

Humangenetische Leistungen sind gewöhnliche Kas- senleistungen und werden bei gesetzlich Versiche- ten entsprechend des EBM (Kapitel 11) abgerechnet. Sie haben keinen Einfluss auf den im Labor-Kapitel 32 EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus.

Bei Privatversicherten sollte vorab eine Kostenüber- nahmeerklärung bei der Krankenversicherung einge- holt werden. Einen Kostenvoranschlag erstellen wir automatisch spätestens bei Probeneingang.

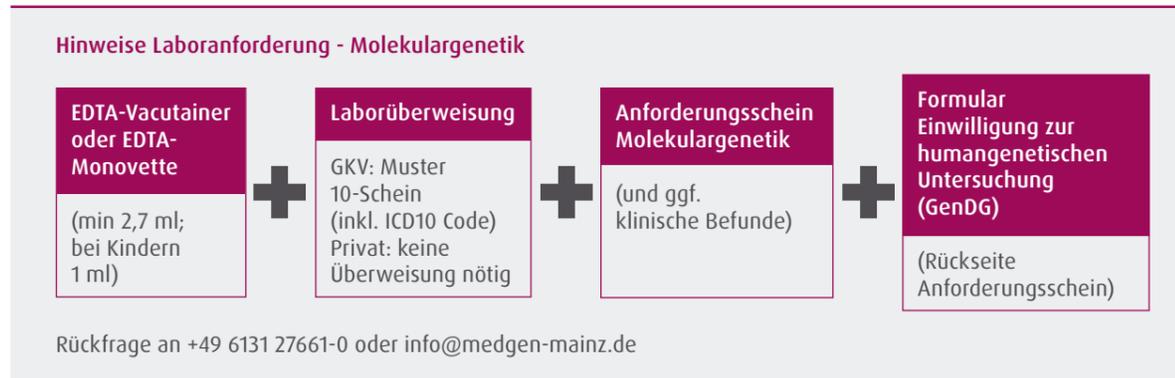


Abb. 4: Benötigte Materialien zur Beauftragung einer molekulargenetischen Analyse

Autoren:
Dipl. Med. Jens W. Jacobei, Prof. Dr. med. Carsten Bergmann

Literatur:

- Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AK, Rotte N, Pohl E, Emich J, Wöste M, Ruckert C, Wabschke R, Seggewiss J, Ledig S, Tewes AC, Stratis Y, Cremers JF, Wistuba J, Krallmann C, Kliesch S, Röpke A, Stallmeyer B, Friedrich C, Tüttelmann F. Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. Eur Urol. 2022 Jun 8;S0302-2838(22)02384-3. Epub ahead of print.
- Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. Nat Rev Urol. 2018 Jun; 15 (6): 369-384.
- Ferlin A, Dipresa S, Delbarba A, Maffezzoni F, Porcelli T, Cappelli C, Foresta C. Contemporary genetics-based diagnostics of male infertility. Expert Rev Mol Diagn. 2019 Jul; 19 (7): 623-633.
- Bergmann C. Genetic testing and correct classification clinically and therapeutically of increasing significance. Dtsch Med Wochenschr. 2022 Jun;147 (11): 710-717.

Stand: April 2023

Ihr Ansprechpartner:
Fachbereich Endokrinologie/Andrologie
Dipl. Med. Jens W. Jacobei
Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Sexualmedizin
MVZ Praxis im Chilehaus
E-Mail: jens.jacobei@praxis-chilehaus.de
Telefon: +49 40 709755-0

Fachbereich Humangenetik
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
Facharzt für Humangenetik
Medizinische Genetik Mainz
Limbach Genetics
E-Mail: carsten.bergmann@medgen-mainz.de
Telefon: +49 6131 27661-0

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE - 04/2023_V1

Männliche Infertilität

Identifikation molekulargenetischer Ursachen bei männlicher Infertilität

Klinischer Hintergrund

Etwa jedes 5. Paar in Deutschland verbleibt nach einem Jahr ungewollt kinderlos. Dies kann organische, endokrinologische, immunologische und genetische Gründe haben, die in 40 % bei Mann oder Frau und in 20 % bei beiden Partnern zu finden sind.

Genetische Veränderungen stellen eine häufige Ursache für Kinderlosigkeit dar, sodass genetische Analysen zusätzlich zur klassischen Diagnostik (Spermio- gramm, Hormonmessung, bakteriologische Analyse, Suche nach Spermien-Antikörpern) und Spermien- funktionstests z. B. MAR-Test essenziell für eine kor- rekte ätiologische Einordnung sind.

