

Masterarbeit

Klinische Relevanz der FSHR- und FSHB-Gen Einzelnukeotid-Varianten bei idiopathischer männlicher Infertilität

Eine Literaturrecherche

eingereicht von

Dr. med. univ. Neli Semrl

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science (MSc)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

im Rahmen des Universitätslehrgangs MSc Medizinische Genetik

unter der Anleitung von

Prof. PD DDr. Martina Kollmann, MSc

Graz, 30.03.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 30.03.2023

Dr. med. univ. Neli Semrl

Vorwort und Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. DDr. Martina Kollmann, MSc bedanken, nicht nur für ihre wertvollen Kommentare, Anregungen und Hinweise während der Erstellung meiner Masterarbeit, sondern auch für die kontinuierliche Unterstützung und Betreuung während meiner gesamten Ausbildung.

Herrn Prof. Univ.-Doz. Mag. Dr. rer.nat. Wilfried Renner möchte ich für die Unterstützung bei Fragen zur genetischen Analyse von Einzelnukleotid-Varianten danken.

Vielen Dank an das Team der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe für die Unterstützung während meiner Abwesenheit im Rahmen meines Masterstudiums.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung

Vorwort und Danksagung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen

Glossar

Tabelle- und Abbildungsverzeichnis

Zusammenfassung

Abstract

1 Einleitung

1.1 Männliche Infertilität

1.1.1 Ätiologie

1.1.2 Diagnostik

1.1.3 Therapie

1.2 Idiopathische männliche Infertilität

1.3 Einzelnukleotid-Varianten (SNV)

1.3.1 Nomenklatur

1.3.2 SNV-Genotypisierung

1.4 SNV als Marker idiopathischer Infertilität

1.4.1 FSHR Gen

1.4.1.1 Klinische Relevanz

1.4.2. FSHB Gen

1.4.2.1 Klinische Relevanz

1.5 Zielsetzung

2 Material und Methoden

2.1 Suchverfahren

2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

2.3 Datenextraktion

2.4 Auswertung und Zusammenfassung der Daten

3 Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

3.2 Merkmale der eingeschlossenen Veröffentlichungen

3.3 Heterogenität der Definition der idiopathischen Infertilität bei Männern

3.4 Prävalenz der untersuchten Varianten

3.5 Varianten und der FSH-Serumspiegel

3.6 Varianten und das Ansprechen auf FSH-Therapie

3.7 Klinische Relevanz der einzelnen Varianten

3.8 Untersuchte Varianten in den öffentlichen Datenbanken

4 Diskussion

4.1 Prävalenz der untersuchten Varianten

4.2 Varianten und der FSH-Serumspiegel

4.3 Varianten und das Ansprechen auf FSH-Therapie

4.4 Varianten und Hodenvolumen

4.5 Vergleich mit den öffentlichen Datenbanken

4.6 Heterogenität der Definition der idiopathischen Infertilität bei Männern

5 Schlussfolgerung

Literaturverzeichnis

Abkürzungen

A – Adenin

ART - Assistierte reproduktionsmedizinische Behandlung (engl. Assisted reproduction techniques)

AZF - Azoospermie-Faktor

CBAVD - Kongenitale beidseitige Aplasie des Vas deferens (engl. Congenital bilateral absence of the vas deferens)

CFTR-Gen - Mukoviszidose-Gen (engl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

C - Cytosin

DFI - DNA - Fragmentationsindex

DNA - Desoxyribonukleinsäure

FSH - Follikelstimulierendes Hormon

FSHB - Die Beta-Untereinheit des follikelstimulierenden-Hormons

FSHR - Rezeptor des follikelstimulierenden Hormons

GnRH - Gonadotropin-Releasing-Hormon

G - Guanin

GWAS - Genomweite Assoziationsstudie (engl. Genome-wide association study)

hCG - Humanes Choriongonadotropin

HGVS - Human Genome Variation Society

hMG - Humanes Menopausengonadotropin

HWE - Hardy-Weinberg Gleichgewicht (engl. Hardy-Weinberg Equilibrium)

ICSI - Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

IE - Internationale Einheit

IVF - In-vitro-Fertilisation

LH - Luteinisierendes Hormon

MAF - Minor Allele Frequency, Häufigkeit des selteneren Allels

NGS - Sequenzierung der nächsten Generation (engl. Next-Generation Sequencing)

PCR - Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction)

RFLP - Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus

RNA- Ribonukleinsäure

RCT - Randomisierte kontrollierte Studie

SNP - Einzelnukleotid-Polymorphismus (engl. Single-Nucleotide Polymorphism)

SNV - Einzelnukleotid-Variante (engl. Single-Nucleotide Variant)

T - Thymin

WHO - Weltgesundheitsorganisation

Glossar

Allel: Genvariante an einer bestimmten Stelle der DNA

Alternatives Spleißen: Prozess, bei dem bestimmte Abschnitte von RNA-Molekülen auf unterschiedliche Arten miteinander verbunden werden können, um verschiedene Varianten von Proteinen zu erzeugen

Androgene: Sexualhormone mit virilisierende Funktion

Anosmie: Verlust des Geruchssinns

Autosomal-rezessive Störung: wird durch Gen-Mutation auf autosomalen Chromosomen verursacht und betreffen nur homozygote Individuen, die zwei Kopien des mutierten Gens haben

Azoospermie: Fehlen von Spermien im Ejakulat des Mannes

Chromosom: Zelleinheit, die genetische Informationen enthält und aus DNA und Proteinen besteht

Deletion: Verlust chromosomalen Materials

Epididymitis: Entzündung des Epididymis

Epididymovasostomie: Verfahren zur Rückgängigmachung einer Vasektomie oder zur Behandlung einer Obstruktion

Epigenetik: stabile Veränderungen der Zellfunktionen, die nicht mit Veränderungen der DNA-Sequenz einhergehen

Exon: Bereich der DNA, der in reife mRNA transkribiert wird

Gen: Abschnitt der DNA, der für eines oder mehrere funktionelle Produkte kodiert

Genom: Gesamtheit aller Gene in einem Organismus

Geschlechtschromosome: Eines von 23 Chromosomenpaaren im menschlichen Karyotyp das u.A. das Geschlecht eines Menschen bestimmen

Haplotyp: die gemeinsam vererbten Allele von eng gekoppelten Genorten auf einem Chromosom

Hypogonadismus: Zustand, bei dem die Gonaden nicht ausreichend Hormone produzieren.

Intron: DNA-Abschnitt eines Gens, der den kodierenden Bereich (Exon) unterbricht und beim Splicing wieder entfernt wird.

In-vitro: außerhalb eines lebenden Organismus

Karyotyp: Anordnung von Chromosomen eines Individuums nach Größe, Form und Bänderungsmuster

Klinefelter-Syndrom: Genetische Störung, die durch ein zusätzliches X-Chromosom bei männlichen Individuen gekennzeichnet ist

Kopplungsungleichgewicht: das Phänomen, wo zwei Allele benachbarter Loci häufiger gemeinsam vererbt werden, als man es durch Zufall in einer Population erwarten würde.

Lokus: physikalische Position eines Gens in einem Chromosom

Mikrodeletion: die kleinste Form von Deletionen

Mutation: eine Veränderung im genetischen Material eines Organismus, die zu einer neuen Variante eines Gens oder einer Veränderung der Genexpression führen kann

Nukleotid: Grundbaustein der DNA und RNA

Oligozoospermie: Gesamtzahl der Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes

Omics-Technologien: ein neues Forschungsgebiet, das sich mit Genomik, Proteomik und der Metabolomik befasst.

Orchitis: Entzündung des Hodens

Parazentrische Inversionen: chromosomale Anomalien, bei denen ein Chromosom an zwei Stellen gebrochen und in umgekehrter Orientierung wieder zusammengesetzt wurde

Pharmakogenetik: Teilgebiet der Pharmakologie, das sich mit dem Einfluss genetischer Merkmale auf die Wirkung von Arzneimitteln beschäftigt.

Phänotyp: od. Erscheinungsbild, die Menge aller Merkmale eines Organismus

Proteom: die Gesamtheit der Proteine, die von einem Genom exprimiert werden oder werden können.

Prostatitis: Entzündung der Prostata

Reziproke Translokationen: chromosomale Anomalien, bei denen zwei Chromosomen jeweils einen Bruchteil ihres Materials austauschen

Robertsonsche Translokationen: chromosomale Anomalien, bei denen zwei nicht-homologe Chromosomen an ihren langen Armen fusionieren, während die kurzen Arme verloren gehen

Sertoli-Zellen: Zellen der Samenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti) im Hoden

Spermatiden: Spermatiden sind unreife Spermienzellen, die aus Spermatocyten durch die zweite Meiose entstehen und aus denen ohne weitere Teilung die reifen Spermien hervorgehen

Spermatogenese: Bildung der reifen männlichen Keimzellen - der Spermien (Spermatozoen)

Spermatozyten: Vorläuferzellen der Spermien, die sich aus unreifen Stammzellen (Spermatogonien) entwickeln.

Transkriptionsfaktor: regulatorische Proteine, die durch Bindung an spezifische Regionen in der DNA die Transkription positiv oder negativ modulieren

Urethritis: Entzündung der Harnröhre

Vasektomie: Verfahren zur Sterilisation von Männern, bei dem die Samenleiter durchtrennt oder blockiert werden

Vasovasostomie: Umkehr einer Sterilisation beim Mann

Vas deferens: ein Teil des männlichen Fortpflanzungssystems, der die Spermien von den Hoden zur Harnröhre transportiert.

X-Chromosom: Geschlechtschromosom; Bei Menschen haben Frauen zwei X-Chromosomen, während Männer ein X- und ein Y-Chromosom haben

Y-Chromosom: Geschlechtschromosom, das Gene enthält, die für männliche Merkmale und die Spermienproduktion wichtig sind

46, XY: normaler männlicher Karyotyp

46, XX: normaler weiblicher Karyotyp

Tabelle- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Ursachen für männliche Infertilität sowie prozentuale Verteilung bei 10 469 Patienten; Reproduziert aus Jungwirth A. et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. European Urology, 2012.

Tabelle 2. Referenzgrenzen für Ejakulatparameter; Reproduziert aus Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019).

Tabelle 3. Nomenklatur für die Beschreibung der Samenqualität; Reproduziert aus Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019).

Abbildung 1. Flussdiagramm der Studienidentifizierung

Tabelle 4. Merkmale der eingeschlossenen Studien.

Tabelle 5. Definition der männlichen idiopathischen Infertilität in eingeschlossenen Studien

Tabelle 6. Allelverteilung in den eingeschlossenen Studien

Tabelle 7. Die wichtigsten Erkenntnisse über die klinische Relevanz der analysierten Varianten

Tabelle 8. In identifizierten Studien untersuchten SNVs wurden in der Datenbank dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) und Ensembl browser (<http://grch37.ensembl.org/index.html>) gesucht, um die Lokalisierung, Häufigkeit und klinische Relevanz der Varianten zu ermitteln.

Zusammenfassung

Einleitung Etwa 8-12% aller Paare im fortpflanzungsfähigen Alter sind von Infertilität betroffen, wobei männliche Faktoren in etwa 50% der Fälle eine Rolle spielen. Bei 30-40% der männlichen Infertilitätsfälle kann keine spezifische Ursache gefunden werden, und man spricht von einer idiopathischen Infertilität. Derzeitige Behandlungsmöglichkeiten sind empirisch und oft beschränkt auf assistierte Reproduktion, bei der die Last der Behandlung bei der Partnerin liegt. Es besteht ein Bedarf, die Diagnose und Behandlung der idiopathischen Infertilität zu verbessern. Die meisten genetischen Unterschiede im Genom werden durch einzelne Nukleotid-Varianten verursacht. Die Identifizierung spezifischer Nukleotid-Varianten könnte wichtige Informationen über die Ursachen von Infertilität liefern und unser Verständnis dieser Erkrankung verbessern. Besonders die Gene FSHB und FSHR werden derzeit intensiv erforscht, da die Spermatogenese stark von FSH abhängt. Diese Übersichtsarbeit konzentriert sich auf den aktuellen Stand der Forschung zur Assoziation zwischen Einzel-Nukleotid Varianten in FSH- und FSHR-Genen und idiopathischer männlicher Infertilität.

Methoden: Eine Literaturrecherche wurde in der englischsprachigen elektronischen Datenbank PubMed durchgeführt, um passende Veröffentlichungen bis September 2022 zu identifizieren. Die Suche war auf Originalstudien beschränkt, die den Zusammenhang zwischen FSHR- und/oder FSHB-Einzelnukeotid-Varianten und männlicher idiopathischer Infertilität bei Männern untersuchten und klare Diagnosekriterien für männliche idiopathische Infertilität definierten. Die Ergebnisse wurden gemäß den PRISMA-Leitlinien in einem Flowchart dargestellt und wichtige Ergebnisse wurden thematisch kategorisiert, um spezifische Fragen separat zu beantworten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 11 Artikel als relevant erachtet und in die Analyse einbezogen. Sechs Einzelnukeotid-Varianten der FSHR- und FSHB-Gene wurden untersucht. Es wurde eine erhebliche Heterogenität bei der Definition der idiopathischen männlichen Infertilität festgestellt, was die Interpretation und den Vergleich der Studien erschwert. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Varianten und männlicher idiopathischer Infertilität festgestellt werden. Die FSHR-Varianten zeigten

keinen Zusammenhang mit dem FSH-Serumspiegel. Hingegen fanden drei Studien einen Zusammenhang von FSHB-Varianten mit dem FSH-Serumspiegel.

Die Ergebnisse hinsichtlich des Ansprechens auf FSH-Therapie waren inkonsistent.

Zusammenfassung: Die Arbeit untersuchte genetische Varianten in den FSHR- und FSHB-Genen und ihre klinische Bedeutung bei männlicher idiopathischer Infertilität. Die bisher gesammelten Daten sind inkonsistent, jedoch scheinen diese Varianten eine Rolle bei männlicher idiopathischer Infertilität zu spielen. Unsere Daten legen nahe, dass Einzelnukleotid-Varianten im FSHB-Gen eine signifikantere klinische Rolle als Einzelnukleotid-Varianten im FSHR-Gen haben könnten. Weitere Studien mit gut definierten Patientenkohorten sind erforderlich, um dies weiter zu untersuchen. Männliche Infertilität wird oft übersehen, obwohl sie in 50% der Fälle vorliegt und erhebliche psychologische und soziale Auswirkungen hat.

Abstract

Introduction Approximately 8-12% of couples of reproductive age are affected by infertility, with male factors playing a role in about 50% of cases. In 30-40% of male infertility cases, no specific cause can be found, and this is referred to as idiopathic infertility. Current treatment options are empirical and often limited to assisted reproduction, which places the burden of treatment on the female partner. There is a need to improve the diagnosis and treatment of idiopathic infertility. Most genetic variations in the genome are caused by single nucleotide variants. The identification of specific nucleotide variants could provide crucial insights into the causes of infertility and enhance our understanding of this condition. In particular, the FSHB and FSHR genes are currently being extensively studied due to their significant involvement in spermatogenesis, which is highly dependent on FSH. This review focuses on the current state of research on the association between FSH and FSHB SNVs and idiopathic male infertility.

Methods: A literature search was conducted in the electronic database PubMed to identify relevant publications published up to September 2022. The search was limited to original studies that investigated the relationship between FSHR and/or FSHB single nucleotide variants and male idiopathic infertility in men and defined clear diagnostic criteria for male idiopathic infertility. The results were presented in a flowchart according to PRISMA guidelines, and important study characteristics and results were thematically categorized to address specific questions separately.

Results: A total of 11 articles were considered relevant and included in the analysis. Six SNVs of the FSHR and FSHB genes were investigated. A significant heterogeneity was found in the definition of male idiopathic infertility, making interpretation and comparison of the studies difficult. No association was found between the prevalence of the variants and male idiopathic infertility. FSHR variants showed no association with FSH serum levels. However, three studies found an association between FSHB variants and FSH serum levels. The results regarding response to FSH therapy were inconsistent.

Conclusion: The study examined genetic variants in the FSHR and FSHB genes and their clinical significance in male idiopathic infertility. The data collected so far is inconsistent, but those variants seem to play a role in male idiopathic infertility. Our data suggests that

variants in the FSHB gene may have a more significant clinical role than FSHR gene variants. Further studies with well-defined patient cohorts are needed to investigate this further. Male infertility is often overlooked despite being present in 50% of cases and has significant psychological and social impacts.

1. Einleitung

1.1 Männliche Infertilität

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Infertilität als die Unfähigkeit, nach mindestens 12 Monaten regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs schwanger zu werden (1, 2). Es wird geschätzt, dass 8-12 % der Paare im fortpflanzungsfähigen Alter von Infertilität betroffen sind (3). In 20-30 % der Fälle liegt die Ursache allein beim Mann und in weiteren 20 % ist eine männliche Ursache mitverantwortlich. Somit ist ein männlicher Faktor bei etwa 50 % der Paare involviert (4).

Fertilitätsstörungen können eine große psychische und soziale Belastung für die Betroffenen und eine wirtschaftliche Belastung für Gesundheitssysteme darstellen. Eine frühzeitige Diagnose und angemessene Behandlung sind somit entscheidend (5, 6).

1.1.3 Ätiologie

Eine Vielzahl an Ursachen und Risikofaktoren tragen zur Infertilität bei Männern bei. Bekannte Ursachen für männliche Infertilität sind angeborene oder erworbene urogenitale Anomalien, bekannte genetische Ursachen, bösartige Erkrankungen, Infektionen des Urogenitaltrakts, endokrine Störungen und immunologische Faktoren (3, 7).

Kryptorchismus oder das Ausbleiben des Hodenabstiegs in den Hodensack ist die häufigste angeborene Fehlbildung der männlichen Genitalien. Bei etwa 2-5% der termingerecht geborenen Jungen tritt mindestens ein Hoden nicht in den Hodensack hinab. Ein abwartendes Management oder "watchful waiting" von mehr als sechs Monaten ist nicht empfohlen. Auch nach einer rechtzeitigen Behandlung bleibt eine eingeschränkte Fertilität die Hauptkomplikation des primären Hodenhochstands (7, 8).

