

Kinderwunsch bei Männern fortgeschrittenen Alters

Fertilität, Fekundität, (epi-)genetische Aspekte

Biologische Aspekte der älteren Vaterschaft rücken in den wissenschaftlichen und klinischen Fokus. Das Alter beeinflusst die männliche Fertilität durch eine Reihe von Faktoren, die die Fertilität, die Fekundität und auch durch genetische und epigenetische Aspekte die Gesundheit der Nachkommen, möglicherweise sogar mehrere Generationen, betreffen können. Dabei wird ein Alter des Mannes jenseits der 40 bereits als biologischer Einflussfaktor angesehen.

MICHAEL ZITZMANN

Eine Elternschaft im späteren Lebensalter wird oft als vorteilhaft wahrgenommen, da oft stabilere Lebensbedingungen gegeben sind – oder es betrifft Männer, für die eine zweite Familie eine Lebensoption darstellt.

Neue Fragestellungen in der Perinatalmedizin

Das weibliche Alter ist nach wie vor ein limitierender Faktor hinsichtlich Fertilität und Gesundheit der Nachkommen, wohingegen die männliche Fertilität bis in das hohe Alter besteht. Es stellt sich aber die Frage, ob hier ebenfalls wie bei Frauen Einflussfaktoren auf Fekundität und Gesundheit der Kinder bestehen. Das ist durchaus eine Frage von sozialer Bedeutung und geht mit gesellschaftlichen Veränderungen in den letzten Jahren einher (z.B. hat sich in England der Anteil der 35- bis 54-jährigen Väter bei Geburt ihres Kindes von 25 auf 40% erhöht).

Gezeigt wurde, dass das fortschreitende Alter eines Mannes mit Veränderungen der gonadotropen Achse, der sexuellen Funktionen, der Spermienproduktion, der allgemeinen Fertilität und dem Ausgang der Schwangerschaft zusammenhängt; auch die Inzidenz von Geburtsdefekten und Erkrankungen der Kinder wird vom Alter des Vaters beeinflusst. Die Stabilität der Spermien-DNA scheint dabei Einfluss auf die Embryonalphase, auf den Fötus oder auch auf perinatale Aspekte zu haben. Möglicherweise werden auch Erkrankungen, die später im Leben eines Kindes auftreten, begünstigt.

Testikuläre Funktionen und Ejakulatparameter des älteren Mannes

Das fortschreitende Alter des Mannes ist mit einer Abnahme der Anzahl von Sertoli- und Leydig-Zellen verbunden.

→ Es besteht ein altersassoziierter Abfall der täglichen Produktion von Samenzellen. Auch Ejakulatvolumen und absolute Spermienanzahl vermindern sich.

Mit grosser Wahrscheinlichkeit sind neben den Veränderungen der Hodenarchitektur auch Faktoren – vaskuläre Schädigungen, inflammatorische Substanzen aus dem Fettgewebe, Infektionen der ableitenden Samenwege und die Akkumulation von toxischen Substanzen über die Lebenszeit – für die genannten Gründe der Verschlechterung der Samenqualität verantwortlich.

Reproduktive Hormone des alternden Mannes

Ungleich zur Menopause, die das Ende der weiblichen Fertilität darstellt, bleiben Männer bis ins hohe Alter fertil. Dennoch hat das Alter einen kontinuierlichen Einfluss auf die reproduktiven Funktionen des Mannes (siehe oben), ohne klar definierbare Altersgrenze. Ein entsprechendes Bild zu den histomorphologischen Veränderungen im Hoden stellen die Serumkonzentrationen der reproduktiven Hormone dar: Das sind vor allem FSH (ansteigend), Inhibin B und Testosteron (beide abfallend).

Die Fekundität des alternden Mannes

Der langsame kontinuierliche Abfall in der Produktion von Samenzellen wie auch der Nachlass der Effektivität der akzessorischen Geschlechtsdrüsen widerspiegelt sich auch in einer Reduktion der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einer Empfängnis innerhalb der definierten Zeiträume von 6 oder 12 Monaten herabgesetzt ist, wenn der Mann älter als

40 Jahre war, auch unter Korrektur für das ebenfalls höhere Alter der Partnerin.

→ **Insgesamt wird angenommen**, dass die Fertilität eines Mannes ab dem Alter von 40 Jahren eingeschränkt ist, wenn die Partnerin mindestens 35 Jahre alt ist.