Die Kenntnis der zugrundeliegenden genetischen Ver- änderung bei männlicher Unfruchtbarkeit ist klinisch wichtig für eine bessere Prognose und Behandlung sowie für die Bewertung des Risikos der Vererbung genetischer Defekte durch natürliche oder assistierte Reproduktionstechniken.

Genetische Diagnostik in der Andrologie

Die Genetik männlicher Unfruchtbarkeit ist komplex. Daher wird eine umfangreiche Analyse benötigt, die über die Basisdiagnostik hinausreicht und einen inte- grierten Ansatz erfordert. Wird bei der genetischen Basisdiagnostik keine Ursache für die Infertilität gefunden, sind umfassende genetische Analysen mit- tels Next-Generation Sequencing (NGS) unerlässlich und auch bei einer nicht-obstruktiven Kryptozoosper- mie oder einer Azoospermie der nächste diagnosti- sche Schritt. Diese genetische Diagnostik kann spezi- ell an die Anforderungen des individuellen Patienten und seines Phänotyps angepasst werden. Wir aktualis- ieren unsere Gen-Panels und weiteren NGS-Ansätze stetig unter Berücksichtigung neuester wissenschaft- licher und medizinischer Erkenntnisse.



Häufig: Unfruchtbarkeit als einzelnes klinisches Anzeichen eines komplexen Syndroms

- Störungen der Geschlechtsentwicklung, unein- deutige Genitalien, Androgenresistenz, zentraler Hypogonadismus und primäre ziliäre Dyskinesie (primary ciliary dyskinesia, PCD) können in syndro- malen Formen auftreten.

Kenntnis der genetischen Ursache ermöglicht

- individuell an Patienten angepasste Planung weiterer Schritte
- Abschätzung des Erfolges einer testikulären Spermienextraktion (micro TESE)

Diagnostik

Genetische Basisdiagnostik:

- Karyotyp- oder Einzelgenanalysen:
 - Chromosomale Veränderungen
 - Molekulargenetische Veränderungen in ein- zeln Genen (z. B. AZF-Deletion auf dem Y-Chromosom oder Analyse des *CFTR*-Gens bei obstruktiver Azoospermie)

Genetik der männlichen Unfruchtbarkeit ist komplex: ca. **2.300 Gene** an Spermatogenese, Entwicklung und Funktion des männlichen Fortpflanzungssystems beteiligt

Basisdiagnostik häufig nicht ausreichend → Umfassende Analyse aller Gene mittels Next- Generation Sequencing (NGS)

Eindeutige genetische Diagnose liefert großen Mehrwehrt bei isolierter Infertilität und syndromalen Erkrankungen:

- Klarheit über therapeutische Optionen, Komorbi- ditäten und möglichen Erfolg einer assistierten Reproduktion
- Diagnostische und therapeutische Odyssee durch frühzeitige genetische Diagnostik vermeidbar