Es existieren zahlreiche genetische Störungen, die mit Infertilität verbunden sind (7). Diese betreffen etwa 15 % der Männer mit Infertilität (3). Aufgrund der Häufigkeit ist eine genetische Beratung bei Männern mit eingeschränkter Spermienqualität (vor allem mit Azoospermie oder Oligozoospermie) empfohlen (9). Eine der am häufigsten beobachteten genetischen Ursachen für männliche Infertilität sind Chromosomenanomalien. Diese

können numerischer oder struktureller Natur sein (7). In einer Studie mit 9766 infertilen Männern betrug die Inzidenz von Chromosomenanomalien 5,8 %; davon entfielen 4,2 % auf Geschlechtschromosomenanomalien und 1,5 % auf autosomale Anomalien (10). Die häufigste Anomalie von Geschlechtschromosomen ist das Klinefelter-Syndrom, das Vorhandensein eines zusätzlichen X-Chromosoms bei Männern, was zu einem Karyotyp 47, XXY führt. Die häufigsten autosomalen Chromosomenanomalien sind Robertsonische Translokationen, reziproke Translokationen und parazentrische Inversionen (7).

Nicht nur Chromosomen- sondern auch Genmutationen können zu männlicher Infertilität führen. So leiden beispielsweise Männer mit Kallmann-Syndrom, welches durch Mutationen in Genen auf dem X-Chromosom oder in anderen autosomalen Genen verursacht wird, an hypogonadotropem Hypogonadismus und Anosmie. Das Androgenrezeptor-Gen befindet sich ebenfalls auf dem langen Arm des X-Chromosoms, und die Mutationen in diesem Gen können zu einer leichten bis vollständigen Androgeninsensitivität führen.

Mikrodeletionen auf dem Y-Chromosom sind die häufigste genetische Ursache für schwere Oligozoospermie und Azoospermie. Die Azoospermie-Faktor (AZF)-Regionen bestehen aus drei genetischen Domänen im langen Arm des menschlichen Y-Chromosoms. Sie sind von Bedeutung, da sie Gene beherbergen, die für die Spermatogenese erforderlich sind. Bei klinisch relevanten Deletionen werden eine oder mehrere der AZF-Regionen teilweise oder in den meisten Fällen vollständig entfernt (3, 7).

Mukoviszidose, die häufigste Erbkrankheit der Kaukasier, ist eine tödliche autosomal-rezessive Störung. 4 % der Kaukasier sind Träger von Genmutationen, die das CFTR-Gen (engl. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) betreffen. Es kodiert für ein Membranprotein, das als Ionenkanal fungiert und die Bildung des Samenleiters, der Samenblase, des Vas deferens und der distalen zwei Drittel der Nebenhoden beeinflusst. Das angeborene beidseitige Fehlen des Vas deferens (CBAVD) wird mit CFTR-Genmutationen in Verbindung gebracht (3, 7).

Hypogonadismus ist durch eine gestörte Testikularfunktion gekennzeichnet, welche die Spermatogenese und/oder die Testosteronsynthese beeinträchtigen kann. Die Symptome des Hypogonadismus hängen vom Grad des Androgenmangels ab und davon, ob sich der Zustand vor oder nach der pubertären Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale entwickelt (3, 7).

Die ätiologischen und pathogenetischen Mechanismen des männlichen Hypogonadismus lassen sich in zwei Hauptkategorien einteilen: Primärer (hypergonadotroper) Hypogonadismus aufgrund von Hodenversagen hat den Ursprung in einem Problem in den Hoden. Dies kann auf eine Infektion, eine Krebsbehandlung, Alterung, Kryptorchismus usw. zurückzuführen sein. Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus weist auf der anderen Seite auf ein Problem im Hypothalamus oder in der Hypophyse hin – das sind Teile des Gehirns, die den Hoden signalisieren, Testosteron zu produzieren. Dies kann aufgrund von Medikamenten, Fettleibigkeit, Stress, genetische Störungen usw. der Fall sein.

Beide Arten von Hypogonadismus können durch ein vererbtes (angeborenes) Merkmal oder durch etwas, das später im Leben geschieht (erworben), verursacht werden, z. B. durch eine Verletzung oder eine Infektion (11).

Varikozelen sind Erweiterungen der Venen des Plexus pampiniformis, die das Blut aus den Hoden ableiten, und treten bei 25 % der Männer mit abnormaler Samenanalyse auf. Der Mechanismus, durch den Varikozelen die Hodenfunktion beeinträchtigen, besteht wahrscheinlich in einer relativen Stauung des venösen Blutes, die die Hodentemperatur erhöht und zu einem Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies führt (7).

Infektionen des männlichen Urogenitaltrakts sind potenziell heilbare Ursachen für männliche Infertilität (7). Die WHO betrachtet Urethritis, Prostatitis, Orchitis und Epididymitis als Infektionen der akzessorischen Drüsen des Mannes (12). Es liegen jedoch keine spezifischen Daten vor, die bestätigen, dass diese Krankheiten einen negativen Einfluss auf die Spermienqualität und die männliche Fertilität im Allgemeinen haben (7).

Andere wichtige Ursachen der männlichen Infertilität sind maligne Keimzellerkrankungen, wobei der Keimzelltumor des Hodens die häufigste Malignität bei kaukasischen Männern im Alter von 15-40 Jahren ist, Hodenmikroverkalkungen, Traumata, Zustand nach Vasektomie, Spermatozoen-Antikörper und Störungen der Ejakulation (3, 7).

In 30-40 % der Fälle von Männern mit Infertilität wird kein ursächlicher Faktor gefunden und man spricht von einer idiopathischen männlichen Infertilität. Diese Männer haben keine Vorgeschichte an Krankheiten, welche die Fertilität beeinträchtigen, und weisen bei

der körperlichen Untersuchung sowie bei endokrinen, genetischen und biochemischen Labortests normale Befunde auf (2-4).

In Tabelle 1 sind die Ursachen für männliche Infertilität und ihr prozentueller Anteil dargestellt. Die Tabelle unterscheidet zwischen einer allgemeinen Gruppe von Männern mit Infertilität und einer selektierten Gruppe von Männern mit Azoospermie.

Diagnose	Unselektierte Patienten (n=12945)	Patienten mit Azoospermie (n=1446)
<i>Alle</i>	100%	11.2%
<i>Ätiologie bekannt</i>	42.6%	42.6%
Kryptorchismus	8.4	17.2
Varikozele	14.8	10.9
Samen-Autoantikörper	3.9	/
Hodentumor	1.2	2.8
Sonstiges	5.0	1.2
<i>Idiopathische Infertilität</i>	30.0	13.3
<i>Hypogonadismus</i>	10.1	16.4
Klinefelter-Syndrom	2.6	13.7
XX Mann	0.1	0.6
Primärer Hypogonadismus unbekannter Ätiologie	2.3	0.8
Sekundärer Hypogonadismus	1.6	1.9
Kallman-Syndrom	0.3	0.5
Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus	0.4	0.4
Residuum nach Hypophysenoperation	<0.1	0.3
Late-onset Hypogonadismus	2.2	/
Konstitutionelle Verzögerung der Pubertät	1.4	/
Sonstiges	0.8	0.8
<i>Systemische Erkrankung</i>	2.2	0.5
<i>Kryokonservierung bei Malignität</i>	7.8	12.5
Hodentumor	5.0	4.3
Lymphoma	1.5	4.6
Leukemie	0.7	2.2
Sarkoma	0.6	0.9
<i>Erektions- od. Ejakulationsstörung</i>	2.4	/
Obstruktion	2.2	10.3
Vasektomie	0.9	5.3
Zystische Fibrose (CBAVD)	0.5	3.0
Sonstiges	0.8	1.9

Tabelle 1: Ursachen für männliche Infertilität sowie prozentuale Verteilung bei 10 469 Patienten; Reproduziert und übersetzt aus Jungwirth A et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. European Urology, 2012.

1.1.2 Diagnostik

Eine Abklärung der Fertilität wird Paaren empfohlen, die nach 12 Monaten regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs oder nach 6 Monaten bei Paaren, bei denen die Partnerin älter als 35 Jahre ist, spontan nicht schwanger werden (3). Prognostische Faktoren für männliche Infertilität sind: Dauer der Infertilität, primäre oder sekundäre Infertilität, Ergebnisse der Samenanalyse sowie Alter und Fertilitätsstatus der Partnerin (7). Sowohl die europäische Fachgesellschaft für Urologie (7) als auch die amerikanische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin (13) empfehlen eine Erstuntersuchung, die aus einer Reproduktionsanamnese und mindestens einer Samenanalyse besteht. Zeigt die Erstuntersuchung abnormale Ergebnisse, wird eine Überweisung an ein spezialisiertes Zentrum für Reproduktionsmedizin für eine gründliche Untersuchung empfohlen. Die erfolgreiche Diagnose der männlichen Infertilität ist eine Herausforderung, und der erste Schritt besteht darin, eine gründliche Anamnese zu erheben. Männer sollten zu Fortpflanzungsgeschichte, Anzahl der gezeugten Kinder und Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum und Freizeitdrogenkonsum (z. B. Kokain, Opioide, Cannabis und anabole Steroide) befragt werden. Auch Fettleibigkeit ist für die männliche Fertilität von Bedeutung. Die Patienten müssen zu Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz befragt werden, da diese bekanntermaßen ein Risikofaktor für erektile Dysfunktion sind (3).

Die WHO empfiehlt eine konventionelle Samenanalyse bei der Erstbewertung des männlichen Fertilitätspotenzials. Wichtige Behandlungsentscheidungen beruhen auf den Ergebnissen der Samenanalyse, daher ist es wichtig, dass die gesamte Laboruntersuchung standardisiert ist. Die Analyse des Ejakulats wurde von der WHO standardisiert und durch die Veröffentlichung des WHO-Laborhandbuchs für die Untersuchung und Aufbereitung von menschlichem Samen bekannt gemacht. Es ist Konsens, dass die moderne Spermatologie diesen Richtlinien folgen muss (2, 3). Tabelle 2 zeigt die unteren Referenzgrenzen für Samenparameter. Bei der Auswertung der Ergebnisse sollte die standardisierte Nomenklatur verwendet werden. Tabelle 3 zeigt die Nomenklatur für die Beschreibung der Samenqualität.

Ejakulatparameter	Konsensusbasierte Normwerte	Untere Grenzwerte fertiler Männer; 5. Perzentile (95% Konfidenzintervall)
Verflüssigungszeit (Minuten)	<60	
Volumen (ml)		1,5 (1,4-1,7)
pH-Wert	≥7,2	
Spermienkonzentration (x10 ⁶ /ml)		15 (12-16)
Spermiengesamtzahl (x10 ⁶)		39 (33-46)
Gesamtmotilität (PR+NP;%)		40 (38-42)
Progressive Motilität (PR;%)		32 (31-42)
Spermienmorphologie (Normalformen;%)		4 (3-4)
Leukozyten (x10 ⁶ /ml)	<1,0	
Vitalität (lebende Spermien; %)		58 (55-63)
Membrangebundene Spermiantikörper (MAR-Test: motile Spermien mit anhaftenden Partikeln; %)	<50	
α-Glukosidase (mU/Ejakulat)	≥20	
Fruktose (μmol/Ejakulat)	≥13	
Zink (μmol/Ejakulat)	≥2,4	

Tabelle 2. Referenzgrenzen für Samenparameter; Reproduziert aus Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019).

Normozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration), Prozentsatz progressiv motiler und morphologisch normaler Spermien \geq unteren Referenzwert
Oligozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration) Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
Asthenozoospermie	Prozentsatz progressiv motiler Spermien (PR) unterhalb des unteren Referenzwertes
Teratozoospermie	Prozentsatz morphologisch normaler Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
	Kombination der zuvor genannten Störungen, z.B. Oligoasthenoteratozoospermie ("OAT")
Kryptozoospermie	Keine Spermien im Nativpräparat nachweisbar, jedoch im zentrifugierten Pellet
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat nachweisbar (definiert durch die Grenze der Quantifizierung der jeweiligen Bestimmungsmethode)
Häospermie/ Hämatospermie	Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat
Leukospermie/ Leukozytospermie/ Pyospermie	Nachweis von Leukozyten im Ejakulat oberhalb des Grenzwertes
Nekrozoospermie	Geringer Prozentsatz von lebenden und gleichzeitig hoher Prozentsatz von immotilen Spermien im Ejakulat

Tabelle 3. Nomenklatur für die Beschreibung der Samenqualität; Reproduziert aus Toth B, Baston-Büst DM, Behre HM, Bielfeld A, Bohlmann M, Bühling K, et al. Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Register Number 015-085, February 2019).

Die routinemäßige Samenanalyse als Standardverfahren zur Beurteilung der Samenqualität und zur Diagnose der männlichen Infertilität kann jedoch nicht immer zwischen fertilen und infertilen Männern unterscheiden (14). Darüber hinaus kann es vorkommen, dass Spermiendefekte, welche die Integrität des männlichen Genoms beeinträchtigen, nicht erkannt werden. Daher haben viele Forschungsgruppen versucht, zusätzlich zur Samenanalyse genauere und zuverlässigere Marker zu finden, die detailliertere Informationen über die Reproduktionspotenzial liefern können.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde vorgeschlagen, dass die Bewertung der Integrität der Desoxyribonukleinsäure (DNA) von Spermien ein objektiverer Parameter sein könnte als die herkömmliche Samenanalyse zur Beurteilung der Samenqualität. Hohe Spermien-DNA-Schäden stehen Berichten zufolge in Zusammenhang mit einem verringerten Befruchtungspotenzial, einer abnormen Embryonalentwicklung und einer schlechteren Schwangerschaftsentwicklung (14).

In einer Studie von Actan et al. (15) schienen die Spermien von idiopathischen infertilen Männern unter starkem oxidativem Stress zu stehen, obwohl die Spermieigenschaften nach WHO-Standards normal waren. Der Anstieg der Oxidationsparameter im Samenplasma deutet darauf hin, dass das Fortpflanzungssystem diesen Stress nicht bewältigen konnte. Die DNA-Integrität von Spermien zu untersuchen wurde mittels Messung des DNA Fragmentierung-Index (DFI) evaluiert und die idiopathisch infertilen Männer wiesen einen signifikant höheren Prozentsatz an DNA-Fragmentierung im Vergleich zur fertilen Gruppe. Erhöhter oxidativer Stress in der Samenflüssigkeit kann anscheinend zu einer Beeinträchtigung des reproduktiven Potenzials von Männern beitragen.

Die körperliche Untersuchung sollte Teil der Bewertung der männlichen Infertilität sein und eine Beurteilung des Habitus, der sekundären Geschlechtsmerkmale und der Genitalien umfassen (7).

Die hormonelle Untersuchung ist ebenfalls ein wichtiges Instrument zur Diagnose der männlichen Infertilität, internationale Fachgesellschaften empfehlen jedoch, sie auf bestimmte Patientengruppen zu beschränken, z. B. solche mit Oligozoospermie, eingeschränkter Sexualfunktion oder bei Verdacht auf eine Endokrinopathie.

Die empfohlene grundlegende hormonelle Untersuchung sollte die Analyse des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Gesamttestosterons umfassen. Das FSH steht in der Regel in einem negativen Zusammenhang mit der Spermatogenese, so dass bei einer gestörten Spermatogenese ein erhöhter Wert des FSH zu erwarten ist. In einigen Fällen, in denen die Spermatogenese auf der Ebene der Spermatozyten oder Spermatozoen gestört ist, können die Konzentrationen von FSH, luteinisierendem Hormon (LH) und Testosteron jedoch normal sein.

Wird eine niedrige Gesamttestosteronkonzentration festgestellt, wird eine gründlichere endokrine Untersuchung empfohlen. Dazu gehört die Wiederholung des Gesamttestosterons und die zusätzliche Bestimmung des LH zur Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus. Bei primärem (hypogonadotropem) Hypogonadismus zeigt die hormonelle Analyse eine erhöhte Konzentrationen von FSH und LH.

Bei sekundärem Hypogonadismus zeigen sich verminderte Konzentration von FSH und LH sowie verminderte oder normale Konzentrationen von Testosteron.

Auch eine Prolaktinanalyse wird in solchen Fällen empfohlen (3).

Männlichen Fertilitätsstörungen liegt oft eine multifaktorielle Genese zugrunde; Gleichzeitig kann bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Patienten auch nach eingehender Diagnostik keine Ursache gefunden werden (3). Somit kann die Therapie der männlichen Infertilität eine Herausforderung sein.

1.1.3 Therapie

Es ist bekannt, dass Männer mit Infertilitätsstörung im Vergleich zu fertilen Kontrollpersonen ein höheres Risiko für Komorbiditäten aufweisen (16). Deshalb sollten Männer mit ungewollter Kinderlosigkeit hinsichtlich Lebensstilfaktoren beraten werden, die möglicherweise die Samenqualität, aber auch das allgemeine Wohlbefinden beeinflussen können, wie z. B. Übergewicht, starkes Rauchen, Alkoholmissbrauch, Drogenmissbrauch, extreme sportliche Betätigung, Verwendung anaboler Steroide und Erhöhung der Hodensacktemperatur durch heiße Bäder und Sauna sowie auch berufliche Exposition gegenüber Noxen (7).

Ferner wird der Einsatz verschiedener empirischer Medikamente vorgeschlagen. Die wissenschaftliche Evidenz für die meisten dieser empirischen Ansätze ist gering (7). Wie die Cochrane-Analyse zeigte (17), führte die Einnahme von oralen Antioxidantien zu einem signifikanten Anstieg der Lebendgeburtenrate im Vergleich zu Männern, die ein Placebo einnahmen. Des Weiteren gibt es keine Studien, die schädliche Nebenwirkungen der Antioxidantien-Therapie beobachten würden. Daher wird die Einnahme von Antioxidantien in der Regel bei Männern mit Fertilitätsstörungen empfohlen, um die Chancen auf eine natürliche Empfängnis sowie die Rate an Lebendgeburten und Schwangerschaftsraten bei Paaren, die sich einer assistierten Reproduktionstechnik (ART) unterziehen, zu verbessern (7).

Der Einsatz von Hormontherapien wird breit diskutiert. Diese ist am besten erforscht bei Männern mit hypogonadotrophem Hypogonadismus, wo die Standardbehandlung humanes Choriongonadotropin (hCG), mit späterer Zugabe von humanem Menopausengonadotropin (hMG) oder rekombinantem FSH ist. In einigen Fällen von idiopathischem hypogonadotrophem Hypogonadismus wurde eine spontane Reversibilität der Fortpflanzungsfunktion beobachtet (7, 18).

FSH ist entscheidend für die Regulierung und Aufrechterhaltung der Spermatogenese bei Säugetieren. Aufgrund seiner etablierten Rolle in der Spermatogenese wurde FSH in verschiedenen Studien zur Förderung der Spermatogenese getestet, nicht nur bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus, sondern auch bei Männern mit anderen Arten von Fertilitätsstörungen. Diese zeigte variablen Erfolg und kontroversen Ergebnissen (18,

19). Eine kürzlich durchgeführte Cochrane-Meta-Analyse legte eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch FSH-Gabe bei Männern mit idiopathischer Infertilität nahe, berücksichtigte aber nur 4 Studien (20).