Einfluss des väterlichen Alters auf den Verlauf der Schwangerschaft

Während die oben diskutierten Aspekte wahrscheinlich hauptsächlich auf die mit dem Alter reduzierte Spermienanzahl und -motilität zurückzuführen sind, wird der weitere Verlauf der Schwangerschaft – wenn er durch das väterliche Alter Auswirkungen ausgesetzt ist – eher auf der Ebene der Chromosomen oder der DNA-Integrität der Spermien beeinflusst.

→ **Das väterliche Alter** hat über DNA-Schäden der Spermien negative Effekte auf Geburtenraten und den Verlauf von Schwangerschaften.

Eine kürzlich veröffentlichte Untersuchung von mehr als 750 000 Geburten konnte zeigen, dass ein erniedrigtes Geburtsgewicht, eine vorzeitige Geburt und die Rate an Totgeburten mit dem väterlichen Alter zusammenhing. Verglichen mit Kindern, die von jüngeren Vätern (25–29 Jahre) abstammten, gab es ein um 24% erhöhtes Risiko für Totgeburten, wenn der Vater älter als 40 Jahre war. Auch waren die Risiken für erniedrigtes Geburtsgewicht, für vorzeitige Geburt und sehr frühe Frühgeburten (vor der 30. Schwangerschaftswoche) deutlich erhöht.

Väterliches Alter und genetische Veränderungen

Infertile Männer weisen generell eine erhöhte Frequenz von chromosomal abnormalen Spermien auf. Das überträgt sich auch auf die Nachkommen aus Zyklen assistierter Befruchtung. Besonders die Chromosomen 21, 22 und die Geschlechtschromosomen sind betroffen. DNA-Schäden in Spermien präsentieren sich als Fragmentationen, als abnormale Packung von Chromatin oder als ein Defizit von Protamin. Negative Effekte auf die natürliche Konzeption und den Erfolg von Zyklen assistierter Reproduktion sind gezeigt worden, dennoch zeigen auch Spermien fertiler Männer DNA-Schäden.

→ **Oxidativer Stress** kann insbesondere bei alternden Spermatozoen die DNA-Integrität schwächen, aber erhöhte Raten von DNA-Schäden werden auch offensichtlich durch den Alterungsprozess allein ausgelöst.

Das Altern scheint aber im Ganzen mehr Einfluss auf Genexpressionsmuster und epigenetische Prozesse zu haben. Das Alter des Vaters konnte bereits im Jahr 1955 mit vererbten Störungen in Zusammenhang gebracht werden. Bis 1975 waren vier autosomale Erkrankungen, die rein durch väterliches Alter ausgelöst werden, bekannt:

- die Achondroplasie (ACH)
- das Apert-Syndrom
- die Myositis ossificans und
- das Marfan-Syndrom.

Im Schnitt sind die Väter dieser Kinder 6,1 Jahre älter als Väter gesunder Kinder, dabei hat das mütterliche Alter keinen Einfluss. Inzwischen sind auch X-chromosomal-rezessive Erkrankungen in Relation zum väterlichen Alter bekannt geworden, diese betreffen dann die weiblichen Nachkommen.

→ **Die Effizienz der Korrekturmechanismen** der DNA-Replikationsmaschinerie scheint mit dem Alter des Mannes abzunehmen.

Womöglich ist das die Folge von oxidativem Stress oder sich akkumulierenden Mutationen. Auch haben reife Spermatozoen solche Korrekturmechanismen per se nicht mehr; gleichzeitig nimmt die Dichte antioxidativer Enzyme des Nebenhodens mit dem Alter ab. Die Epigenetik bezieht sich auf vererbte Modifikationen der Genexpression, die per definitionem nicht die DNA-Sequenz betreffen.