Abb. 1: Genetische Diagnostik in der Andrologie

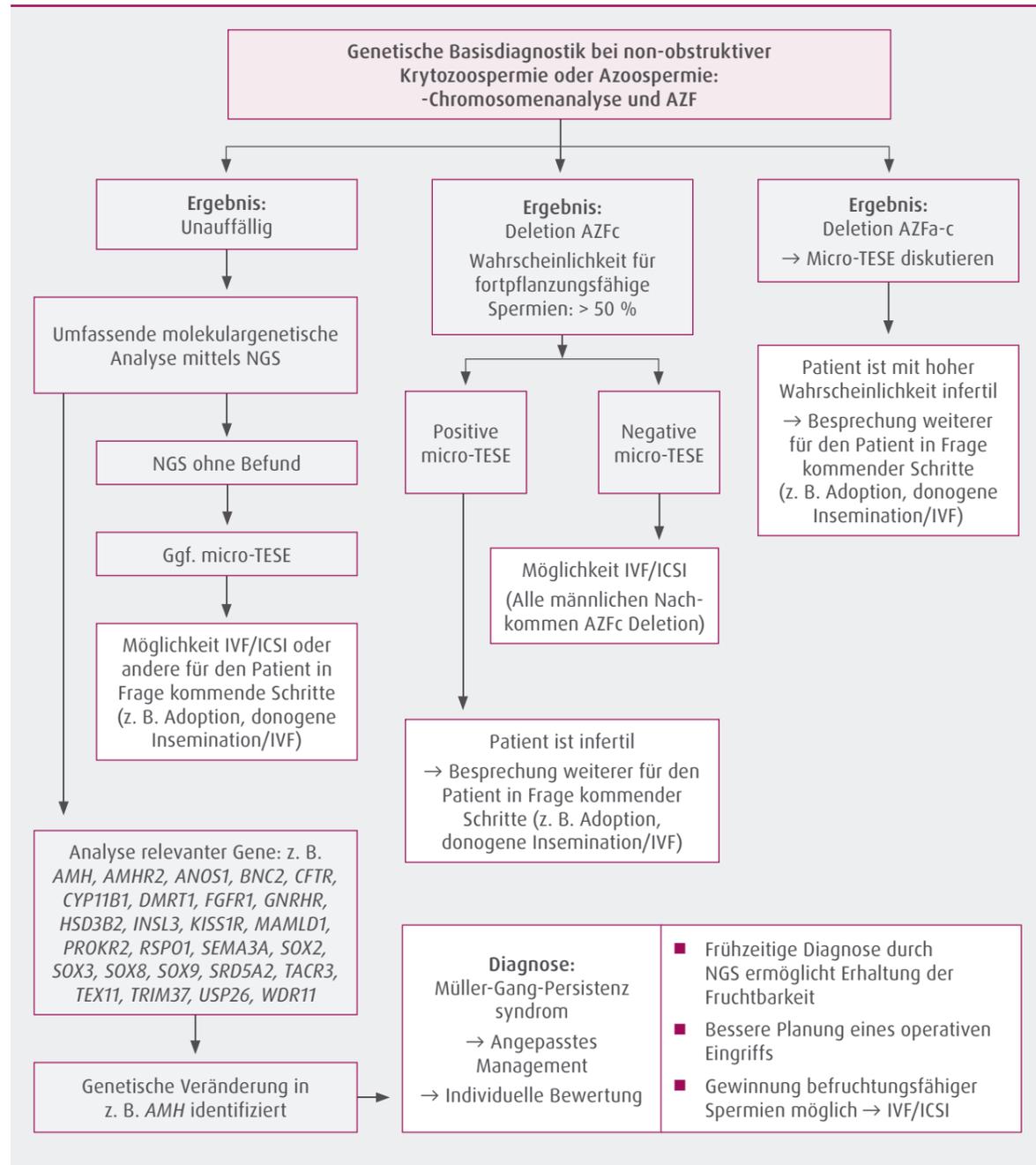


Abb. 2: Genetische Abklärung einer non-obstruktiven Kryptozoospermie oder Azoospermie (NOA)

Fallbeispiel

Personalisierte Diagnostik mittels NGS bei männlicher Infertilität und hierdurch ermöglichtes gezieltes klinisches Management

Indikation: 35-jähriger Patient, V. a. Azoospermie, z. A. Ziliopathie, reduzierte Lungenfunktion aufgrund häufiger Lungeninfekte seit Kindheit, Kinderwunsch seit zwei Jahren ohne Erfolg.

Art der Analyse: NGS-Analyse von Genen für primäre ziliäre Dyskinesie.

Diagnostischer Workflow: Erhebung der Kranken-

geschichte, körperliche Untersuchung, gefolgt von Labortests, einschließlich einer umfassenden genetischen Diagnostik mittels NGS.

Ergebnis der NGS-Analyse: Nachweis der pathogenen, homozygoten Variante c.8029C > T p.(Arg2677*) im *DNAH5*-Gen → Die Veränderung führt zu einem verkürzten DNAH5-Protein und somit zum Verlust des äußeren Dynein-Arms der Zilien, was eine abnorme Zilienstruktur und -beweglichkeit bedingt. **Ein Einfluss auf die Spermienmotilität ist somit anzunehmen.**

Bei der primären Ziliendyskinesie (primary ciliary dyskinesia, PCD) handelt es sich um eine klinisch und

Azoospermie

Betrifft ca. 25 % aller Männer mit Infertilitätsproblemen

Nicht-obstruktive Azoospermie:

- Häufig ursächlich: AZF-Mikrodeletionen und chromosomale Auffälligkeiten (Basisdiagnostik)

Obstruktive Azoospermie:

- Häufig ursächlich: *CFTR*-Veränderungen (Basisdiagnostik)

Falls unauffällig: weitere genetische Ursache mittels NGS ausschließen

Oligozoospermie

Ursachen vielfältig, z. B. mangelhafte Spermienproduktion, hormonelle Störungen oder gestörter Spermientransport

Genetische Ursachen:

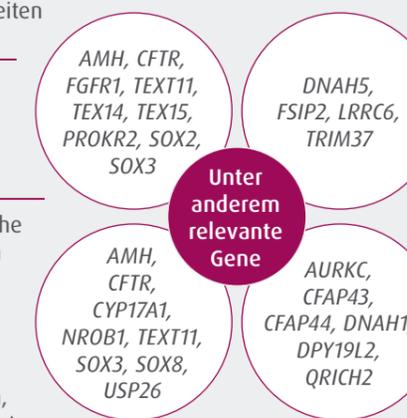
- AZF-Mikrodeletionen (Basisdiagnostik)
- Häufig: Veränderungen in anderen Genen → Abklärung mittels NGS-Panel

Oligo-Astheno-Teratozoospermie

Betrifft ca. 50 % aller Fälle von männlicher Unfruchtbarkeit

Kenntnis genetischer Ursache essenziell für Identifikation passender therapeutischer Option

Abklärung erfordert umfassende NGS-Diagnostik



Multiple morphologische Auffälligkeiten des Spermienflagellums (MMAF), Teratozoospermie, Nekrozoospermie

Irregulär geformte Spermien oder Auffälligkeiten des Flagellums als Ursache für Infertilität

Häufig genetische Veränderungen ursächlich

Abklärung erfordert umfassende NGS-Diagnostik

Abb. 3: Diverse Formen der männlichen Infertilität sind auf eine Vielzahl genetischer Ursachen zurückzuführen, die wir hier in einigen Beispielen darstellen

genetisch heterogene Erkrankung (bisher über 40 beschriebene Gene). Ursächlich für PCD sind Defekte der Zilienstruktur und -funktion von Körperzellen, was u. a. zu einer Ansammlung von Schleim und Bakterien in den Atemwegen führt. Auch die Spermienmotilität ist beeinflusst, sodass Infertilität ein häufiges Symptom bei männlichen Patienten darstellt.

Therapeutische Optionen/Reproduktionserfolg: PCD ist meist autosomal-rezessiv erblich (so auch unser o. g. Beispiel mit Mutationen im *DNAH5*-Gen). Auch wenn männliche Patienten häufig infertil sind, besteht dennoch die Aussicht auf eine positive micro-TESE. Daher wurde diese bei unserem o. g. Patienten durchgeführt und es konnten einige wenige voll bewegungsfähige Spermien isoliert werden. Nach einigen Versuchen wurde schließlich so ein Reproduktionserfolg in Folge einer IVF/ICSI erzielt.

Auch eine Verbesserung der Lungenfunktion konnte durch entsprechend angepasste therapeutische Maßnahmen erreicht werden.

Für die Familie ist die Kenntnis des zugrundeliegenden Erbgangs von großer Bedeutung. So werden zwar alle etwaigen Nachkommen des Patienten die *DNAH5*-Variante heterozygot von ihm erben, jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit keine weitere *DNAH5*-

Variante von der (nicht verwandten) Partnerin des Patienten erben. Ein sicherer Ausschluss eines Risikos für Nachkommen kann durch eine gezielte Analyse des *DNAH5*-Gens bei der Partnerin erfolgen.

Aufklärung und Einwilligung des Patienten

Diagnostische genetische Untersuchungen können von jedem Arzt/Ärztin nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten gemäß Gendiagnostikgesetz veranlasst werden (s. Anforderungsschein). Eine gesonderte Qualifikation, wie die fachgebundene genetische Beratung, ist nicht notwendig. Eine Überweisung in unsere fachärztliche humangenetische Sprechstunde (oder Videosprechstunde) ist aber natürlich jederzeit möglich.

Präanalytik und Abrechnung

Für eine genetische Diagnostik benötigen wir 2 bis 5 ml EDTA-Blut. Der Transport kann ungekühlt mit der normalen Post in einem gepolsterten Umschlag erfolgen. Auf dem Anforderungsschein sollte die Verdachtsdiagnose zusammen mit den wichtigsten klinischen Informationen notiert werden.



QR-Code zum Anforderungsschein