Bestimmte Diagnosen erfordern eine chirurgische Behandlung. Die chirurgische Sanierung ist der wichtigste Behandlungsansatz für die Varikozele. Angeborene und erworbene Obstruktionen können durch Vasoepididymostomie oder die Vasovasostomie behandelt werden. Letztere verbessert die Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft einzuleiten, aber die Chancen sind umgekehrt proportional zum Obstruktionsintervall und liegen nach 8 Jahren bei <50 %; Die mikrochirurgische epididymymale Spermienaspiration oder die testikuläre Spermienextraktion ist angezeigt, wenn eine Rekonstruktion (Vasovasostomie oder Epididymovasostomie) nicht möglich oder nicht erfolgreich ist. Die transurethrale Resektion von Ejakulationskanälen kann bei distalen Obstruktionen des Genitaltrakts eingesetzt werden, die meist durch Infektionen der Prostata oder Urethra verursacht werden (3, 7). Bei Männern mit idiopathischer Infertilität kann keine Ursache für die veränderten Samenparameter trotz aller diagnostischen Untersuchungen ermittelt werden (3). Die derzeitige Behandlung der idiopathischen männlichen Infertilität besteht in einer Verbesserung des Lebensstils, einer empirischen hormonellen oder nicht-hormonellen Therapie sowie ART (7).

1.2 Idiopathische männliche Infertilität

Bei 30-40 % der Männer mit Infertilität wird keine nachweisbare Ursache für die Infertilität gefunden. Die Betroffenen haben keine Erkrankungen, welche ihre Fertilität beeinträchtigen könnten. Untersuchungen, einschließlich körperlicher Untersuchungen sowie endokriner, genetischer und biochemischer Labortests, ergeben keine Auffälligkeiten und sind im Normbereich (2-4). Bei infertilen Männern mit unbekannter Ätiologie müssen 2 Krankheitsbilder unterschieden werden: *ungeklärte* und *idiopathische* Infertilität. Per Definition umfasst die ungeklärte Infertilität Männer, bei denen weibliche Faktoren und andere ätiologische Faktoren fehlen; diese Männer weisen in ihren Samenanalysen eine Normozoospermie auf. Anders als bei Männern mit idiopathischer Infertilität, bei denen ebenfalls keine ätiologischen und weiblichen Faktoren identifiziert werden können, die aber abnorme Samenparameter aufweisen. Die unzureichende Definition heterogener Gruppen von infertilen und subfertilen Patienten, einschließlich der idiopathisch infertilen Männer, stellt ein bedeutendes Hindernis für die Erforschung und Dateninterpretation bei männlicher Infertilität dar. Zudem wird auch die Prävalenz der idiopathischen Infertilität von verschiedenen Quellen sehr unterschiedlich berichtet, was die Vergleichbarkeit noch zusätzlich erschwert (21).

Bei dieser sehr heterogenen Erkrankung besteht ein dringender Bedarf die Diagnose und Therapie zu verbessern, indem genetische, umweltbedingte und endokrine Faktoren identifiziert werden, die die Fertilität beeinflussen (22).

Diagnose der idiopathischen Infertilität des Mannes haben sich mit dem Aufkommen der Omics-Technologien verbessert. Die Forschung hat sich auf die Suche nach neuen molekularen Mechanismen konzentriert, die der idiopathischen Infertilität des Mannes zugrunde liegen. Ursächliche genetische Varianten, das Proteom des Samens, Epigenetik, posttranslationale Veränderungen und die Fragmentierung der Spermien-DNA wurden vorgeschlagen, um die Ursachen der Infertilität bei Männern, bei denen derzeit eine idiopathische männliche Infertilität diagnostiziert wird, zu ermitteln (23). So wurde z.B. in der Studie von Actan et al. (15) gezeigt, dass Samen von Männern mit idiopathischer Infertilität unter starkem oxidativem Stress zu stehen scheint, obwohl die Samenmerkmale nach WHO-Standards normal waren. Die Erhöhung der Oxidationsparameter im Samenplasma von Patienten mit idiopathischer Infertilität deutet darauf hin, dass ein

erhöhter oxidativer Stress im Samen zu dem beeinträchtigten Reproduktionspotenzial führt und einer der zugrunde liegenden Mechanismen sein könnte.

Ziel der jüngsten Studien war somit vor allem, angepasste genetische Screenings und Biomarker zu entwickeln, um eine bessere Diagnose der männlichen Infertilität zu ermöglichen (24). Gegenwärtig können ursächliche Behandlungsmöglichkeiten nicht angeboten werden bzw. sind schlichtweg nicht vorhanden. Daher bleibt oft als einzige Therapie die assistierte Reproduktion, bei der die Last des Verfahrens, z. B. die Hormonbehandlung und die Follikelentnahme, der (gesunden) Frau aufgebürdet wird.

Als ART werden alle jene Behandlungen und Verfahren genannt, die den Umgang mit menschlichen Eizellen und Spermien beinhalten, um letztendlich eine Schwangerschaft herbeizuführen. Im Allgemeinen handelt es sich bei diesen Verfahren um die chirurgische Entnahme von (mehreren) Eizellen aus den Eierstöcken, deren Befruchtung mit Spermien im Labor und die Rückführung des Embryos in den Körper der Frau oder die Spende an eine andere Frau. Die Anwendung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) hat sich bei der Behandlung von idiopathisch infertilen Männern bewährt. Bei der herkömmlichen in-vitro Fertilisation (IVF) werden schwimmende Spermien in einer Laborschale neben der Eizelle platziert. Die Befruchtung erfolgt, wenn eines der Spermien in das Zytoplasma der Eizelle eindringt. Bei der ICSI wird mit einer Nadel, der so genannten Mikropipette, ein einzelnes Spermium in das Zentrum der Eizelle injiziert. Die ART haben die Möglichkeiten infertiler Paare verbessert, biologische Kinder zu bekommen. Jedoch liegt damit die Last der Behandlung bei der Partnerin. Dies bedeutet, dass sich die Frau einer ovariellen Stimulation unterziehen muss, selbst wenn sie vollkommen fertil ist. Bei der ovariellen Stimulation muss der FSH-Spiegel einen bestimmten Schwellenwert überschreiten, ab dem mehr als ein Follikel in der Lage ist, in die dominante Follikelentwicklungsphase einzutreten. Wenn die Follikel eine bestimmte Größe erreicht haben, werden die Eizellen entnommen und die Befruchtung erfolgt in vitro (25). Während diesem Prozess entstehen für die Partnerin gewisse Komplikationsrisiken: Es gibt nicht nur mögliche Komplikationen durch das Verfahren der Eizellentnahme, wie Blutungen, Infektionen oder Blasen-Darm-Verletzungen, die ovarielle Hyperstimulation ist eine der häufigsten und schwerwiegendsten, potenziell tödlichen Komplikationen der kontrollierten ovariellen Stimulation (25, 26).

Es wird diskutiert, dass die ART bei männlicher idiopathischer Infertilität ein Beispiel für die Ungleichbehandlung der Geschlechter in der Medizin ist. Der Bereich des unerfüllten Kinderwunsches bei Paaren wird von Gynäkologen dominiert, während Männer nicht immer an einen Andrologen oder Spezialisten für männliche Fertilität überwiesen werden; in den meisten Ländern der Welt werden die Behandlungen oft in Privatkliniken auf Kosten der Patienten durchgeführt (27).

Schließlich erreichen von allen Paaren, die ein Kinderwunschzentrum aufsuchen, etwa 35-40 % nicht das angestrebte Ziel und bleiben dauerhaft kinderlos (25).

Da die Behandlung der idiopathischen Infertilität des Mannes derzeit empirisch bleibt, haben Forscher Gonadotropine eingesetzt, um die Samenparameter bei idiopathischer Subfertilität des Mannes zu verbessern, mit dem Ziel, die Geburten- und Schwangerschaftsraten zu erhöhen, aber die Ergebnisse sind widersprüchlich. Den sehr begrenzten Daten zufolge hat die Behandlung mit Gonadotropinen bei Männern mit idiopathischer Infertilität des männlichen Faktors einen positiven Effekt auf die Zahl der Lebendgeburten und Schwangerschaften, aber da die Zahl der Studien und Teilnehmer gering ist, reichen die Erkenntnisse nicht aus, um endgültige Schlussfolgerungen zu ziehen. Außerdem ist unklar, welche Männer mit idiopathischer Infertilität von dieser Therapie profitieren könnten und warum einige von ihnen nicht darauf ansprechen (20).

Daher ist die Identifizierung neuer möglicher Angriffspunkte für die (idiopathische) männliche Infertilität von größter Bedeutung.

Die Präzisionsmedizin ist ein Ansatz, der darauf abzielt, die beste Wirkung und Sicherheit von diagnostischen Verfahren und Behandlungen und mit den geringsten Nebenwirkungen für jede Person zu erzielen. Diese neue und aufstrebende Wissenschaft ist auch bei der Vorbeugung von Krankheiten aufgrund von Unterschieden in den Genen, der Umwelt und den Lebensgewohnheiten einer bestimmten Person wirksam. Angesichts der Tatsache, dass etwa 20 % der Paare weltweit an Infertilität leiden und fast die Hälfte davon mit einem Male-Faktor zusammenhängt, hat der Ansatz der Präzisionsmedizin ein großes Potenzial für die männliche Infertilität (23, 28).

Die Präzisionsmedizin verspricht, das Management der männlichen Infertilität zu verbessern. Wichtiger Bestandteil der Präzisionsmedizin ist der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und Krankheitsrisiko. Da bis zu 1188 Gene die männliche Fertilität

beeinflussen (29), und da diagnostische genetische Testverfahren immer häufiger zur Verfügung stehen, werden sie der reproduktiven Gesundheit von Paaren sehr zugute kommen und ihnen ein besseres Verständnis für ihre Infertilität vermitteln. Die genetische Diagnostik wird spezifische Namen und Ursachen für Fälle von Infertilität liefern, die heute als idiopathisch gelten. In dem Maße, wie sich unser Verständnis der molekularen Mechanismen der männlichen Infertilität weiter verbessert, werden Anbieter möglicherweise bald in der Lage sein, die Wahrscheinlichkeit einer natürlichen Schwangerschaft besser vorherzusagen, die Behandlungsauswahl zu rationalisieren und ein Ansprechen auf die Behandlung besser vorherzusagen (23, 28).

1.3 Einzelnukleotid-Varianten (SNV)

Im Jahr 1990 wurde das Humangenomprojekt gestartet. Sein Ziel war die Sequenzierung des menschlichen Genoms, und die ersten Ergebnisse wurden 2001 veröffentlicht (30). Die Sequenzierung des menschlichen Genoms ergab, dass das menschliche Genom aus 3 Milliarden Basenpaaren und ca. 25000 proteinkodierenden Genen besteht (30-32). Außerdem wurde festgestellt, dass etwa 1,5 % des menschlichen Genoms für Proteine kodieren, während der Rest aus nicht kodierenden Ribonukleinsäure (RNA)-Genen, regulatorischen Sequenzen, Introns usw. besteht. Die Analyse ergab, dass das genetische Material von 2 verschiedenen Individuen zu etwa 99,9 % identisch ist. Es unterscheidet sich nur um 0,1 %. Diese geringe Variabilität ist jedoch für die interindividuellen Unterschiede in Bezug auf das Erscheinungsbild, die Prädisposition für die Entwicklung von Krankheiten oder das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie verantwortlich (30, 32). Die überwiegende Mehrheit (90 %) der genetischen Variabilität im Genom wird durch Einzelnukleotid-Varianten (engl. Single-nucleotide-polymorphism, SNPs or single-nucleotide.variant, SNVs) dargestellt (33). Mehrere SNVs wurden mit idiopathischer Infertilität bei Männern in Verbindung gebracht (34).

SNVs sind Varianten, die durch Punktmutationen verursacht werden, die zu verschiedenen Allelen mit alternativen Basen an einer bestimmten Nukleotidposition innerhalb eines Locus führen und sind in einer Population in einem nennenswerten Umfang vorhanden. Ein Nukleotid bildet die Grundbausteine für Nukleinsäuren (RNA und DNA). Es besteht aus einem Zuckermolekül (entweder Ribose für RNA oder Desoxyribose für DNA), welches mit einer Phosphatgruppe und einer stickstoffhaltigen Base verknüpft ist. In der DNA kommen Adenin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) als Basen vor, wohingegen in RNA Uracil (U) anstelle von Thymin auftritt. DNA- und RNA-Moleküle sind Polymere, die aus langen Ketten von Nukleotiden aufgebaut sind. Ein Genlocus bezeichnet die physische Position eines Gens auf einem Chromosom und die unterschiedlichen Varianten eines Gens an einem bestimmten Genlocus werden als Allele bezeichnet.

In geschätzt zwei Drittel aller SNVs findet sich ein C>T-Austausch. Obwohl bestimmte Definitionen verlangen, dass die SNVs in einem ausreichend großen Teil der Bevölkerung

vorkommt (1 % oder mehr) (35), um als SNP eingestuft zu werden, wird eine solche Häufigkeitsschwelle nicht immer angewandt (36).

Einzelnukleotid-Varianten können sich in den kodierenden Regionen des Genoms (Exons), oder in nicht kodierenden Regionen (Introns), aber auch in regulatorischen Regionen befinden. In der Regel sind die meisten SNVs funktionell neutral (stille SNVs). Ein kleiner Prozentsatz der SNVs wirkt sich jedoch direkt auf die Genfunktion aus, (nicht-synonyme SNVs). Bei Letzteren kommt es zu einem Aminosäurewechsel an dem betroffenen Kodon. Einzelnukleotid-Varianten, die sich nicht in kodierenden Regionen befinden, können auch andere regulatorische Funktionen wie das alternative Spleißen und die Bindung von Transkriptionsfaktoren beeinflussen (32, 34, 35).

Diese Veränderungen treten im menschlichen Genom etwa alle 100 bis 300 Basen auf. Wie SNVs zur genetischen Vielfalt von Individuen beitragen, wurde durch das HapMap-Projekt deutlicher gemacht (37). Im Rahmen dieses Projekts wurde festgestellt, dass es auf jedem Chromosom eine einzigartige Kombination von Allelen gibt. Gruppen von nahe beieinander liegenden SNVs auf demselben Chromosom werden in Blöcken vererbt, die als Haplotyp bezeichnet werden. Die HapMap ist eine Karte dieser Haplotyp-Blöcke, und die spezifischen SNVs, die die Haplotypen identifizieren, werden "Tag-SNVs" genannt. Diese Information ist deshalb äußerst wertvoll, da sie die Anzahl der SNVs, die für die Untersuchung auf Assoziation mit einem Phänotyp erforderlich sind, von den ca. 10 Millionen SNVs, die es gibt, auf etwa 500.000 Tag-SNVs reduziert (32, 35, 37). Dadurch werden genetische Analysen zum Auffinden von Regionen mit Genen, die sich auf Krankheiten auswirken, viel effizienter und umfassender. Auch wenn ein bestimmter SNV keine Krankheit verursacht, werden einige SNVs mit Krankheitsanfälligkeit, Wirksamkeit bestimmter Therapie oder der Reaktion auf Umweltfaktoren in Verbindung gebracht (32). Die HapMap ist äußerst hilfreich bei der Untersuchung der genetischen Faktoren, die zu diesen Variationen beitragen (37).

Das 1000 Genomes Project war ebenfalls ein internationales Forschungsprojekt, bei dem die Genome von 2504 Personen aus 26 Populationen rekonstruiert wurden. Dabei wurde ein breites Spektrum genetischer Variationen identifiziert, darunter 84,7 Millionen SNVs, die alle auf qualitativ hochwertige Haplotypen abgestimmt sind, was den Weg für die

Beantwortung der Frage ebnet, wie genetische Varianten Gesundheit, Krankheit und Reaktionen auf Medikamente oder Umweltfaktoren beeinflussen können (32).

Studien, die sich auf genetische Faktoren konzentrieren, die zu einer bestimmten Krankheit beitragen, basieren auf der Erwartung, dass die Häufigkeit der beitragenden genetischen Komponenten in einer Gruppe von Personen mit einer Krankheit und/oder einer bestimmten Reaktion auf ein Medikament höher ist als in einer Gruppe ähnlicher Personen ohne diese Krankheit oder Reaktion. Mit Hilfe der Tag-SNVs können die Chromosomenregionen gefunden werden, die in den beiden Personengruppen - mit und ohne Krankheit oder Reaktion - unterschiedliche Haplotypenverteilungen aufweisen. Jede Region kann dann genauer untersucht werden, um herauszufinden, welche Varianten in welchen Genen zu der Variabilität beitragen.

Die Aussagekraft genetischer Assoziationsstudien hängt wesentlich von der Verwendung geeigneter Kontrollen ab. Das Hardy-Weinberg-Theorem charakterisiert die Verteilungen der Genotyp-Häufigkeiten und besagt, dass die genetische Variation in einer Population von einer Generation zur nächsten konstant bleibt, wenn keine störenden Faktoren vorhanden sind. Theoretisch sollten krankheitsfreie Kontrollgruppen dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht (HWE) entsprechen. Das Gleiche gilt für die Fall-Kontroll Studien, bei denen Probanden eine bestimmte Krankheit haben (38). In dieser Literaturübersicht haben wir speziell darauf geachtet, ob in den eingeschlossenen Studien möglicherweise über HWE berichtet wird.

1.3.1 Nomenklatur

Eindeutige und korrekte Beschreibungen und Nomenklatur von SNVs in Datenbanken und in der Literatur sind von größter Bedeutung, da Fehler und Unklarheiten zu unerwünschten Fehlern in der klinischen Diagnose führen können. SNV-Datenbanken wie dbSNP haben Millionen von Datensätzen gesammelt. DbSNP, die größte vom National Center for Biotechnology Information ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/)) geführte Datenbank, hat bis heute Millionen von SNVs für Homo sapiens gesammelt. Die rs Identifikationsnummer ist eine eindeutige Kennzeichnung ("rs" gefolgt von einer Zahl), die von Forschern und Datenbanken zur Identifizierung einer bestimmten SNV verwendet wird.