→ **Epigenetische Muster** sind metastabil und können sich durch Umweltfaktoren ändern. Es wurde beschrieben, dass der Alterungsprozess sowie toxische Einflüsse und Ernährungsgewohnheiten des Vaters einen epigenetischen Einfluss auf Kinder und Enkel haben können.

Dabei ist die Methylierung ein wichtiger epigenetischer Prozess des «Sperrens» von Genen: Diese können nach Anlagerung von Methylgruppen nicht mehr abgelesen werden. Das ist mit sogenannten epigenetischen Imprinting-Erkrankungen vergesellschaftet wie auch bestimmten Arten maligner Erkrankungen im Kindesalter, die wiederum mit dem Alter des Vaters zusammenhängen. Auch neurologische oder psychiatrische Erkrankungen scheinen mit Imprinting-Mechanismen verknüpft zu sein.

So wird ein Spektrum von neurokognitiven Dysfunktionalitäten mit dem fortschreitenden väterlichen Alter assoziiert; Mechanismen der epigenetischen Dysbalance werden dafür verantwortlich gemacht. Zum Beispiel widerspiegelt der Autismus eine Reihe von Symptomen, die sich auf Defizite in der sozialen Interaktion beziehen, auf restriktive Interessen oder repetitive Verhaltensmuster. Eine Bevölkerungsstudie, die mehr als 130 000 Männer einschloss, konnte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Alter des Vaters und dem Risiko für einen Autismus darlegen.

→ **Die Nachkommen von Vätern** mit einem Alter von mehr als 40 Jahren haben ein 5- bis 6-fach erhöhtes Risiko für autistische Wesenszüge als Kinder von Vätern, die jünger als 30 Jahre sind. Pathogenetisch verantwortlich scheinen Mutationen in Transkriptionsfaktoren zu sein, die die Expression von Genen, die in die neuronale Entwicklung involviert sind, regulieren. Netzwerkanalysen von Gen-

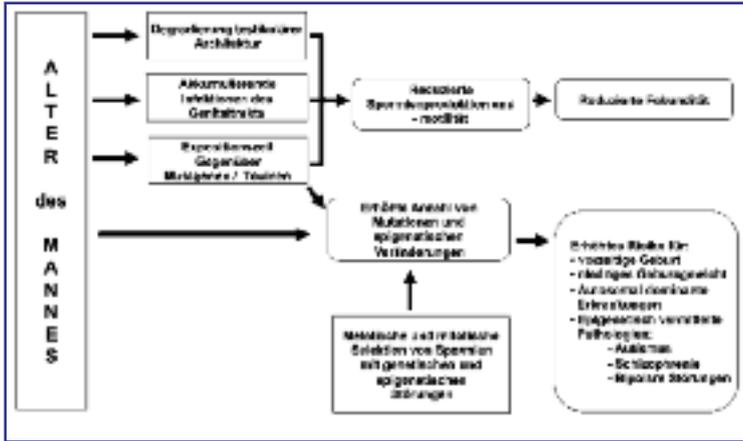


Abbildung: Effekte des Alters auf die männliche Fertilität, pathologische Pfade und betroffene Endpunkte

expressionsmustern im Blut von autistischen Kindern sowie deren Vätern und Müttern konnten die epigenetischen Dysregulationen mit dem Alter des Vaters in Verbindung bringen. Auch das Alter des Grossvaters (älter als 50 Jahre) bei Geburt des Vaters des betroffenen autistischen Kindes spielt offensichtlich epigenetisch eine Rolle, selbst wenn der Vater selbst nicht älter als 40 Jahre ist. Das weist auf die Vererbbarkeit von epigenetischen Programmierungen hin.

→ Ein fortgeschrittenes Alter des Vaters stellt offensichtlich auch einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Schizophrenie dar.

Eine Analyse des väterlichen Alters und der Schizophrenierate von männlichen oder weiblichen Nachkommen zeigte ein verdoppeltes Risiko, wenn der Vater älter als 50 Jahre war. Das Risiko war in einer anderen Studie bereits bei Vätern mit einem Alter über 35 Jahre erkennbar. Auch bipolare Störungen wurden bei Kindern von Vätern, die älter als 55 Jahre waren, vermehrt gefunden.

