apert	FGFR2	2	100%	ja	S252W, P253R
Crouzon	FGFR2 und FGFR3	dutzende	100%	ja	keine
Pfeiffer	FGFR1	1	100%	ja	P252R
Pfeiffer	FGFR2	mehrere	100%	ja	S252W
Achondroplasie	FGFR3	3	100%	ja	G380R (mehr als 99,0 %)
Thanatophore Dysplasie I	FGFR3	11	keine Daten	nein	R248C und S249C, Y373C
Thanatophore Dysplasie II	FGFR3	1	keine Daten	nein	K650E
MEN2A	RET	dutzende	100%	ja	C634R (mehr als 50 %)
MEN2B	RET	2	96%	ja	M918T, V804L
HGPS	LMNA	1	keine Daten	keine Daten	G608G**
DEB	COL7A1	dutzende	keine Daten	keine Daten	G2043R/G2043W
DC	DKC1	mehrere	keine Daten	keine Daten	A353V
RETT	MECP2	hunderte	96%	nein	keine

MEN = Multiple endokrine Neoplasie, HGPS = Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom, DEB = Dystrophe Epidermolysis bullosa, DC = Dyskeratosis congenita, *Die Mutationen sind auf Aminosäureebene beschrieben, **Aktivierung einer kryptischen Splice-Site durch einen G > T Nukleotidaustausch an Position 1824 der kodierenden Sequenz des LMNA Gens

Tabelle 5: Risiko für dominante Neumutationen bei Neugeborenen in Abhängigkeit vom väterlichen Alter [24, 25]

< 29 Jahre	→	0,6 ‰
30–34 Jahre	→	1,4 ‰
35–39 Jahre	→	1,6 ‰
40–44 Jahre	→	4,8 ‰
> 45 Jahre	→	> 4 ‰

auch für andere durch Neumutationen bedingte Erkrankungen erhalten werden können, muß unsere derzeitige Vorgehensweise bei der genetischen Beratung älterer Väter und bei Paaren mit einem Kind mit Neumutation überdacht werden. Bislang geben wir den älteren Vätern Risikozahlen für die Geburt eines Kindes mit einer durch Neumutation bedingten genetischen Erkrankung (Tab. 5) [24, 25]. Ferner empfehlen wir sorgfältige Ultraschalluntersuchungen des Feten unter besonderer Berücksichtigung des fetalen Herzens und des Skelettsystems, wobei aber auch dargestellt werden muß, daß eine Reihe von Erkrankungen, bei denen eine Beziehung zum väterlichen Alter bekannt oder vermutet wird, im Rahmen der Ultraschalluntersuchungen nicht erkannt werden können. Bezüglich der Achondroplasie und des Apert-Syndroms wird man bei den betroffenen Kindern die Mutationsanalysen durchführen und den Paaren unabhängig vom väterlichen Alter in jeder weiteren Schwangerschaft eine Mutationsanalyse an DNA aus Chorionzotten oder Amnionzellen anbieten.

Literatur:

- Weinberg W. Zur Vererbung des Zwergwuchses. Arch Rass Gesamte Biol 1912; 9: 710–8.
- Penrose LS. Parental age and mutation. Lancet 1955; 269: 312–3.
- Crow JF. The high spontaneous mutation rate: Is it a health risk? Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 8380–6.
- Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. Nature Rev 2000; 1: 40–7.
- Vogel F, Rathenberg R. Spontaneous mutation in man. Adv Hum Genet 1975; 223–318.
- Drost JB, Lee WR. Biological basis of germline mutation: Comparisons of spontaneous germline mutation rates among Drosophila, mouse and human. Env Mol Mut 1995; 25: 48–64.
- Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. Am J Hum Genet 1987; 41: 218–48.
- McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. Epidemiology 1995; 6: 282–8.
- Jones KL, Smith DW, Harvey MAS, Hall BD, Quan L. Older paternal age and fresh gene mutations: Data on additional disorders. J Ped 1975; 86: 84–8.
- Vogel F, Motulsky AG. Human Genetics. 3rd edition. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 1997.
- Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Are children of older fathers at risk for genetic disorders? Andrologia 2003; 35: 191–99.
- Olshan AF, Schnitzer PG, Baird PA. Paternal age and the risk of congenital heart defects. Teratology 1994; 50: 80–4.
- Bertram L, Busch R, Spiegl M, Lautenschlager NT, Muller U, Kurz A. Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. Neurogenetics 1998; 1: 277–80.
- Malaspina D, Corcoran C, Fahim C, Berman A, Horkavy-Friedmann J, Yale S, Goetz D, Goetz R, Horlap S, Gorman J. Paternal age and sporadic schizophrenia: evidence for de novo mutations. Am J Med Genet 2002; 114: 299–303.
- Rolf C, Nieschlag E. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001; 109: 68–74.
- Walter CA, Intano GW, McCarrey JR, McMahan CA. Mutation frequency declines during spermatogenesis in young mice but increases in old mice. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 10015–9.
- Selvin S, Garfinkel J. Paternal age, maternal age and birth order and the risk of fetal loss. Hum Biol 1976; 48: 223–30.
- Tarin JJ, Brines J, Cano A. Long-term effects of delayed parenthood. Hum Reprod 1998; 13: 2371–6.
- Ford WCL, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MGR, Golding J. ALSPAC Study Team. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. Hum Reprod 2000; 15: 1703–8.
- La Rochebrochard E de, Thonneau P. Paternal age and maternal age risk factors for miscarriage: results of a multicentre European study. Hum Reprod 2002; 17: 1649–56.
- Tiemann-Boege I, Navidi W, Grewal R, Cohn D, Eskenaz B, Wyrobek AJ, Arnheim N. The observed human sperm mutation frequency cannot explain the achondroplasia paternal age effect. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 14952–7.
- Goriely A, McVean GAT, Røjmyr M, Ingemarsson B, Wilkie AOM. Evidence for selective advantage of pathogenic FCGR2 mutations in the male germ line. Science 2003; 301: 643–6.
- Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal age effect in Apert-syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. Am J Hum Genet 2003; 73: 939–47.
- Friedman JM. Genetic disease in the offspring of older fathers. Obstet Gynecol 1981; 57: 745–9.
- Hook EB. Paternal age and genetic outcome: Implications for genetic counseling. In: Porter IH, Hatcher NH, Willey AM. (eds). Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment. Academic Press, Orlando, 1986; 243–74.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

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