Die Human Genome Variation Society (HGVS)-Empfehlungen sind sehr hilfreich bei der genauen und aussagekräftigen Nomenklatur der SNVs. Im Gegensatz zu den ursprünglichen Empfehlungen werden die Begriffe "Polymorphismus" und "Mutation" nicht mehr verwendet, da beide Begriffe im umgangssprachlichen Gebrauch ungenaue Bedeutungen angenommen haben. Polymorphismus ist verwirrend, da er sich in einigen Disziplinen auf eine Sequenzvariation bezieht, die nicht krankheitsverursachend ist, während er sich in anderen Disziplinen auf eine Variante bezieht, die mit einer Häufigkeit von 1 % oder mehr in einer Population gefunden wird. In ähnlicher Weise ist der Begriff Mutation verwirrend, da er sowohl für eine "Veränderung" als auch für eine "krankheitsverursachende Veränderung" verwendet wird. Der Begriff "Variante" hat einen positiven Wert in Gesprächen zwischen Ärzten und Patienten, da er die Bedeutung der vielen, oft weitgehend uncharakterisierten Veränderungen, die entdeckt werden, entdramatisiert. Daher sollten nach den Empfehlungen der HGVS neutrale Begriffe wie "Variante" verwendet werden. Auch in dieser Übersichtsarbeit wird der Begriff Einzelnukleotid-Variante verwendet.

Um Varianten zu beschreiben, wird ein Verhältnis zu einer Referenzsequenz hergestellt, die als Vergleichspunkt dient. Wenn eine Referenzsequenz für kodierende DNA verwendet wird, beginnt die Variantenbeschreibung mit "c". Da wir heute über eine zuverlässige Referenzsequenz des gesamten menschlichen Genoms verfügen, wird es zunehmend üblich, die Beschreibung auch auf der Grundlage einer "genomischen Referenzsequenz" zu erstellen, die mit "g" beginnt. Zusätzlich können Vorhersagen auf RNA-Ebene (beginnend mit "r.") und Proteinebene (beginnend mit "p.") gemacht werden. Eine Standard-Variantenbeschreibung hat das Format "Präfix.Position_Änderung". Zum Beispiel beschreibt "c.4375C>T" eine Veränderung, bei der ein C-Nukleotid zu T wird. Hierbei steht das Präfix "c." für die verwendete Referenzsequenz ("c." steht für eine kodierende DNA-Referenzsequenz), "4375" für die Position des betroffenen Nukleotids und "C>T" für die Veränderung) (39).

1.3.2 SNV-Genotypisierung

Die SNV-Genotypisierung bezieht sich auf die Bestimmung von SNV-Loci auf der Ebene des gesamten Genoms oder innerhalb genomischer Regionen von Interesse. Es gibt mehrere Techniken für die SNV-Genotypisierung, und jede dieser Techniken hat ihre eigenen Vorteile und Grenzen. Die Wahl der Methode hängt von Faktoren wie der Anzahl der zu genotypisierenden SNVs, dem gewünschten Genauigkeitsgrad und den verfügbaren Ressourcen ab. Bestimmung von SNVs ist ein wichtiges Instrument für viele Bereiche der Genetikforschung, einschließlich Assoziationsstudien, Pharmakogenomik und Präzisionsmedizin. Die wichtigsten Techniken sind:

- Polymerase-Kettenreaktion (PCR): Bei dieser Technik wird die DNA-Region, die den interessierenden SNV enthält, mit spezifischen Primern vervielfältigt und anschließend mit verschiedenen Methoden analysiert, um den SNV-Genotyp zu bestimmen.
- Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus (RFLP): Diese Technik macht sich die Tatsache zunutze, dass einige SNVs Erkennungsstellen für Restriktionsenzyme schaffen oder eliminieren, die durch den Verdau der DNA mit dem Enzym und die Analyse der resultierenden Fragmente nachgewiesen werden können.
- TaqMan-Assay: Hierbei handelt es sich um eine fluoreszenzbasierte Methode, bei der spezifische Sonden verwendet werden, die sich an den SNV von Interesse binden und ein fluoreszierendes Signal aussenden, wenn die Sonde während der PCR von der Taq-Polymerase gespalten wird.
- DNA-Mikroarrays: Bei dieser Technik wird ein Glasobjektträger oder Chip mit Tausenden von Sonden verwendet, die an spezifische SNV-Sequenzen binden. Die DNA-Probe wird mit dem Microarray hybridisiert und die SNV-Genotypen werden durch Analyse des von den Sonden erzeugten Fluoreszenzsignals bestimmt.
- Sequenzierung der nächsten Generation (Next-Generation Sequencing, NGS): Bei dieser Technik wird das gesamte Genom oder eine Untergruppe von Genen sequenziert, um SNVs und andere genetische Varianten zu identifizieren. Die

Daten können dann analysiert werden, um den Genotyp an bestimmten Loci zu bestimmen (35).

In letzter Zeit hat man sich intensiv mit den Auswirkungen genetischer Varianten auf die männliche Infertilität befasst. Da die Spermatogenese FSH-abhängiges Prozess ist, überrascht es nicht, dass viele Studien versucht haben, die mögliche Rolle von FSHB- und FSHR-Gen-Varianten in der Pathogenese der männlichen Infertilität zu klären. GWAS wurden bei infertilen Männern durchgeführt, um SNVs zu identifizieren, die mit Azoospermie und/oder Oligozoospermie in Verbindung stehen, allerdings mit widersprüchlichen Ergebnissen (40, 41).

1.4 SNV und männliche idiopathische Infertilität

Für eine qualitativ und quantitativ normale Spermatogenese ist eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse unerlässlich. Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) wird vom Hypothalamus freigesetzt. GnRH wiederum stimuliert die Hypophyse zur Sekretion von LH und FSH. Das FSH und sein Rezeptor (FSHR) spielen eine besonders wichtige Rolle bei der Spermatogenese und Steroidogenese (42). Daher sind die beiden Gene derzeit die wichtigsten Kandidatengen für die Erforschung der Spermatogenese.

1.4.1 FSHR-Gen

Der FSHR ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor, der aus 695 Aminosäuren besteht. Das FSHR-Gen befindet sich auf dem Chromosom 2.p21 und besteht aus 10 Exons und 9 Introns. Beim Mann wird der FSHR hauptsächlich in Sertolli-Zellen exprimiert, in denen er die Steroidsynthese vermittelt. Nach der Ligandenbindung setzt der FSH-FSHR-Komplex eine Kaskade von molekularen Vorgängen in Gang, die zur Transkription von mRNA-Produkten führen, die für Enzyme kodieren, die die Synthese von Steroidhormonen modulieren und auf diese Weise die Hodenentwicklung und Spermatogenese unterstützen. SNVs in dieser Region können die Rezeptorexpression und die Signalübertragung modulieren und wurden mit männlicher Infertilität in Verbindung gebracht. Bislang wurden mehr als 2000 SNVs in dieser Region beschrieben, von denen sich jedoch nur sehr wenige in Exons befinden (32, 43).

1.4.1.1 Klinische Relevanz

Die erste Studie, die den Zusammenhang zwischen FSH-Serumspiegel sowie der, für die ovarielle Stimulation erforderlichen FSH-Dosierung und der FSHR-Genvariante nachwies, wurde im Jahr 2000 veröffentlicht und an weiblichen Teilnehmern durchgeführt (44). Dies war ein Meilenstein in der Präzisionsmedizin und Pharmakogenetik in der Infertilitätsbehandlung, da die Varianten identifiziert wurden, die eine signifikante Auswirkungen von ungünstigen Genotypen auf die Reproduktionsparameter hinweisen.

Lange Zeit bestand die Tendenz, die Ätiologie und Therapie männlicher Patienten mit Infertilität zu vernachlässigen. In den letzten Jahren sind die Varianten des FSHR-Gens

auch bei männlichen Patienten untersucht worden. Busch et al. zeigten, dass Jungen mit dem Genotyp FSHR c.-29AA später in die Pubertät kamen, was darauf hindeutet, dass SNVs das endokrine System bereits in frühen Phasen beeinflussen können (45). Im Erwachsenenstadium stimuliert das FSH die Proliferation der Spermatogonien (43). Die erste Beschreibung einer menschlichen inaktivierenden FSHR-Mutation (p.Ala189 Val) bei Männern berichtet über einen erhöhten FSH Spiegel und abnorme Spermienparameter, aber keine Azoospermie bei betroffenen Männern (46). Eine aktivierende FSHR-Mutation (p.Asp567Gly) wurde bei einem hypophysectomierten Mann entdeckt, der unter Testosteron-Therapie Kinder zeugte (47). Bislang wurden 11 inaktivierende und 7 aktivierende MutationenVarianten des FSHR bei Männern und Frauen beschrieben.

Zwei häufige SNVs (rs6165 und rs6166) befinden sich in enger Verknüpfung im Exon 10 und sind die am häufigsten untersuchten Einzel-Nukleotid-Varianten des FSHR-Gens. Die Varianten haben Assoziationstendenzen mit männlichen Fertilitätsparametern wie FSH-Spiegel und Hodenvolumen gezeigt (48), aber die Daten sind uneinheitlich (49).

1.4.2 FSHB-Gen

FSH spielt eine entscheidende Rolle bei der Einleitung und Aufrechterhaltung der Spermatogenese beim erwachsenen Mann. Die Wirksamkeit von FSH hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie seiner intrinsischen Bioaktivität, seiner Serumkonzentration und der Effizienz seiner Rezeptorsignaltransduktion in Reaktion auf Hormonstimulation. FSH ist ein heterodimeres Glykoprotein, das aus einer α -Glykoprotein-Untereinheit (α GSU) und einer β -Untereinheit (FSHB) besteht, die für seine Bindungsspezifität zum FSH-Rezeptor verantwortlich ist (50).

Das menschliche FSHB-Gen kodiert für die FSH β -Untereinheit, befindet sich auf Chromosom 11p13 und besteht aus drei Exons. Die Expression von FSHB in der vorderen Hypophyse ist entscheidend für die Produktion des FSH-Hormons.

Um die Wirkung von FSH zu entfalten, bindet das Hormon an den FSHR, der sich auf der Oberfläche der Sertoli-Zellen im Hoden befindet. Der Mechanismus, durch den die Spermatogenese physiologisch reguliert wird, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Insgesamt bietet das Verständnis der Kontrolle der FSHB-Genexpression und der Funktionsweise von FSH wichtige Einsichten in die Regulation der Spermatogenese und die möglichen Mechanismen von Infertilität beim Mann. Die NCBI SNP-Datenbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) listet 1380 SNPs in der Genregion von FSHB auf, 114 SNPs davon in kodierenden Regionen (42).

1.4.2.1 Klinische Relevanz

Obwohl sich nur wenige SNVs in diesem Gen als klinisch relevant erwiesen haben, haben Studien gezeigt, dass sie erhebliche Auswirkungen auf die endokrine Funktion und die FSH-Wirkung in frühen Entwicklungsphasen haben können (42). Busch et al. fanden heraus, dass Jungen mit dem FSHB c.-211GT/TT-Genotyp später in die Pubertät kommen, was darauf hindeutet, dass SNVs wichtige biologische Prozesse beeinflussen können (45). Rs1083563 des FSHB-Promotors beeinträchtigt die Bindung des Transkriptionsfaktors LHX3, was zu einer Verringerung der FSHB-Transkription führt. Die Regulierung der FSHB-Transkription in gonadotropen Zellen ist von entscheidender Bedeutung, da sie die Menge der produzierten Beta-Untereinheit bestimmt, die den ratenbegrenzenden Schritt in

der FSHB-Synthese darstellt und letztlich darüber entscheidet, wie viel reifes Hormon ausgeschüttet wird, da die Alpha-Untereinheit mit anderen Hormonen wie LH, TSH und hCG geteilt wird und somit im Überschuss produziert wird. Daher steht die Transkription von FSHB in direktem Zusammenhang mit seiner Translation, Sekretion und seinem Serumspiegel. Dies unterstreicht die Bedeutung von SNVs in FSHB Gen wie rs10835638, die nicht nur die Serum-FSH-Konzentration bei Männern beeinflussen, sondern sich auch auf die Hodengröße, die Spermienkonzentration und die Serumspiegel von Inhibin B und Testosteron auswirken (51). Darüber hinaus fanden Tüttelmann et al. heraus, dass eine Kombination aus FSHB c.-211G>T und FSHR c.2039A>G einen ausgeprägten dominanten Effekt auf das FSH-Serum und das Hodenvolumen bei Männern hat (48).

Die wesentliche Rolle von FSH für die Spermatogenese wird durch die Identifizierung und klinische Charakterisierung von inaktivierenden FSHB-Mutationen unterstrichen. Diese wurden bei fünf Männern mit Azoospermie und entweder sehr niedrigen oder fehlenden FSH-Serumspiegeln identifiziert (52).

Obwohl die FSH-Behandlung bei idiopathisch infertilen Männern vielversprechend ist, bleibt es eine Herausforderung, die Patienten zu identifizieren, die von der Behandlung profitieren werden. Prädiktive Marker werden weithin als mögliche Lösung diskutiert, wobei ein pharmakogenetischer Ansatz von mehreren Forschergruppen vorgeschlagen wird (42). FSHR und FSHB sind sicherlich Kandidatengene für diesen pharmakogenetischen Ansatz.

1.5 Zielsetzung

Männliche idiopathische Infertilität ist eine komplexe und multifaktorielle Erkrankung, bei der eine Vielzahl potenzieller Risikofaktoren untersucht wurde. Trotz umfangreicher Forschung bleibt die klinische Bedeutung vieler dieser Risikofaktoren ungewiss.

In der Forschung wurde das Interesse an der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen SNVs der FSH- und FSHB-Gene und der idiopathischen männlichen Infertilität geweckt. Die Ergebnisse der Studien auf diesem Gebiet sind jedoch uneinheitlich (42).

Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, einen Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung zur Assoziation zwischen FSH- und FSHB-SNVs und der idiopathischen männlichen Infertilität zu geben, insbesondere welche Varianten bisher untersucht wurden und welche klinische Relevanz sie für männliche Infertilität haben könnten. Des Weiteren wurden Ergebnisse unserer Arbeit mit Informationen aus zugänglichen genetischen Datenbanken verglichen.

Angesichts der Variabilität der diagnostischen Kriterien für die idiopathische männliche Infertilität in verschiedenen Studien wurde untersucht, wie die Erkrankung in jeder Studie definiert wurde und wie vergleichbar die Studienpopulationen sind.

Meinem Wissen nach ist dies die erste Literaturübersicht zu diesem Thema. Ein besseres Verständnis genetischer Risikofaktoren könnte dazu beitragen, die Diagnose und Behandlung betroffener Individuen zu verbessern, sowie Bereiche die weitere Forschung erfordern zu identifizieren.

2. Material und Methoden

2.1 Suchverfahren

Ziel dieser Literaturübersicht war es, Studien zu identifizieren, welche sich mit der klinischen Relevanz von Varianten der FSHR- und FSHB-Genen bei Männern mit idiopathischer Infertilität auseinandersetzen. Es wurde eine Literaturrecherche in der englischsprachigen elektronischen Datenbank PubMed zur Identifikation passender Veröffentlichungen mit dem Datum der Erscheinung bis September 2022 durchgeführt. Die Suche beschränkt sich auf Humanstudien. Die Referenzlisten relevanter Übersichten und Artikel wurden ebenfalls händisch durchsucht.

Die folgenden Suchbegriffe wurden verwendet:

- „FSH AND polymorphism AND male idiopathic infertility”
- „FSH AND variant AND male idiopathic infertility”
- “FSHR AND polymorphism AND male idiopathic infertility”
- “FSHR AND variant AND male idiopathic infertility”

So wurden 11 Studien identifiziert, welche für diese Arbeit inhaltlich in Fragen kamen. Nachdem alle geeigneten Studien identifiziert worden waren, wurden alle SNVs in der Datenbank dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) und Ensembl browser (<http://grch37.ensembl.org/index.html>) gesucht, um die Lokalisierung, Häufigkeit und klinische Relevanz der Varianten zu ermitteln.

2.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Studien wurden in diese Literaturrecherche einbezogen, wenn sie die folgenden Kriterien erfüllten: (I) Originalstudie, die bei Männern mit idiopathischer Infertilität durchgeführt wurde; (II) die Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen FSHR- und/oder FSHB-Einzelnukleotid-Varianten und männlicher idiopathischer Infertilität; (III) die Diagnosekriterien für männliche idiopathische Infertilität waren klar definiert; (IV) die Stichprobengröße wurde im Artikel angegeben; (V) der vollständige Artikel war in englischer Sprache verfasst. Die Ausschlusskriterien waren wie folgt: (I) die Probanden waren keine Männer mit idiopathischer Infertilität; (II) es fehlte Information über die

Diagnose der männlichen idiopathischen Infertilität; (III) es handelte sich um Meinungsartikel, Meta-Analysen, Literaturübersichten, wissenschaftliche Dissertationen oder Buchkapitel;

2.3 Datenextraktion

Microsoft Excel (Microsoft Office 2019) wurde zur Verwaltung der Artikel und zur Extraktion relevanter Daten aus den in Frage kommenden Artikeln verwendet. Artikel, die nach dem Screening von Titeln und Zusammenfassungen die Einschlusskriterien erfüllten, wurden für eine Volltextprüfung ausgewählt. Die folgenden Daten wurden aus den in Frage kommenden Originalstudien extrahiert:

- Nachname des Erstautors
- Jahr der Veröffentlichung
- Land/Ethnizität der Probanden in der Studie
- Studiendesign
- Stichprobengröße
- Untersuchte Varianten
- Die zur Bewertung der Genvarianten verwendete Methode
- Die Prävalenz der untersuchten Varianten, falls verfügbar
- Diagnosekriterien für idiopathische Infertilität
- Alter der Studienteilnehmer, falls verfügbar
- Das Ergebnis des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts bei den Kontrollen, falls verfügbar
- Klinische Relevanz der Varianten (Zusammenhang mit idiopathischer männlicher Infertilität, FSH-Spiegel, Hodenvolumen, Samenparametern, Ansprechen auf FSH-Therapie), falls verfügbar

2.4 Auswertung und Zusammenfassung der Daten

Auf ein Votum der lokalen Ethikkommission wurde verzichtet, da es sich um eine Literaturübersicht ohne sensible Patientendaten handelt. Um Reproduzierbarkeit und Transparenz zu ermöglichen, wurde ein Flowchart nach Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA Leitlinien erstellt, um den Prozess der Artikelauswahl und die Gründe für den Ausschluss zu veranschaulichen. Die Merkmale und Ergebnisse der Studien wurden narrativ zusammengefasst. Zusammenfassende Tabellen beschrieben die wichtigsten Studienmerkmale und Ergebnisse. Einige Ergebnisse wurden unter thematischen Kategorien zusammengefasst, um auf spezifische Fragen separat einzugehen.