Zusammenfassung und Perspektiven

Das fortgeschrittene Alter eines Mannes ist mit Veränderungen im reproduktiven System vergesellschaftet. Die Spermienqualität und damit die generelle Fertilität sind vermindert sowohl bei der spontanen Konzeption als auch in Zyklen assistierter Befruchtung. Es gibt mehr und mehr Hinweise auf eine Verbindung zwischen väterlichem Alter und epigenetischen Störungen der Kinder. Der gegenwärtige Trend, eine Vaterschaft im späteren Lebensalter anzustreben, kann ein Risiko für die Folgegenerationen darstellen. Die Abbildung fasst die diesbezüglichen gegenwärtigen Erkenntnisse und Vorstellungen zusammen. Sozioökonomisch kann der Trend zu späten Vaterschaften bedeutsam werden. Jedoch muss das reale, quantitativ immer noch geringe Risiko einer Vaterschaft im späteren Lebensalter gegen individuelle Wünsche abgewogen werden. Die hier dargelegten

Prozesse dürfen den Beratungsprozess in der Kinderwunschprechstunde auf keinen Fall determinieren, sondern sollten behutsam und individuell einbezogen werden.



Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
Centre for Reproductive Medicine and Andrology/Clinical Andrology
Domagkstrasse 11
D-48149 Münster
E-Mail: Michael.Zitzmann@ukmuenster.de

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Merkmale

- **Alternde Väter** sind ein gegenwärtiges soziales Phänomen.
- **Das Alter des Mannes** ist mit einer verminderten Fertilität, einer verminderten Fekundität und gestörten Verläufen von Schwangerschaften assoziiert.
- **Einige seltene autosomale Erkrankungen** sind an das väterliche Alter gebunden.
- **Epigenetische Prozesse in Spermien** älterer Männer beeinflussen die Ausbildung neurokognitiver Störungen der Nachkommen.
- **Ältere Väter können sozioökonomische Vorteile** gegenüber jüngeren Vätern haben.
- **Generell können gesundheitsökonomische Probleme** aus dem Trend einer späten Vaterschaft entstehen.
- **Die individuelle Beratung** steht über dem statistischen Risiko.

Quellen:

1. Zitzmann M.: Effects of age on male fertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27: 617–28.
2. Bray I, Gunnell D, Davey Smith G.: Advanced paternal age: how old is too old? *Journal of Epidemiological Community Health* 2006; 60: 851–53.
3. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dimfeld M.: Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian Journal of Andrology* 2012; 14: 69–76.
4. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, et al. (EMAS Group): Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med* 2010; 363: 123–35.
5. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ.: Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 237–48.
6. Ford WC, North K, et al.: Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Human Reproduction* 2000; 15: 1703–1708.
7. Hassan MA, Killick SR.: Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertility and Sterility* 2003; 79: 1520–27.
8. Alio AP, Salihu HM, McIntosh C, et al.: The effect of paternal age on fetal birth outcomes. *American Journal of Mens Health* 2012; 6: 427–35.
9. Martin RH.: Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. *Reproductive Toxicology* 2006; 22: 142–47.
10. Hemminki K, Kyronen P, Vaittinen P.: Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring. *Epidemiology* 1999; 10: 271–75.
11. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, et al.: Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish first pregnancy planner study team. *Fertility and Sterility* 2000; 73: 43–50.
12. Zini A, Libman J.: Sperm DNA damage: clinical significance in the era of assisted reproduction. *Canadian Medical Association Journal* 2006; 175: 495–500.
13. Penrose LS.: Parental age and mutation. *Lancet* 1955; 269: 312–13.
14. Tarin JJ, Brines J, Cano A.: Long-term effects of delayed parenthood. *Human Reproduction* 1998; 13: 2371–76.
15. Curley JP, Mashoodh R, Champagne FA.: Epigenetics and the origins of paternal effects. *Hormones and Behaviour* 2011; 59: 306–14.