3. Ergebnisse

3.1 Literaturrecherche

Bei der Erstrecherche wurden 88 Artikel gefunden. Schließlich wurden insgesamt 11 Artikel als relevant erachtet und in die Analyse einbezogen.

Nach dem Entfernen von Duplikaten wurden 48 Zusammenfassungen gesichtet. 23 wurden ausgeschlossen, weil sie keinen SNVs des FSHR- oder FSHB-Gens untersuchte. 2 wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Männer mit idiopathischer Infertilität handelte, und 1 wurde ausgeschlossen, weil weibliche Probanden untersucht wurden. Weitere 6 Zusammenfassungen wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um eine Originalstudie handelte.

Von den 16 vollständig überprüften Artikeln wurde einer ausgeschlossen, weil er keine SNV des FSHR- oder FSHB-Gens untersuchte, drei wurden ausgeschlossen, weil sie keine Informationen über die Diagnose der männlichen idiopathischen Infertilität enthielten, und ein weiterer wurde ausgeschlossen, weil es sich nicht um eine Originalstudie handelte, was in der Zusammenfassung nicht eindeutig angegeben war.

Abbildung 1 zeigt den Prozess der Artikelauswahl und die Gründe für den Ausschluss.

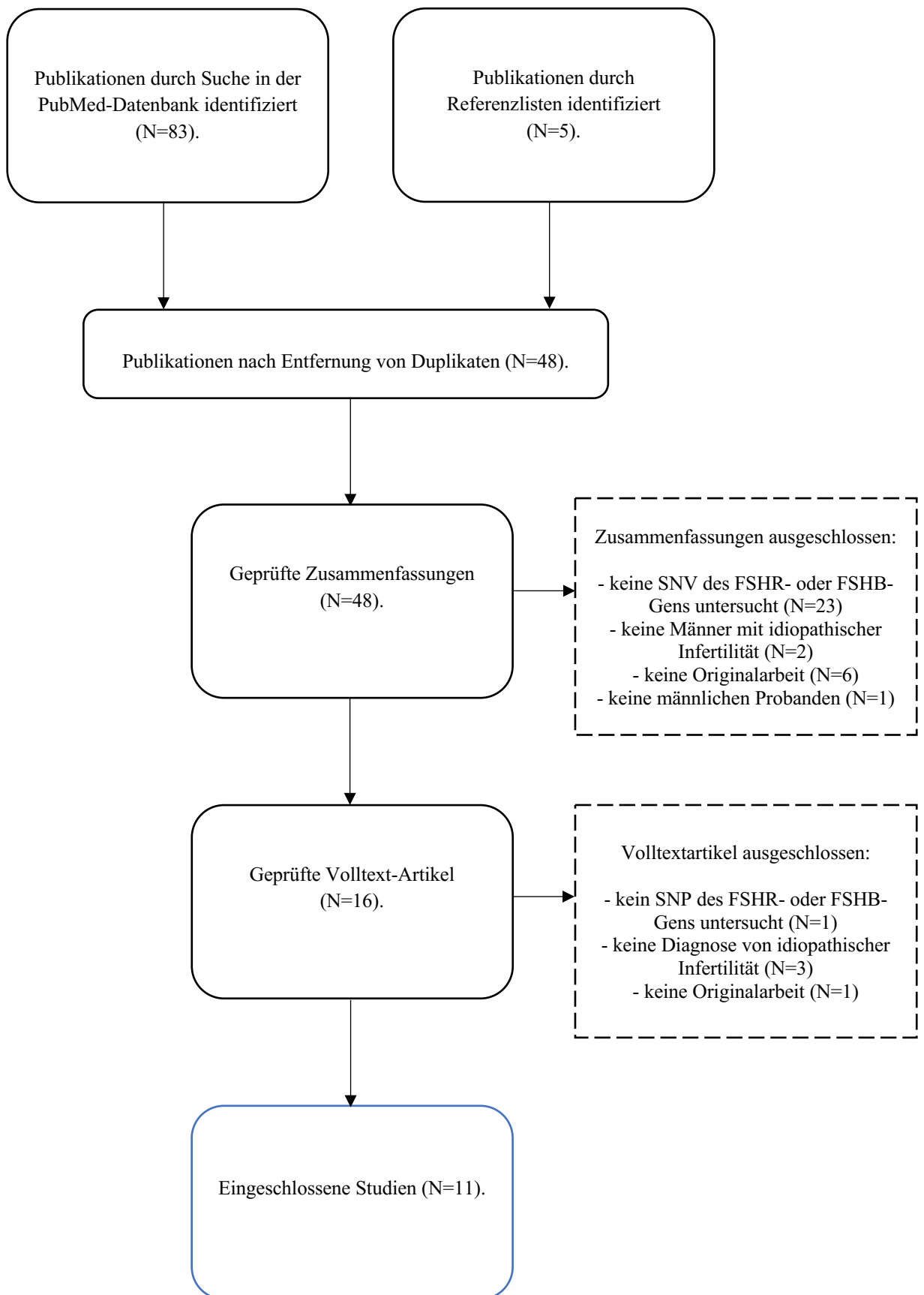


Abbildung 1. Flussdiagramm der Studienidentifizierung

3.2 Merkmale der eingeschlossenen Veröffentlichungen

Die Merkmale der 11 einbezogenen Artikel sind in Tabelle 4 aufgeführt. Bei 6 von ihnen handelte es sich um Fall-Kontroll-Studien, bei einer um eine GWAS, bei einer um eine Clusteranalyse und bei 3 weiteren um andere prospektive klinische Studien. Diese Studien wurden in acht Ländern in Europa und Asien durchgeführt. Alle wurden zwischen 2009 und 2022 veröffentlicht und umfassten insgesamt 10873 Probanden. Es wurden 6 SNVs der FSHR- und FSHB-Gene untersucht. Für die Genotypisierung wurden entweder PCR-RFLP, TaqMan PCR, Real-Time PCR System oder PCR-HRMA verwendet. Nur eine Studie berichtete über HWE bei Kontrollen.

3.3 Heterogenität der Definition der idiopathischen Infertilität bei Männern

Es wurde eine erhebliche Heterogenität bei der Definition der idiopathischen männlichen Infertilität festgestellt. In 4 Studien wurde die Diagnose der männlichen idiopathischen Infertilität nur gestellt, wenn kein weiblicher Infertilitätsfaktor bekannt war. 5 Studien enthielten laborchemische diagnostische Kriterien für idiopathische Infertilität.

Die Samenqualität der Probanden variierte von Azoospermie bis Normozoospermie: 2 Studien schlossen alle Männer mit Azoospermie aus, eine Studie schloss nur Männer mit Oligozoospermie ein und eine Studie nur Männer mit nicht-obstruktiver Azoospermie.

In 3 Studien wurden nur Männer mit normalem genetischem Screening eingeschlossen. 2 Studiengruppen definierten idiopathische Infertilität nur dann, wenn kein langfristiger Kontakt mit Noxen nachgewiesen wurde. Tabelle 5 zeigt die in den eingeschlossenen Studien verwendeten diagnostischen Kriterien.

Publikation	Land	Ethnizität	Gen	Variante	Minor Allel	Genotypisierung	Studiendesign	Fächer	Fälle	Kontrollen	Alter Fälle	Alter Kontrollen	HWE in Control
<i>Grigороva, 2012</i>	Estland, Lettland und Litauen	Kaukasisch	FSHR	c.2039A > G, rs6166;	G	PCR-RFLP	Fall-Kontroll-Studie, prospektiv	1790	738	1052	31.7 ± 6.1	20.1 ± 2.0	keine Angabe
<i>Simoni, 2016</i>	Italien	Kaukasisch	FSHR, FSHB	c.2039A > G, rs6166; -211G>T, rs10835638;	G;T	Real-Time PCR	Klinische Studie, prospektiv	55	/	/	/	/	/
<i>Schubert, 2022</i>	Deutschland	Kaukasisch	FSHB	c.211G>T, rs10835638; g.3000226356 T>C, rs11031005;	T;C	TaqMan PCR	GWAS, Validierungsstudie	1900	/	/	36±5.7	/	/
<i>Shimoda, 2009</i>	Japan	Asiatisch	FSHR	c.2039A > G, rs6166; c.919A>G, rs6165;	G;C	PCR-RFLP	Fall-Kontroll-Studie, retrospektiv	488	343	145	35.1 ± 5.4	34.2 ± 4.3	keine Angabe
<i>Krenz, 2021</i>	Deutschland	Kaukasisch	FSHB	c.211G>T, rs10835638; g.3000226356 T>C, rs11031005;	T	TaqMan PCR	Cluster-Analyse, retrospektiv	2742	/	/	35.2 ± 5.9	/	/
<i>Li, 2011</i>	China	Asiatisch	FSHR	c.2039A > G, rs6166; c.919A>G, rs6165; -29G>A, rs1394205;	G;C;A	PCR-RFLP, TaqMan PCR	Fall-Kontroll-Studie, prospektiv	645	364	281	31.33 ± 4.65	30.31 ± 3.29	in HWE
<i>Grigороva, 2009</i>	Estland	Kaukasisch	FSHB	c.211G>T, rs10835638; g.3000226356 T>C, rs11031005;	T	PCR-RFLP	Fall-Kontroll-Studie, prospektiv	1304	750	554	31.7 ± 0.2	19.2 ± 1.7	keine Angabe
<i>Mangiot, 2020</i>	Italien	Kaukasisch	FSHR	c.2039A > G, rs6166; -29G>A, rs1394205;	G;A	TaqMan PCR	Longitudinalstudie, prospektiv	23	/	/	34.9 ± 0.8	/	/
<i>Grigороva, 2014</i>	Estland, Lettland und Litauen	Kaukasisch	FSHR, FSHB	c.2039A > G, rs6166; -29G>A, rs1394205; -29G>A, rs1394205;	G;A;T	PCR-RFLP	Fall-Kontroll-Studie, prospektiv	1790	738	1052	31.7 ± 6.1	20.1 ± 2.0	keine Angabe
<i>Tsiftakadis, 2017</i>	Griechenland	Kaukasisch	FSHR	c.2039A > G, rs6166; -29G>A, rs1394205; c.566C>T, rs121909658; c.919A>G, rs6165;	G;A;T;G	PCR-RFLP	Fall-Kontroll-Studie, prospektiv	96	78	18	31.0 ± 6.4	35.0 ± 5.7	keine Angabe
<i>Casamonti, 2016</i>	Italien	Kaukasisch	FSHR, FSHB	c.2039A > G, rs6166; -29G>A, rs1394205; -211G>T, rs10835638;	G;A;T	PCR-RFLP, PCR-HRMA	Klinische Studie, prospektiv	40	/	/	keine Angabe	/	/

Tabelle 4. Merkmale der eingeschlossenen Studien.

Studie	Definition der idiopathischen Infertilität
Grigороva, 2012	Keine bekannte Ursache der männlichen Infertilität, Spermienkonzentration unter $20 \times 10^6/\text{mL}$
Simoni, 2016	Keine bekannte Ursache der männlichen od. weiblichen Infertilität, FSH $\leq 8 \text{ IU/L}$, normale LH-, Testosteron-, Prolaktin- und Estradiol-Konzentration, keine Azoospermie
Schubert, 2022	Keine bekannte Ursache der männlichen od. weiblichen Infertilität, FSH $\geq 1 \text{ IU/L}$, Gesamttestosteron $\geq 8 \text{ nmol/L}$, Testicularvolumen $\geq 20 \text{ nmol/L}$, Gesamtspermienzahl $\geq 1 \text{ Mio}$
Shimoda, 2009	Nicht-obstruktive Azoospermie od. Oligozoospermie, keine Y-Chromosomen-Mikrodeletion, normaler Karyotyp
Krenz, 2021	Keine weibliche Infertilität, FSH $\geq 1 \text{ IU/L}$, Testosterone $\geq 8 \text{ nmol/l}$, Ejakulatvolumen $\geq 1.5 \text{ ml}$, Azo- bis Normozoospermie, unauffälliges genetisches Screening
Li, 2011	Keine bekannte Ursache der männlichen Infertilität, nicht-obstruktive Azoospermie, Oligozoospermie oder Normozoospermie, keine Exposition gegenüber Pestiziden/anderen Noxen
Grigороva, 2009	Keine bekannte Ursache der männlichen Infertilität, Spermienkonzentration unter $20 \times 10^6/\text{mL}$
Mongoi, 2020	Keine bekannte Ursache der männlichen od. weiblichen Infertilität, FSH $\leq 8 \text{ mIU/ml}$, keine Azoospermie, keine chronische Exposition gegenüber umwelt- und/oder berufsbedingten Schadstoffen, keine Einnahme von spermioxischen Arzneimitteln, kein Rauchen, kein Alkohol- oder Drogenmissbrauch.
Grigороva, 2014	Keine bekannte Ursache der männlichen Infertilität, Oligozoospermie
Tsitlakidis, 2017	Idiopathische nicht-obstruktive Azoospermie, keine Karyotypanomalien, keine Mikrodeletionen des langen Arms des Y-Chromosoms, keine hormonelle Störungen
Casamonti, 2016	Keine bekannte Ursache der männlichen Infertilität, FSH $< 8 \text{ IU/L}$, Oligo-, Astheno- oder Teratozoospermie

Tabelle 5. Definition der männlichen idiopathischen Infertilität in eingeschlossenen Studien

3.4 Prävalenz der untersuchten Varianten

In fünf analysierten Studien wurde die Allelverteilung zwischen Männern mit idiopathischer Infertilität und Kontrollgruppen verglichen. Vier dieser Studien untersuchten die SNVs des FSHR-Gens. Es wurde kein Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Varianten rs6166, rs6165, rs1394205 und rs121909658 des FSHR-Gens und männlicher idiopathischer Infertilität festgestellt. Die Häufigkeit der Varianten war bei Fällen und Kontrollen vergleichbar. Eine weitere Studie untersuchte die FSHB-Promotor-Variante rs10835638 und stellte eine signifikant höhere Prävalenz des Minor-Allels bei Männern mit Infertilität fest. Allerdings konnte kein Unterschied in der Prävalenz beobachtet werden, wenn nur die Untergruppe der Männer mit idiopathischer Infertilität analysiert wurde.

Studie	Variante	Fälle (n)	Kontrollen (n)	Fälle			Kontrollen		
				AA (%)	AG (%)	GG (%)	AA (%)	AG (%)	GG (%)
Grigotova, 2012	rs6166	738	1052	35	47.8	16.8	36.0	48.1	15.9
Shimoda, 2009	rs6166	343	145	38.2	47.8	13.1	49	42	8
Li, 2011	rs6166	97 (Azoospermie)	281	49.5	43.3	7.2	40.6	48.4	11.0
Li, 2011	rs6166	79 (Oligozoospermie)	281	40.5	50.6	8.9	40.6	48.4	11.0
Li, 2011	rs6166	188 (Normozoospermie)	281	47.3	44.7	7.9	40.6	48.4	11.0
				TT (%)	TC (%)	CC (%)	TT (%)	TC (%)	CC (%)
Shimoda, 2009	rs6165	343	145	47	42	12	34.4	52.1	13.4
Li, 2011	rs6165	97 (Azoospermie)	281	45.4	47.4	7.2	38.4	50.5	11.1
Li, 2011	rs6165	79 (Oligozoospermie)	281	39.2	53.2	7.6	38.4	50.5	11.1
Li, 2011	rs6165	188 (Normozoospermie)	281	43.1	46.8	10.1	38.4	50.5	11.1
				GG (%)	AG (%)	AA (%)	GG (%)	AG (%)	AA (%)
Li, 2011	rs 1394205	97 (Azoospermie)	281	24.7	52.6	22.7	23.9	54.0	22.1
Li, 2011	rs 1394205	79 (Oligozoospermie)	281	22.8	57.0	20.2	23.9	54.0	22.1
Li, 2011	rs 1394205	188 (Normozoospermie)	281	27.1	52.7	20.2	23.9	54.0	22.1
				GG (%)	GT (%)	TT (%)	GG (%)	GT (%)	TT (%)
Grigotova, 2009	rs10835638	750	554	72.7	24.8	2.5	76.5	22.4	1.1

Tabelle 6. Allelverteilung in den eingeschlossenen Studien

3.5 Varianten und der FSH-Serumspiegel

7 Studien analysierten den Einfluss der SNVs auf FSH-Serumspiegel bei Männern mit idiopathischer Infertilität: 5 Fall-Kontroll-Studien, eine GWAS und eine Cluster-Analyse. 4 davon untersuchten die Varianten des FSHR-Gens und 3 davon die Varianten des FSHB-Gens.

Grigorova et al. (53) zeigten eine Assoziation des FSHR -29 G>A (rs 1394205) A-Allels mit einem höheren Serum-FSH-Wert bei gesunden Männern. Der genetische Effekt wurde verstärkt, wenn der FSHR-Haplotyp -29A/2039G untersucht wurde. Diese Ergebnisse wurden bei Männern mit idiopathischer Infertilität nicht bestätigt.

In einer anderen Studie, in der dieselbe Patientenkohorte untersucht wurde (54), konnte einen Zusammenhang mit einem höheren FSH-Serumspiegel bei Patienten mit idiopathischer Infertilität und FSHR SNV rs6166 festgestellt werden.

In der Studie von Tsitlakidis (55) wurde die Kombination von 2 SNV des FSHR-Gens, der wild-Typ bei c.2039 (2039A, homozygot) und c.566 SNP (c.566C>T, heterozygot) mit signifikanten Unterschieden in den FSH-Serumspiegel verbunden.

Die Ergebnisse von Li et al. zeigten, dass die drei untersuchten SNVs des FSHR-Gens, rs6166, rs6165 und rs1394205 keinen Einfluss auf das FSH-Serumspiegel haben (56).

Grigorova et al. (57) fanden eine starke Assoziation zwischen der rs10835638-Variante des FSHB-Gens und den FSH-Serumspiegeln bei den Patienten mit idiopathischer Infertilität.

Schubert et al. (22) identifizierten mittels eine GWAS eine genomische Region, die signifikant mit dem FSH-Spiegel assoziiert ist. In der Validierungskohorte zeigte sich einen deutlichen Zusammenhang zwischen Varianten rs11031005 und rs10835638 und dem FSH-Spiegel.

Eine Clustering-Analyse von Krenz et al. (58) stellte fest, dass bei der Unterguppierung der Patienten mit idiopathischer Infertilität, FSHB c.-211G>T Variante und FSH-Serumspiegel zwei von drei stärksten Segregationsmarker sind.

3.6 Varianten und das Ansprechen auf FSH-Therapie

Es wurden 3 Studien identifiziert, in denen die Auswirkungen genetischer Varianten auf das Ansprechen auf eine Hormontherapie bei Männern mit idiopathischer Infertilität untersucht wurden. In der Studie von Simoni et al. (59) verringerte die FSH-Therapie die DNA-Fragmentierung der Spermien nur bei Männern mit G-Homozygotie für FSHR SNV rs6166. Mongioi et al. (60) konnten keine Assoziation zwischen dem Ansprechen auf die FSH-Therapie und Vorhandensein der FSHR-Gen-Varianten rs6166 und rs1394205 nachweisen. Auch in der Arbeit von Casamonti et al. (61) hatten die drei analysierten SNVs, rs10835638 des FSHB-Gens, und rs6166 und rs1394205 des FSHR Gens keinen Einfluss auf das Ansprechen auf die Behandlung, weder in Bezug auf die klassischen Samenparameter noch auf die Hyaluronsäure-Bindungskapazität.

Gen	Variante	Haupterkennnis
FSHR	rs6166	Zusammenhang mit geringerem Gesamtvolumen der Hoden (Grigороva, 2012) FSH-Behandlung verbessert Samen DFI nur bei Männern mit idiopathischer Infertilität und p.N680S homozygoten N FSHR (Simoni, 2016) Kein Unterschied in der Häufigkeit der Variante bei Männern mit idiopathischer Infertilität und Kontrollen (Shimoda, 2009) Kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die FSH-Therapie (Casamonti, 2016) Kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die FSH-Therapie (Mongioi, 2020) Kein Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität (Tsitlakidis, 2017)
FSHR	rs6165	Kein Einfluss auf FSH-Serumlevels und kein Unterschied in der Häufigkeit der Variante bei Männern mit idiopathischer Infertilität und Kontrollen (Li, 2011) Kein Einfluss auf FSH-Serumlevels und kein Unterschied in der Häufigkeit der Variante bei Männern mit idiopathischer Infertilität und Kontrollen (Li, 2011) Kein Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität (Tsitlakidis, 2017)
FSHR	rs1394205	Kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die FSH-Therapie (Mongioi, 2020) Einfluss auf FSH-Serumlevel bei gesunden, jedoch nicht bei idiopathisch infertilen Männern (Grigороva, 2014) Kein Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität (Tsitlakidis, 2017) Kein Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität (Tsitlakidis, 2017) Kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die FSH-Therapie (Casamonti, 2016) Segregationsmarker in einer heterogenen Kohorte von Männern mit idiopathischer Infertilität (Krenz, 2021) Signifikante Zusammenhänge mit FSH-Spiegeln und FSH/LH-Verhältnis (Schubert, 2022) Signifikante Zusammenhänge mit FSH-Spiegeln und FSH/LH-Verhältnis (Schubert, 2022)
FSHR	rs121909658	Kein Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität (Tsitlakidis, 2017)
FSHB	rs10835638	Zusammenhang mit Serum-FSH-Spiegel (Grigороva, 2009)
FSHB	rs11031005	Kein Zusammenhang mit dem Ansprechen auf die FSH-Therapie (Casamonti, 2016) Segregationsmarker in einer heterogenen Kohorte von Männern mit idiopathischer Infertilität (Krenz, 2021) Signifikante Zusammenhänge mit FSH-Spiegeln und FSH/LH-Verhältnis (Schubert, 2022) Signifikante Zusammenhänge mit FSH-Spiegeln und FSH/LH-Verhältnis (Schubert, 2022)

Tabelle 7. Die wichtigsten Erkenntnisse über die klinische Relevanz der analysierten Varianten

3.7 Klinische Relevanz der einzelnen Varianten

In Tabelle 8 sind die wichtigsten Ergebnisse für jede Variante aufgeführt. In den meisten Studien (n=7) wurde die Variante rs6166 untersucht, was mit den Studien über weibliche Infertilität übereinstimmt, bei denen rs6166 ebenso die am häufigsten untersuchte Variante darstellt (32). Es wurde kein Zusammenhang mit dem FSH-Serumspiegeln und/oder der Häufigkeit des Genotyps zwischen Fällen und Kontrollen festgestellt. Eine Studie berichtete über eine Assoziation der Variante mit einem geringeren Hodenvolumen. Zwei Studien konnten keinen Einfluss der Variante auf das Therapieansprechen feststellen. Andererseits wurde in einer Studie festgestellt, dass die Wirkung der Therapie vom Genotyp abhängt und diese nur bei Männern mit idiopathischer Infertilität und p.N680N wirksam ist.

2 Studien untersuchten die rs6165 Variante. Es konnte keine klinische Relevanz dieser Variante bei Männern mit idiopathischer Infertilität festgestellt werden.

In der 4 Studien, welche die rs1394205 Variante untersuchten, konnte ebenso keinen Zusammenhang mit männlicher idiopathischer Infertilität gezeigt werden.

Konsistenter waren die Ergebnisse von Studien zur klinischen Relevanz von FSHB-Genvarianten bei männlicher idiopathischer Infertilität: 4 Studien untersuchten die rs10835638 Variante und 1 Studie die rs11031005 Variante. 3 Studien, die den Zusammenhang mit dem FSH-Serumspiegel untersuchten, fanden alle einen signifikanten Einfluss beider Varianten auf den FSH-Spiegel bei Männern mit idiopathischer Infertilität. In einer Studie, die das Ansprechen auf eine FSH-Therapie untersuchte, wurde jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Therapie und der rs10835638 Variante festgestellt.

3.8 Identifizierte Varianten in den öffentlichen Datenbanken

Um unsere Ergebnisse weiter zu bewerten und zu vergleichen, wurden die identifizierten Varianten in den öffentlichen Datenbanken für genetische Variationen, dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) und Ensembl browser (<http://grch37.ensembl.org/index.html>) gesucht. Die Lokalisierung, molekulare Auswirkung, MAF, klinische Signifikanz und assoziierten Phenotypen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Gen	Chromosome	Variante	Variantentyp	Molekulare Auswirkung	MAF	klinische Signifikanz	Assoziierte Phänotypen
FSHR	2	rs6166	SNV	missense-Variante	0,41	benigne	ovarielle Dysgenese, ovarielles Hyperstimulationssyndrom
FSHR	2	rs6165	SNV	missense-Variante	0,49	benigne	ovarielle Dysgenese, ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Ansprechen auf FSH Stimulation
FSHR	2	rs1394205	SNV	5'UTR-Variante	0,34	benigne	ovarielle Dysgenese, ovarielles Hyperstimulationssyndrom
FSHR	2	rs121909658	SNV	missense-Variante	0,01	pathogen	ovarielle Dysgenese
FSHB	11	rs10835638	SNV	intergenische Variante	0,08	benigne	Polyzystisches Ovarialsyndrom - unbestimmter Subtyp, isolierter FSH-Mangel
FSHB	11	rs11031005	SNV	intergenische Variante	0,07	benigne	Endometriose, polyzystisches Ovarialsyndrom, Alter bei Menarche, Alter bei Menopause

Tabelle 8. In identifizierten Studien untersuchten SNVs wurden in der Datenbank dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>) und Ensembl browser (<http://grch37.ensembl.org/index.html>) gesucht, um die Lokalisierung, Häufigkeit und klinische Relevanz der Varianten zu ermitteln.

4. Diskussion

Die idiopathische Infertilität des Mannes ist ein häufiges und hochkomplexes Krankheitsbild. Die Diagnose ist für die Betroffenen belastend, da es per Definition keine ätiologische Therapie gibt. Es besteht die Notwendigkeit, das diagnostische und therapeutische Management zu verbessern, indem ursachliche Faktoren identifiziert werden, die mit idiopathischer Infertilität in Zusammenhang stehen. In den letzten Jahren hat man sich intensiv mit den Auswirkungen genetischer Varianten befasst (3, 62, 63). In Anbetracht der wesentlichen Rolle von FSH für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Spermatogenese (64) bestand das Ziel dieser Literaturübersicht darin, die klinische Relevanz genetischer Varianten in den FSHR- und FSHB-Genen bei männlicher idiopathischer Infertilität systematisch zu überprüfen. Es wurden 11 Originalarbeiten identifiziert, die sich mit SNVs in FSHR- und FSHB-Genen und deren Zusammenhang mit idiopathischer männlicher Infertilität beschäftigten und die Ergebnisse wurden systematisch zusammengefasst. Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Die Heterogenität und mangelnde Definition der idiopathischen männlichen Infertilität in Studien erschwert die Interpretation der klinischen Relevanz von genetischen Varianten. Es scheint keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Vorhandensein häufiger genetischer Varianten in den FSHR- und FSHB-Genen und männlicher idiopathischer Infertilität zu geben. Dies ist möglicherweise auch auf Faktoren wie kleine Stichprobengrößen, unterschiedliche Definitionen von männlicher Infertilität und ethnische Unterschiede zurückzuführen. Die Idee der FSH-Therapie bei Männern mit idiopathischer Infertilität ist vielversprechend, aber derzeit gibt es keine SNVs, die verwendet werden können, um das Ansprechen auf die Therapie vorherzusagen. Es scheint, dass genetische Varianten im FSHR-Gen klinisch weniger wichtig sind, und werden von der klinischen Relevanz der identifizierten FSHB - Varianten übertroffen.

4.1 Prävalenz der untersuchten Varianten

Die Analyse von Varianten in den FSHR- und FSHB-Genen, die an der Spermatogenese und der Spermienfunktion beteiligt sind, hat im Bereich der männlichen Infertilität großes Interesse geweckt (42). In Anbetracht ihrer möglichen Beteiligung an der männlichen Infertilität wurden Genotyp- und Allelverteilung bei Männern mit idiopathischer Infertilität

und bei Männern mit nachgewiesener Fertilität in mehreren Fall-Kontroll-Studien verglichen. Es ist jedoch zu beachten, dass die Genotypverteilung je nach ethnischer Zugehörigkeit in verschiedenen Bevölkerungsgruppen variiert (35).

Shimoda et al. (65) fanden keinen Zusammenhang zwischen Vorhandensein zwei SNVs des FSHR-Gens, rs 6166 und rs6165, und dem Auftreten von idiopathischer männlicher Infertilität bei japanischen Probanden. Es wurde kein Unterschied in der Prävalenz dieser Varianten zwischen den Männern mit idiopathischer Infertilität und der Kontrollgruppe festgestellt. Um die Auswirkungen von beiden Varianten gleichzeitig zu bewerten, verglichen sie alle neun mögliche allelische Variationen. Nur die Kombination beider heterozygoter Genotypen zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit idiopathischer männlicher Infertilität. Der Stichprobengröße war jedoch gering, so dass die Assoziation mit verschiedenen Haplotypen mit Vorsicht zu interpretieren ist.

Grigorova et al. (53) zeigten keinen statistischen Unterschied in der allelischen und genotypischen Prävalenz von SNV des FSHR-Gens rs1394205 zwischen der Kohorte junger gesunder Männer und Patienten mit idiopathischer Infertilität bei kaukasischen Männern. Die gleiche Forschungsgruppe fand in einer anderen Studie keinen statistischen Unterschied in den Allel- und Genotyphäufigkeiten des rs6166 beim Vergleich der gleichen Kohorten (54). Die Prävalenz der Varianten war auch in den Untergruppen der Männer mit Oligo- und Azoospermie vergleichbar.

Auch in der Studie von Tsitlakidis et al. (55) unterschied sich die Verteilungen der FSHR SNVs rs121909658 und rs6166 nicht signifikant zwischen nachgewiesenen fertilen Männern und Männern mit idiopathischer Infertilität.

Zu demselben Schluss kamen Li et al. Ihre Ergebnisse legen nahe, dass keiner der drei untersuchten SNVs des FSHR-Gens, rs 6166, rs 6165 und rs 1394205 einen Einfluss auf die Anfälligkeit für männliche Infertilität hat (56).

Laut unserer Literaturrecherche scheint es, dass es keinen deutlichen Zusammenhang zwischen Vorhandensein häufigen genetischen Varianten im FSHR-Gen und männlicher idiopathischer Infertilität gibt. Dies stimmt mit Studien überein, in denen die Prävalenz von FSHR-Varianten auch in der allgemeinen Population der Männer mit Infertilität und nicht nur bei Männern mit idiopathischer Infertilität untersucht wurde (66, 67) sowie einer Meta-Analyse, die die Prävalenz von FSHR-Varianten untersucht hat (68). Allerdings sind in der

allgemeineren Population von Männern mit Infertilität die Daten über die Prävalenz von FSHR-Varianten uneinheitlicher (69, 70).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse von Fall-Kontroll-Studien können durch ethnische Unterschiede erklärt werden; So betrug beispielsweise die Prävalenz des GG-Genotyps der am meisten untersuchten Variante rs6166 bei japanischen fertilen Männern 8 % (65), bei fertilen Kaukasiern 19,8 % (69) und bei fertilen Türken 15,4 % (71). Die Ergebnisse müssen in größeren Studien und für verschiedene ethnische Gruppen bestätigt werden. Darüber hinaus lassen sich die widersprüchlichen Ergebnisse mit der unterschiedlichen Auswahl der Studienstichproben erklären; die männliche Infertilität ist in ihrer Ätiologie äußerst heterogen und es werden verschiedene genetische, aber auch umweltbedingte Einflüsse einbezogen. In dieser Literaturübersicht waren nur Männer mit idiopathischer Infertilität von Interesse. Auch wenn diese Gruppe immer noch sehr heterogen ist, scheinen die Ergebnisse konsistenter zu sein.

Bei der Untersuchung estnischer Patienten mit männlicher Infertilität stellten Grigorova et al. eine (72) signifikant höhere Prävalenz des Minor-Allels (T) der FSHB-Promotor Variante rs10835638 fest. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, wenn nur Männer mit idiopathischer Infertilität analysiert wurden. Eine Einschränkung dieser Studie war die Kontrollgruppe, die junge Männer mit einem Durchschnittsalter von 19,2 Jahren und unbekanntem Fertilitätsstatus umfasste. Um den Zusammenhang korrekt zu bewerten, sollte die Kontrollgruppe altersmäßig angepasst und nachweislich fertil sein.

4.2 Varianten und der FSH-Serumspiegel

FSH stimuliert, während der fetalen, neonatalen und pubertären Phase des Mannes die Proliferation der Sertoli-Zellen (42, 73) und ist im Erwachsenenalter entscheidend für die normale Spermatogenese (74).

Eine FSH-Behandlung bei Männern scheint vorteilhaft zu sein (20), ist aber bei nicht selektierten Männern mit Infertilität oft unwirksam (75), da das Ansprechen auf FSH variabel und unvorhersehbar ist. Erhöhte FSH-Serumspiegel weisen auf eine gestörte Spermatogenese hin und sind wahrscheinlich ein Hinweis auf eine nicht mit FSH behandelbare Ätiologie (76). Andererseits sprechen Männer mit hypogonadotropem

Hypogonadismus gut auf die FSH-Behandlung an (74). Infolgedessen wurde in den letzten Jahren nach Varianten gesucht, die unter anderem den FSH-Spiegel bestimmen und somit Perspektiven für einen neuen pharmakologischen Ansatz bieten könnten. Wir identifizierten 7 Studien, die die SNVs in FSHR und FSHB Gen und deren Einfluss auf FSH Spiegel untersuchten.

Grigorova et al. (53) evaluierten die Assoziation von einzelnen SNVs des FSHR-Gens mit FSH-Serumspiegel. Sie konnten eine signifikante Assoziation des FSHR -29 G>A (rs 1394205) A-Allels mit einem höheren Serum-FSH-Wert in der Kohorte gesunder Männer nachweisen. Dies ist im Einklang mit den veröffentlichten Daten über eine höhere Genexpression für das FSHR -29 G-Allel im Vergleich zum A-Allel (42). Der genetische Effekt der FSHR -29G>A-Variante wurde durch eine haplotypbasierte Assoziationsanalyse verstärkt, wenn der FSHR-Haplotyp -29A/2039G untersucht wurde. Diese Ergebnisse konnten jedoch in der Gruppe der Männer mit idiopathischer Infertilität nicht bestätigt werden (53). Es ist möglich, dass bei dieser Gruppe von Patienten mit Infertilität andere, sehr heterogene Ursachen für die gestörte Fertilitätsfunktion vorliegen, welche auch andere biologische Wege einschließen, die sich auf den FSH-Spiegel auswirken. Dies könnte das Fehlen einer Assoziation in dieser heterogenen Gruppe erklären.

In einer anderen Studie, in der dieselbe Patientenkohorte untersucht wurde, fand die gleiche Forschungsgruppe einen signifikanten Zusammenhang mit einem höheren FSH-Serumspiegel und einem niedrigeren Inhibin-Spiegel bei estnischen Patienten mit idiopathischer Infertilität und FSHR SNV rs6166 (54). Dieser Zusammenhang war bei Patienten mit idiopathischer Infertilität stärker als in der Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung liegt in den physiologischen Unterschieden zwischen den beiden Kohorten, denn in der Kontrollgruppe waren die Männer im Durchschnitt 10 Jahre jünger. Der altersbedingte Rückgang der männlichen Fertilität und die Häufung verschiedener Fertilitätsprobleme könnten dieser Unterschied erklären (54).

Die Beobachtung erhöhter Serum-FSH-Spiegel bei Trägern des rs 6166 Variante steht auch im Einklang mit berichteten Daten über höheres zirkulierendes FSH bei weiblichen Trägern der rs6166 Variante, was durch eine geringere Empfindlichkeit des Rezeptors für die Bindung von FSH bei Frauen erklärt wird (44).

Auf der anderen Seite war in der Studie von Tsitlakidis (55) eine Kombination von 2 SNVs des FSHR-Gens, der wild-Typ bei c.2039 (2039A, homozygot) und c.566 (c.566C>T, heterozygot) mit signifikanten Unterschieden in den FSH- und LH-Plasmaspiegeln verbunden. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße klein war (n=15).

Ergebnisse von Li et al. legen nahe, dass keiner der drei untersuchten SNVs des FSHR-Gens, rs 6166, rs 6165 und rs 1394205, einen Einfluss auf die FSH-Levels bei Männern haben (56).

Nach unserer Recherche sind die Daten zur FSHR-Varianten und FSH-Spiegeln bei Männern mit idiopathischer Infertilität uneinheitlich. Die Literatur über die Auswirkungen von FSHR-Varianten auf den FSH-Spiegel bei Männern in der Allgemeinbevölkerung ist ebenfalls widersprüchlich (56, 67, 69). Wie bereits oben erwähnt, könnte dies auf kleine Stichprobengrößen, unterschiedliche Definitionen von männlicher Infertilität und ethnische Unterschiede zurückzuführen sein.

Grigorova et al. fanden eine starke Assoziation zwischen der rs10835638 des FSHB-Gens und den FSH-Serumspiegeln in der gesamten Gruppe der männlichen Patienten mit Infertilität und, noch wichtiger, bei den Patienten mit idiopathischer Infertilität (72). Im Vergleich zu den Trägern des Wildtyp GG-Genotyps waren die Serum-FSH-Spiegel der TT-Homozygoten um etwa 50 % niedriger, und es gab einen Gradienten abnehmender FSH-Spiegel zwischen den drei Untergruppen der Wildtyp-Homozygoten (GG), Heterozygoten (GT) und Homozygoten für das Minor-Allel (TT) von rs10835638 Variante.

In einer kürzlich durchgeführten Studie wurden mittels eine GWAS in einer Kohorte von 760 Männern mit idiopathischer oder ungeklärter Infertilität 9 SNVs an der genomischen Locus 11p.14.1 identifiziert, die signifikant mit dem FSH-Spiegel assoziiert sind (22). Sechs davon befinden sich strangaufwärts und 3 strangabwärts des FSHB-Gens. Alle 9 SNVs befinden sich in einem starken Kopplungsungleichgewicht. Die Wirkung der 9 signifikanten SNVs auf den FSH-Serumspiegel wurde für jeden einzelnen SNV berechnet, und die rs11031005 und rs11031006 scheinen den höchsten Effekt zu haben.

Die zwei Varianten erklären jeweils 4,65% der Varianz des FSH-Serumspiegels, was einen stärkeren Effekt auf den FSH-Serumspiegel im Vergleich zu rs10835638 (FSHB c.-211 G > T) mit 3,6% Varianz aufweist. Bei der Infertilität von Männern wurde die überwiegende Mehrheit der Studien zu der Variante rs10835638 durchgeführt, die sich im Promotor des FSHB-Gens befindet. Die verminderte Transkriptionsaktivität bei Träger dieser Variante wird durch eine gestörte Bindung des Transkriptionsfaktors LHX3 erklärt. In dieser Studie wurde eine genomische Region identifiziert, die diesen bereits identifizierten SNV zu übertreffen scheint (42, 62, 72).

Im Anschluss an die GWAS analysierte Validierungskohorte von 1123 Männern war in Bezug auf Alter, Spermien und Reproduktionsparameter mit der GWAS-Kohorte vergleichbar. Die Validierung durch einen TaqMan PCR-Test wurde für die SNVs rs11031005 und rs10835638 durchgeführt. Letztere wurde ausgewählt, weil ihre Wirkung auf verschiedene andrologische Parameter bereits gezeigt wurde, (72) während die SNV rs11031005 den höchsten Effekt im Vergleich zu den anderen SNVs aufwies. Es wurden Assoziationsanalysen von FSH und anderen reproduktiven Parametern durchgeführt. Für beide SNVs wurde ein deutlicher Einfluss auf FSH-Serumspiegel festgestellt. So erklärt beispielsweise der SNV rs11031005 6,95 % der Varianz in der Untergruppe Männern mit Oligozoospermie im Vergleich zu 4,65 % für Patienten in der Entdeckungskohorte (mit Oligo- und Normozoospermie).

Eine andere rezente Studie von Krenz et al. (58) untersuchte eine Gruppe von Männern mit idiopathischer Infertilität; es wurde eine sogenannte Clustering-Analyse verwendet; eine Kombination von 37 Parametern wurde benutzt, um diese heterogene Gruppe der Patienten mit idiopathischer Infertilität in homogenere Untergruppen zu kategorisieren. Unter den 37 gemeinsamen Parametern, die für die Clusterbildung herangezogen wurden, waren das Hodenolumen, FSH-Spiegel und FSHB c.-211G>T Variante die drei stärksten Segregationsmarker. Die beiden in ihren Analysen identifizierten Cluster unterschieden sich signifikant in diesen drei Merkmalen.

Um die Ergebnisse auch klinisch besser interpretieren zu können, wurde ein Indexpatient für jeden Cluster gebildet. In Cluster 1 trägt der Indexpatient den Wildtyp (GG) im FSHB c.-211G>T und hat einen FSH-Spiegel von 5,4 IU/L im Gegensatz zum Indexpatienten des Clusters 2, der ein Minor-Allel (T) trägt und einen FSH-Spiegel von 2,7 IU/l hat.

Ihre Ergebnisse sind möglicherweise durch die Auswahl der Patienten und der Cluster-Parameter verzerrt. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Einführung der diagnostischen Genotypisierung in die klinische Routine bei der Untersuchung von männlicher Infertilität eine wertvolle Option sein könnte; Identifizierung von Patienten mit dem Minor-Allel (T) könnte erstens dazu beitragen, die Ätiologie der Krankheit zu verstehen, und zweitens, diejenigen Patienten mit isolierten niedrigeren FSH-Werten identifizieren, die potenziell auf eine FSH-Therapie ansprechen könnten.

Dieselbe Studiengruppe zeigte, dass das Vorhandensein des T-Allels die Hodenpopulation der Sertoli-Zellen nicht reduziert (77), was auf eine hypostimulierte Spermatogenese und nicht auf eine verringerte Anzahl von Sertoli-Zellen bei infertilen Männern mit diesem Genotyp hindeutet. Das lässt vermuten, dass die Spermatogenese pharmakologisch verbessert werden könnte. In Anbetracht der funktionellen Auswirkungen dieser SNV auf die Transkriptionsrate der FSHB-Expression ist der Einfluss auf FSH und Hodenvolumen nachvollziehbar (78).

Den überprüften Daten zufolge könnten die oben genannten FSHB-Varianten als genetische Marker verwendet werden, um eine molekulare Diagnostik der männlichen Infertilität zu ermöglichen und potenzielle Patienten zu identifizieren, die auf eine FSH-Behandlung ansprechen.

4.3 Varianten und das Ansprechen auf FSH-Therapie

Die Spermatogenese ist ein gonadotropinabhängiger Prozess und die Verabreichung von FSH wurde bei Männern mit idiopathischer Infertilität breit diskutiert. Eine kürzlich durchgeführte Cochrane-Metaanalyse legt nahe, dass eine FSH-Therapie bei Männern mit idiopathischer Infertilität und normalen FSH-Konzentrationen im Serum die spontane Schwangerschaftsrate deutlich erhöhen kann (20). Die Studie untersuchte jedoch nur vier randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Eine weitere Metaanalyse zeigte, dass eine FSH-Behandlung des Mannes die Schwangerschaftsrate der Partnerin verbessert, sowohl spontan als auch nach ART (79). Das Ansprechen auf die FSH-Behandlung ist jedoch variabel und unvorhersehbar (59). FSH- und FSHR-Gen-Varianten wurden in der Literatur als mögliche genetische Marker für die Vorhersage des Therapieansprechens diskutiert

(18, 27, 80). Mit dieser Literaturrecherche wurden 3 Studien identifiziert, die den Zusammenhang zwischen FSH- und FSHR-Gen Varianten und dem Ansprechen auf die FSH-Therapie bei Männern mit idiopathischer Infertilität untersuchten.

Eine multizentrische, prospektive, offene, einarmige, klinische Studie von Simoni et al. (59) untersuchte das Ansprechen auf die FSH-Therapie (150 IE jeden zweiten Tag für 12 Wochen) anhand der Veränderungen des DNA-Fragmentierungsindex (DFI) der Spermien. Männer mit idiopathischer Infertilität und A- oder G-Homozygotie für FSHR SNV rs6166 wurden in die Studie inkludiert.

Die FSH-Therapie verringerte die DNA-Fragmentierung der Spermien nur bei homozygoten GG-Genotyp, wodurch der FSHR-Genotyp als pharmakogenetischer Marker für das Ansprechen auf FSH bei Männern vorgeschlagen wurde.

Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Studien von weiblichen Patientinnen, die gezeigt haben, dass der homozygote GG-Genotyp an der gleichen Lokus des FSHR-Gens empfindlicher für die FSH Therapie ist und dass der homozygote AA-Genotyp mit einem höheren Schwellenwert für FSH während der ovariellen Stimulation verbunden ist (44, 81).

Anschließend wurde das Ansprechen auf dasselbe FSH-Regime auch unter Berücksichtigung des Genotyps FSHB -211G>T bewertet (59). Betrachtet man die beiden Varianten zusammen, so verbesserten sich der DFI bei homozygoten GG-Genotyp (FSHR c.2039/G) und GG-homozygoten (FSHB -211/T) Männern. Es scheint, dass diese Patienten eine günstigere genetische Grundlage mit höherer FSHR-Empfindlichkeit haben.

Die Daten sind jedoch uneinheitlich. Eine pharmakogenetische Studie von Selice et al. (82) untersuchte Samenparameter bei oligozoospermischen (jedoch nicht idiopathisch infertilen) Männern und deutete darauf hin, dass nicht FSHR p.N680S homozygote N-Männer, sondern p.N680S homozygote S-Männer auf die FSH-Behandlung mit einer Verbesserung der Spermienkonzentration und der Gesamtspermienzahl reagierten. Dies könnte auf die unterschiedliche Patientenauswahl und das Studiendesign zurückzuführen sein.

In der Studie von Mongoi et al. (60), die mittels dieser Literaturrecherche identifiziert wurde, konnten keine Assoziation zwischen dem Ansprechen auf die FSH-Therapie und

Vorhandensein der FSHR-Polymorphismen rs 6166 und rs1394205 nachweisen. Die konventionellen und biofunktionellen Spermienparameter unterschieden sich nicht zwischen den GG- und AA-Genotypen sowohl vor als auch nach der FSH-Therapie. Dies war die erste Studie, die das Ansprechen auf die FSH-Therapie bei Patientinnen genotypisiert für FSHR c. -29 G/A untersuchte. Die Stichprobengröße der Studie war jedoch klein mit nur 23 Patienten und somit sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu genießen.

Casamonti et al. (61) haben gezeigt, in Übereinstimmung mit der vorhandenen Literatur (82, 83), dass eine FSH-Therapie bei etwa 50 % der von idiopathischer Infertilität betroffenen Männer die Samenparameter deutlich verbessern kann und auch den funktionellen Parameter, die Hyaluronsäure-Bindungskapazität der Spermien, verbessert. Bei der Analyse der drei SNVs, rs10835638 des FSHB-Gens, und rs 6166 und rs1394205 des FSHR Gens, konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Genotyp und der Vorhersage des Ansprechens auf die Behandlung festgestellt werden, weder in Bezug auf die klassischen Samenparameter noch auf die Hyaluronsäure-Bindungskapazität. Mit nur 40 Studienteilnehmern war diese Studie jedoch underpowered, um die Auswirkungen des Genotyps auf das Ansprechen auf die Therapie zu ermitteln.

Es wurden nur wenige Studien zur FSH-Therapie bei Männern mit idiopathischer Infertilität durchgeführt. Studien zu diesem Thema wurden meist an einer heterogenen Gruppe infertiler Männer durchgeführt, und die Datenqualität gilt als suboptimal (79).

In der Literatur wird die Standarddauer der FSH-Behandlung bei Männern mit 3-4 Monaten angegeben, was den gesamten Prozess der Spermatogenese abdeckt (61, 84). Die Therapieschemata sind in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich. In unserer Übersichtsarbeit haben wir zwei Schemata identifiziert, einmal mit 150 IE FSH jeden zweiten Tag für 12 Wochen (59) und 75 IE FSH jeden zweiten Tag für 3 Monate (61). Das optimale Therapieregime ist unbekannt, und ein Vergleich zwischen den Studien ist aufgrund dieser Unstimmigkeiten schwierig.

Die FSH-Behandlung bei idiopathischer Infertilität bleibt eine offene Frage und die optimale Dauer und Dosierung der FSH-Behandlung müssen noch bestimmt werden.

Laut unserer Recherche gibt es nur wenige und widersprüchliche Daten darüber, welche Rolle der FSHR- und FSHB-Varianten bei der Vorhersage spielen könnte, welche Männer mit idiopathischer Infertilität auf die Therapie ansprechen würden.

4.4 Varianten und Hodenvolumen

Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem FSHR c.2139A > G (rs6166) G-Allel und einem geringeren Gesamtvolumen der Hoden sowohl in der Kohorte gesünder Männern als auch in der Gruppe mit idiopathischer männlicher Infertilität festgestellt (54). Es ist bemerkenswert, dass die identifizierte Auswirkung des FSHR rs6166 auf das Hodenvolumen um ein Vielfaches geringer ist als die der FSHB-Promotorvariante rs10835638; Das Gesamtvolumen der Hoden bei FSHB -211 TT- im Vergleich zu GG-Genotyp-Trägern war bei gesunden jungen Männern im Durchschnitt um ~9 ml (20 %) geringer und bei Männern mit idiopathischer Infertilität um ~5,3 ml (13 %) geringer (72).

4.5 Vergleich mit den öffentlichen Datenbanken

Alle sechs Varianten wurden in öffentlichen Datenbanken gefunden und als SNV klassifiziert. Unser Hauptziel war es, die klinische Relevanz dieser Varianten zu bewerten. Nicht überraschend sind die meisten mit den identifizierten Varianten assoziierten Phänotypen für weibliche Patientinnen beschrieben worden. Dies zeigt erneut, dass die Forschung im Bereich der reproduktiven Medizin bislang größtenteils auf weibliche Patientinnen ausgerichtet war.

4.6 Heterogenität der Definition der idiopathischen Infertilität bei Männern

Eines der Hauptprobleme bei der Erforschung genetischer Marker männlicher Infertilität besteht darin, dass die untersuchten Patientengruppen oft schlecht definiert und heterogen sind, und oft auch Patienten mit schweren Fortpflanzungsstörungen einbeziehen (21). Um diese Verzerrung zu vermeiden, wurden bei dieser Literaturrecherche nur Studien mit klar definierter idiopathischer männlicher Infertilität berücksichtigt. Allerdings bleibt diese Gruppe von Männern immer noch sehr heterogen, und die Definition und Prävalenz der idiopathischen Infertilität variieren stark (21). Bei unserer Literaturrecherche konnten sehr unterschiedliche Diagnosekriterien für die idiopathische Infertilität des Mannes beobachtet werden.

Genetische Störungen sind eine der wenigen unbestreitbaren und gesicherten Ursachen für die Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfunktion (85). Von allen analysierten Studien schlossen nur drei Studien Probanden ein, die sich einer genetischen Analyse unterzogen. Dies bedeutet, dass bei einigen der einbezogenen Männer eine idiopathische Infertilität festgestellt wurde, obwohl eine mögliche zugrundeliegende genetische Ursache nicht ausgeschlossen worden ist.

Es ist bekannt, dass der zugrunde liegende kausale Faktor je nach Schweregrad der Infertilität variiert (21). Bei schwereren Phänotypen der Infertilität steigt das Risiko für eine zugrunde liegende genetische Ursache (86). In nur zwei der untersuchten Studien wurden Männer mit der schweren klinischen Ausprägung in Bezug auf die Samenparameter, nämlich Azoospermie, ausgeschlossen. In vier weiteren Studien wurden speziell Patienten mit Azoospermie eingeschlossen. Bei einer dieser Studien (56) wurde bei den männlichen Patienten keine genetische Untersuchung durchgeführt, was das Risiko einer übersehenen genetischen Ursache erhöht.

Im Allgemeinen variierten die Kriterien für die Samenqualität bei der idiopathischen Infertilität des Mannes stark, und einige Studien schlossen sogar Männer mit Normozoospermie ein. Vielen Autoren zufolge sollte bei Männern mit Normozoospermie und Infertilität eine ungeklärte Infertilität diagnostiziert werden, und nicht eine idiopathische Infertilität. (62, 87, 88).

Vier Studien verwendeten das Fehlen weiblicher Faktoren als diagnostisches Kriterium für idiopathische Infertilität beim Mann. Wenn jedoch die reproduktive Gesundheit der Partnerinnen unbekannt ist, kann die Diagnose für den männlichen Partner problematisch werden. Eine Studie (56) schloss Männer mit unterschiedlichen Samenqualitäten ein, darunter auch Männer mit Normozoospermie, ohne das Fehlen weiblicher Faktoren als diagnostisches Kriterium zu berücksichtigen. Es ist unwahrscheinlich, dass diese Gruppe besonders homogen war, insbesondere wenn es um Männer mit Normozoospermie und unbekanntem Informationen über die reproduktive Gesundheit ihrer Partnerin geht. Es ist möglich, dass bei dieser Gruppe männlicher Infertilität nicht immer korrekt diagnostiziert wurde.

Darüber hinaus wächst das Interesse an metabolischen Faktoren und Umweltfaktoren (80, 89), die sich nachteilig auf die männliche Fortpflanzungsfunktion und die allgemeine Gesundheit auswirken. Nur in zwei Studien (56, 60) wurde das Fehlen einer toxischen Belastung als diagnostisches Kriterium für idiopathische Infertilität herangezogen. Keine Studie enthielt Informationen über den Lebensstil und/oder Stoffwechselkrankheiten.

Ventimiglia et al. (21) zeigten, dass durch eine detailliertere und umfassendere diagnostische Untersuchung von Männern mit idiopathischer Infertilität, zumindest eine zugrundeliegende Ursache der Infertilität bei 4 von 5 Fällen identifiziert werden kann. Da in den meisten der eingeschlossenen Studien keine umfassendere Untersuchung durchgeführt wurde, ist es möglich, dass einige der ursächlichen Faktoren übersehen wurden.

All dies macht den Vergleich der Studien problematisch und die Prävalenz und klinische Relevanz der genetischen Varianten schwer interpretierbar. Um eine eventuell identifizierbare Ätiologie bei Männern mit idiopathischer Infertilität festzustellen und die klinische Relevanz genetischer Varianten bei diesen Männern zu untersuchen, sind umfangreichere diagnostische Untersuchungen und eine klar definierte Kohorte von Männern mit idiopathischer Infertilität erforderlich.

5. Schlussfolgerung

In den letzten Jahren gab es ein wachsendes Interesse an der Ursachenforschung bei idiopathischer Infertilität. Die zugrunde liegenden Ursachen sind wahrscheinlich komplex und multifaktoriell. Ein Bereich der Forschung, der in jüngster Zeit viel Aufmerksamkeit erhalten hat, ist die Rolle von genetischen Varianten bei Infertilität. In dieser Literaturrecherche wurde versucht, die Daten über die klinische Bedeutung von Einzelnukleotid-Varianten der FSHR- und FSHB-Gene bei Männern mit idiopathischer Infertilität zu überprüfen. Obwohl diese Varianten beteiligt zu sein scheinen, sind die bislang erhobenen Daten inkonsistent. Unsere Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass Varianten im FSHB-Gen eine signifikantere klinische Rolle bei der idiopathischen männlichen Infertilität spielen könnten als Varianten im FSHR-Gen. Schlecht definierte und heterogene Patientenkohorten erschweren die Interpretation von vorhandenen Daten.

Es ist möglich, dass die Diagnose von mehr genetischen Varianten gleichzeitig signifikantere und konsistentere Ergebnisse liefern würde und da die genetischen Methoden immer zugänglicher werden, wird dies wahrscheinlich der Fokus zukünftiger Forschungen sein.

Es ist zu beachten, dass die Spermatogenese und die funktionelle Reifung komplexe Prozesse sind, die zahlreiche Wechselwirkungen zwischen vererbbaaren und nicht vererbbaaren genetischen Faktoren sowie Umwelt-, Lebensstil- und Berufsfaktoren umfassen.

Weitere Studien mit klar definierten Diagnosen der idiopathischen Infertilität und größeren Studienkohorten sind erforderlich, um diese Fragestellung weiter zu untersuchen.

Es ist auch erwähnenswert, dass die Forschung bei Infertilität sich oft auf weibliche Patienten konzentriert hat, obwohl männliche Infertilität in 50% der Fälle des unerfüllten Kinderwunsches vorhanden ist und ein bedeutendes und oft unterschätztes Problem darstellt, das tiefgreifende psychologische und soziale Auswirkungen haben kann.

Literaturverzeichnis

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human reproduction (Oxford)*. 2017 Sep 1;;32(9):1786-801.
2. Rowe PJ. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge [u.a.]: Cambridge Univ. Press; 1993.
3. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho C, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *The Lancet (British edition)*. 2021 Jan 23;;397(10271):319-33.
4. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *European urology*. 2021 Nov;80(5):603-20.
5. Wu AK, M.D, Elliott P, B.A, Katz PP, Ph.D, Smith, James F., M.D., M.S. Time costs of fertility care: the hidden hardship of building a family. *Fertility and sterility*. 2013;99(7):2025-30.
6. Slade P, O'Neill C, Simpson AJ, Lashen H. The relationship between perceived stigma, disclosure patterns, support and distress in new attendees at an infertility clinic. *Human reproduction (Oxford)*. 2007 Aug;22(8):2309-17.
7. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: The 2012 Update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.
8. Mathers MJ, Sperling H, Rübber H, Roth S. The undescended testis: diagnosis, treatment and long-term consequences. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2009 Aug 1;;106(33):527-32.
9. VINCENT M, DAUDIN M, MAS P, MASSAT G, MIEUSSET R, PONTONNIER F, et al. Cytogenetic Investigations of Infertile Men With Low Sperm Counts: A 25-Year Experience. *Journal of andrology*. 2002 Jan;23(1):18-22.
10. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertility and sterility*. 1998;70(3):397-411.
11. Kumar P, Kumar N, Thakur DS, Patidar A. Male hypogonadism: Symptoms and treatment. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010 Jul 1;;1(3):297-301.
12. Niederberger C. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. *Urology*. 2001;57(1):208.

13. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertility and sterility. 2021 Jan;115(1):54-61.
14. Caliskan Z, Kucukgergin C, Aktan G, Kadioglu A, Ozdemirler G. Evaluation of sperm DNA fragmentation in male infertility. Andrologia. 2022 Dec;54(11):e14587,n/a.
15. Aktan G, Ph.D, Doğru-Abbasoğlu S, M.D, Küçükgergin C, Ph.D, Kadoğlu A, M.D, Özdemirler-Erata G, Ph.D, Koçak-Toker N, Ph.D. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? Fertility and sterility. 2013;99(5):1211-5.
16. Salonia A, Matloob R, Gallina A, Abdollah F, Saccà A, Briganti A, et al. Are Infertile Men Less Healthy than Fertile Men? Results of a Prospective Case-Control Survey. European urology. 2009;56(6):1025-32.
17. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane database of systematic reviews. 2019;3(3):Cd007411-D007411.
18. Madhukar D, Rajender S. Hormonal Treatment of Male Infertility: Promises and Pitfalls. Journal of andrology. 2009 Mar 1;30(2):95-112.
19. Shahid MN, Khan TM, Neoh CF, Lean QY, Bukhsh A, Karuppanan M. Effectiveness of Pharmacological Intervention Among Men with Infertility: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Frontiers in pharmacology. 2021 Aug 16;12:638628.
20. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Attia AM. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane database of systematic reviews. 2013 Aug 23;2013(8):CD005071.
21. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, et al. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men With Idiopathic Infertility. Frontiers in endocrinology (Lausanne). 2021;12:801125.
22. Schubert M, Pérez Lanuza L, Wöste M, Dugas M, Carmona FD, Palomino-Morales RJ, et al. A GWAS in idiopathic/unexplained infertile men detects a genomic region determining Follicle-stimulating hormone levels. The journal of clinical endocrinology and metabolism. 2022 Mar 19;107(8):2350-61.
23. Agharezaee N, Hashemi M, Shahani M, Gilany K. Male Infertility, Precision Medicine and Systems Proteomics. Journal of Reproduction & Infertility. 2018 Oct;19(4):185-92.
24. Bracke A, Peeters K, Punjabi U, Hoogewijs D, Dewilde S. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. Reproductive biomedicine online. 2018 Mar 1;36(3):327-39.
25. Ovarian Stimulation, The ESHRE Guideline Group on, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Human reproduction open. 2020;2020(2):hoaa009.

26. Fatemi, Human Mousavi, M.D., Ph.D, Garcia-Velasco, Juan, M.D., Ph.D. Avoiding ovarian hyperstimulation syndrome with the use of gonadotropin-releasing hormone agonist trigger. *Fertility and sterility*. 2015;103(4):870-3.
27. Simoni M, Santi D. FSH treatment of male idiopathic infertility: Time for a paradigm change. *Andrology (Oxford)*. 2020 May;8(3):535-44.
28. Mata DA, Katchi FM, Ramasamy R. Precision Medicine and Men's Health. *American Journal of Men's Health*. 2017 Jul;11(4):1124-9.
29. Lin Y, Matzuk MM. Genetics of Male Fertility. In: *Human Fertility*. New York, NY: Springer New York; 2014. p. 25-37.
30. Lander ES, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Doyle M, Meldrim J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. . 2001 Feb 15,.
31. Seng KC, Seng CK. The success of the genome-wide association approach: a brief story of a long struggle. *European journal of human genetics : EJHG*. 2008 May;16(5):554-64.
32. Kalinderi K, Asimakopoulos B, Nikolettos N, Manolopoulos VG. Pharmacogenomics in IVF: A New Era in the Concept of Personalized Medicine. *Reprod Sci*. 2019 Oct;26(10):1313-25.
33. Kandil H, Agarwal A, Saleh R, Boitrelle F, Arafa M, Vogiatzi P, et al. Editorial Commentary on Draft of World Health Organization Sixth Edition Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. *The world journal of men's health*. 2021;39(4):577-80.
34. Tüttelmann F, Meyts ER, Nieschlag E, Simoni M. Gene polymorphisms and male infertility – a meta-analysis and literature review. *Reproductive biomedicine online*. 2007;15(6):643-58.
35. Murken J. *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 8., überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
36. Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome research*. 1999 Aug;9(8):677-9.
37. Brown EM, Barratt BJ. The HapMap – A Haplotype Map of the Human Genome. In: *Bioinformatics for Geneticists*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 33-58.
38. SALANTI G, AMOUNTZA G, NTZANI EE, IOANNIDIS JPA. Hardy-Weinberg equilibrium in genetic association studies: an empirical evaluation of reporting, deviations, and power. *European journal of human genetics : EJHG*. 2005 Jul 1;13(7):840-8.
39. den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al. HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Human mutation*. 2016 Jun;37(6):564-9.

40. Chen Z, Tao S, Gao Y, Zhang J, Hu Y, Mo L, et al. Genome-wide association study of sex hormones, gonadotropins and sex hormone-binding protein in Chinese men. *Journal of medical genetics*. 2013 Dec;50(12):794-801.
41. Liu S, Zhang C, Peng H, Sun H, Lin K, Huang X, et al. Strong association of SLC1A1 and DPF3 gene variants with idiopathic male infertility in Han Chinese. *Asian Journal of Andrology*. 2017 Jul;19(4):486-92.
42. Schubert M, Pérez Lanuza L, Gromoll J. Pharmacogenetics of FSH Action in the Male. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2019;10:47.
43. Santi D, Potì F, Simoni M, Casarini L. Pharmacogenetics of G-protein-coupled receptors variants: FSH receptor and infertility treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Apr;32(2):189-200.
44. Mayorga MP, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian Response to Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Stimulation Depends on the FSH Receptor Genotype. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000 Sep 1;85(9):3365-9.
45. Busch AS, Hagen CP, Main KM, Pereira A, Corvalan C, Almstrup K, et al. Genetic Variation of Follicle-Stimulating Hormone Action Is Associated With Age at Testicular Growth in Boys. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017 May 1;102(5):1740-9.
46. Aittomäki K, Dieguez Lucena J, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell*. 1995;82(6):959-68.
47. Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. An activating mutation of the follicle-stimulating hormone receptor autonomously sustains spermatogenesis in a hypophysectomized man. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1996 Apr;81(4):1367-70.
48. Tüttelmann F, Laan M, Grigorova M, Punab M, Söber S, Gromoll J. Combined Effects of the Variants FSHB -211G>T and FSHR 2039A>G on Male Reproductive Parameters. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012 Oct;97(10):3639-47.
49. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Evaluating the role of the FSH receptor gene Thr307-Ala and Asn680-Ser polymorphisms in male infertility and their association with semen quality and reproductive hormones. *BJU international*. 2011 Jul;108(2b):E117-25.
50. Tamburino L, La Vignera S, Tomaselli V, Condorelli RA, Mongioì LM, Calogero AE. Impact of the FSHB gene -211G/T polymorphism on male gonadal function. *J Assist Reprod Genet*. 2017 May 1;34(5):671-6.
51. Grigorova M, Punab M, Žilaitienė B, Erenpreiss J, Ausmees K, Matulevičius V, et al. Genetically Determined Dosage of Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Affects Male Reproductive Parameters. *JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM*. 2011 Sep;96(9):E1534-41.

52. Zheng J, Mao J, Cui M, Liu Z, Wang X, Xiong S, et al. Novel FSH β mutation in a male patient with isolated FSH deficiency and infertility. *European journal of medical genetics*. 2017 Jun 1,;60(6):335-9.
53. Grigorova M, Punab M, Punab AM, Poolamets O, Vihljajev V, Žilaitienė B, et al. Reproductive Physiology in Young Men Is Cumulatively Affected by FSH-Action Modulating Genetic Variants: FSHR -29G/A and c.2039 A/G, FSHB -211G/T. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94244.
54. Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Sõber S, Vihljajev V, Žilaitienė B, et al. Study in 1790 Baltic men: FSHR Asn680Ser polymorphism affects total testes volume. *Andrology*. 2013 Mar;1(2):293-300.
55. Tsitlakidis D, Katopodi T, Goulis DG, Papadimas I, Kritis A. Association of follicle-stimulating hormone receptor single nucleotide polymorphisms with fertility in Greek men. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(7):721-6.
56. Li Y, Gu A, Yang H, Ding X, Ji G, Lu C, et al. FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Han-Chinese males. *Clinica chimica acta*. 2011 May 12,;412(11-12):1048-52.
57. Grigorova M, Punab M, Ausmees K, Laan M. FSHB promoter polymorphism within evolutionary conserved element is associated with serum FSH level in men. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2008 Sep;23(9):2160-6.
58. Krenz H, Sansone A, Kliesch S, Gromoll J, Schubert M. FSHB Genotype Identified as a Relevant Diagnostic Parameter Revealed by Cluster Analysis of Men With Idiopathic Infertility. *Frontiers in endocrinology (Lausanne)*. 2021;12:780403.
59. Simoni M, Santi D, Negri L, Hoffmann I, Murtatori M, Baldi E, et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p.N680S: a pharmacogenetic study. *Human reproduction (Oxford)*. 2016 Sep 1,;31(9):1960-9.
60. Mongioi LM, Condorelli RA, Alamo A, Cannarella R, Musso N, La Vignera S, et al. Follicle-Stimulating Hormone Treatment and Male Idiopathic Infertility: Effects on Sperm Parameters and Oxidative Stress Indices according to FSHR c. 2039 A/G and c. -29 G/A Genotypes. *Journal of clinical medicine*. 2020 Jun 2,;9(6):1690.
61. Casamonti E, Vinci S, Serra E, Fino MG, Brilli S, Lotti F, et al. Short-term FSH treatment and sperm maturation: a prospective study in idiopathic infertile men. *Andrology (Oxford)*. 2017 May;5(3):414-22.
62. Schubert M, Pérez Lanuza L, Wöste M, Dugas M, Carmona FD, Palomino-Morales RJ, et al. A GWAS in idiopathic/unexplained infertile men detects a genomic region determining Follicle-stimulating hormone levels. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022 Mar 19,;107(8):2350-61.
63. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis. *medgen*. 2018;30(1):12-20.

64. Allan CM, Garcia A, Spaliviero J, Zhang F, Jimenez M, Huhtaniemi I, et al. Complete Sertoli Cell Proliferation Induced by Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Independently of Luteinizing Hormone Activity: Evidence from Genetic Models of Isolated FSH Action. *Endocrinology (Philadelphia)*. 2004 Apr;145(4):1587-93.
65. Shimoda C, Koh E, Yamamoto K, Matsui F, Sugimoto K, Sin H, et al. Single nucleotide polymorphism analysis of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in Japanese with male infertility: identification of codon combination with heterozygous variations of the two discrete FSH receptor gene. *Endocrine journal*. 2009;56(7):859-65.
66. Pengo M, Ferlin A, Arredi B, Ganz F, Selice R, Garolla A, et al. FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Italian men. *Reproductive biomedicine online*. 2006;13(6):795-800.
67. Song GJ, Park YS, Lee HS, Kang IS, Lee HK, Lee CC. Mutation screening of the FSH receptor gene in infertile men. *Molecules and cells*. 2001 Dec 31;12(3):292-7.
68. Wu Q, Zhang J, Zhu P, Jiang W, Liu S, Ni M, et al. The susceptibility of FSHB -211G > T and FSHR G-29A, 919A > G, 2039A > G polymorphisms to men infertility: an association study and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017 Aug 1;18(1):81.
69. Ahda Y, Gromoll J, Wunsch A, Asatiani K, Zitzmann M, Nieschlag E, et al. Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Haplotype Distribution in Normozoospermic and Azoospermic Men. *Journal of andrology*. 2005 Jul 1;26(4):494-9.
70. Asatiani K, Gromoll J, Eckardstein SV, Zitzmann M, Nieschlag E, Simoni M. Distribution and function of FSH receptor genetic variants in normal men. *Andrologia*. 2002 Jun;34(3):172-6.
71. Balkan M, Gedik A, Akkoc H, Izci Ay O, Erdal ME, Isi H, et al. FSHR Single Nucleotide Polymorphism Frequencies in Proven Fathers and Infertile Men in Southeast Turkey. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010 Apr 29;2010:640318-5.
72. Grigorova M, Punab M, Poolamets O, Kelgo P, Ausmees K, Korrovits P, et al. Increased Prevalance of the -211 T Allele of Follicle Stimulating Hormone (FSH) β Subunit Promoter Polymorphism and Lower Serum FSH in Infertile Men. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 Jan;95(1):100-8.
73. Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. *Journal of endocrinology*. 2010 May;205(2):117-31.
74. Casarini L, Crépieux P, Reiter E, Lazzaretti C, Paradiso E, Rochira V, et al. FSH for the Treatment of Male Infertility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Mar 25;21(7):2270.
75. Busch AS, Kliesch S, Tüttelmann F, Gromoll J. FSHB -211G>T stratification for follicle-stimulating hormone treatment of male infertility patients: making the case for a pharmacogenetic approach in genetic functional secondary hypogonadism. *Andrology (Oxford)*. 2015 Nov;3(6):1050-3.

76. Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Plebani M, Ferlin A, et al. FSH in the treatment of oligozoospermia. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;161(1):89-97.
77. Schubert M, Kaldewey S, Pérez Lanuza L, Krenz H, Dugas M, Berres S, et al. Does the FSHB c.-211G>T polymorphism impact Sertoli cell number and the spermatogenic potential in infertile patients? *Andrology (Oxford)*. 2020 Sep;8(5):1030-7.
78. Benson CA, Kurz TL, Thackray VG. A Human FSHB Promoter SNP Associated With Low FSH Levels in Men Impairs LHX3 Binding and Basal FSHB Transcription. *Endocrinology (Philadelphia)*. 2013 Sep;154(9):3016-21.
79. Santi D, Granata ARM, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocrine Connections*. 2015 Sep;4(3):R46-58.
80. Tournaye H, Prof, Krausz C, Prof, Oates RD, MD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2016;5(7):544-53.
81. Polyzos N, Neves AR, Drakopoulos P, Spits C, Alvaro Mercadal B, Garcia S, et al. The effect of polymorphisms in FSHR and FSHB genes on ovarian response : a prospective multicenter multinational study in Europe and Asia. . 2021.
82. Selice R, Garolla A, Pengo M, Caretta N, Ferlin A, Foresta C. The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms. *International journal of andrology*. 2011 Aug;34(4pt1):306-12.
83. Foresta C, Bettella A, Garolla A, Ambrosini G, Ferlin A. Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study. *Fertility and sterility*. 2005;84(3):654-61.
84. Ferlin A, Ph.D, Vinanzi C, B.Sc, Selice R, M.D, Garolla A, Ph.D, Frigo AC, Ph.D, Foresta C, M.D. Toward a pharmacogenetic approach to male infertility: polymorphism of follicle-stimulating hormone beta-subunit promoter. *Fertility and sterility*. 2011;96(6):1344,1349.e2.
85. Aston KI. Genetic susceptibility to male infertility: news from genome-wide association studies. *Andrology (Oxford)*. 2014 May;2(3):315-21.
86. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2017 Jan 1;32(1):18-31.
87. Hamada A, Esteves SC, Nizza M, Agarwal A. Unexplained Male infertility: diagnosis and Management. *International Brazilian journal of urology*. 2012 Sep;38(5):576-94.
88. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertility and sterility*. 2021 Jan;115(1):54-61.

89. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological reviews*. 2016 Jan;96(1):55-97.