

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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

Genetische Untersuchungen in der Reproduktionsmedizin

Kleinle S, Koehler U, Gonzalez Fassreiner D

Holinski-Feder E

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2015; 12 (2), 57-64

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

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

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



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

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

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

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Genetische Untersuchungen in der Reproduktionsmedizin

S. Kleinle*, U. Koehler*, D. González Fassrainer, E. Holinski-Feder

Subfertile oder infertile Paare tragen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine zugrunde liegende genetische Veränderung, aus der sich für ihre Nachkommen ein erhöhtes Risiko für eine schwere genetische Erkrankung ergeben kann. Eine humangenetische Beratung ist daher im Falle einer nachgewiesenen Sub- oder Infertilität zu empfehlen. Oft liegen Chromosomenveränderungen vor, so dass eine Chromosomenanalyse jedem Paar mit unerfülltem Kinderwunsch angeboten werden sollte, während eine molekulargenetische Diagnostik je nach Symptomatik nur bei der Frau oder dem Mann sinnvoll sein kann. Zu den molekulargenetisch nachweisbaren Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches zählen bei Frauen Prämutationen im Gen *FMR1* bei Vorliegen einer prämenstruellen Ovarialinsuffizienz (POI) oder Mutationen im Gen *CYP21A2* bei einem polyzystischen Ovarial-Syndrom (PCO-Syndrom) bei der nicht-klassischen Form des Adrenogenitalen Syndroms (AGS); bei Männern ein Verlust eines oder mehrerer Azoospermiefaktoren (AZF) im Falle einer Azoospermie oder Mutationen im Gen *CFTR* bei einer obstruktiven Azoospermie mit kongenitaler Aplasie des Vas deferens (CBAVD). Eine Analyse der AZF-Region ist vor allem vor einer geplanten testikulären Spermatozoen-Extraktion (TESE) zu empfehlen. Im Falle auffälliger genetischer Befunde wird das Risiko für schwere Erkrankungen bei Nachkommen mit dem Paar besprochen. In der Regel kann eine Pränataldiagnostik angeboten werden. In Einzelfällen kann mit dem Paar die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik diskutiert werden.

Schlüsselwörter: männliche und weibliche Infertilität, unerfüllter Kinderwunsch, Azoospermie, Oligozoospermie, kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, CBAVD, polyzystisches Ovarial-Syndrom, PCO-Syndrom, prämenstruelle Ovarialinsuffizienz, POI, Karyotypisierung, Microarray-Analyse, Mutationsanalyse, AGS

Genetic Studies in Assisted Reproductive Technology. Infertile and subfertile couples have a significantly increased risk of a genetic abnormality which may result in an increased risk of severe genetic disorders in their children. Human genetics counseling is therefore recommended in cases of proven sub- or infertility in one or both partners. As chromosome abnormalities are a common cause of infertility, to every couple with fertility problems a chromosome analysis should be offered. Molecular genetic testing is recommended for one or the other partner according to the clinical symptoms. Among the causes of infertility in women are pre-mutations in the gene *FMR1* with premature ovarian failure (POF) or mutations in the gene *CYP21A2* in conjunction with polycystic ovary syndrome (PCO Syndrome) and non-classical congenital adrenal hyperplasia (CAH); in men the loss of one or more azoospermia factors (AZF) in cases of azoospermia or mutations in the gene *CFTR* accompanied by obstructive azoospermia with congenital bilateral absence of the Vas deferens (CBAVD). Analysis of the AZF region is recommended above all prior to a testicular sperm extraction (TESE). Abnormal genetic test results and the risk of severe illness in one's offspring are discussed with each couple; prenatal diagnosis can normally be made available in these cases. The possibility of pre-implantation genetic diagnosis (PGD) can be addressed on an individual basis. **J Reproduktionsmed Endokrinol Online 2015; 12 (2): 57–64.**

Key words: male and female infertility, azoospermia, oligozoospermia, congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD, polycystic ovary syndrome, PCO syndrome, premature ovarian failure, POF, karyotyping, Chromosomal Microarray Analysis, CMA, mutation analysis, AGS

■ Einleitung

Etwa 47.800 Paare sind 2012 in den deutschen reproduktionsmedizinischen Zentren behandelt worden, dabei wurden etwa 80.000 In-vitro-Fertilisations- (IVF-) Zyklen oder IVF-Zyklen mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt [1]. Häufige Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit bei der Frau sind eine Tubenpathologie, eine Endometriose oder ein Polyzystisches Ovar (PCO), beim Mann Auffällige Spermien (Spermienzahl, -morphologie oder -motilität). Infertilität oder Subfertilität betrifft etwa 7–9 % aller Paare. In bis zu 50 % können genetische Ursachen vorliegen [2]. Die Mehrheit der Fälle ist dabei auf einige wenige genetische Veränderungen zurückzuführen, sodass vor einer reproduktionsmedizinischen Maß-

nahme eine genetische Basisdiagnostik empfohlen werden kann, z. B. eine Chromosomenanalyse. Syndromale Ursachen einer Infertilität oder Subfertilität sind ebenfalls in Erwägung zu ziehen, diese können mit zytogenetischen oder molekulargenetischen Methoden untersucht werden.

Molekulargenetisch nachweisbare syndromale Ursachen sind in der Regel auf einige wenige Erkrankungen beschränkt. Bei Frauen kann eine prämenstruelle Ovarialinsuffizienz (POI, OMIM Nr. #311360 [3]) durch Prämutationen im Gen *FMR1* verursacht sein oder ein PCO-Syndrom (OMIM Nr. #184700) durch Mutationen im Gen *CYP21A2*. Bei Männern kann eine Azoospermie (OMIM Nr. #415000) im Falle einer nicht-obstruktiven Azoospermie durch einen Verlust

der Azoospermiefaktoren (AZF) entstehen, eine obstruktive Azoospermie mit kongenitaler Aplasie des Vas deferens (CBAVD, OMIM Nr. #277180) durch Mutationen im Gen *CFTR*. Ein hypogonadotroper Hypogonadismus kann aufgrund eines Kallmann-Syndroms vorliegen. Das Erkennen dieser Ursachen ist für die erfolgreiche Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches und die Geburt eines (soweit möglich) gesunden Kindes essenziell.

Bei zytogenetisch nachweisbaren syndromalen Ursachen einer Infertilität oder Subfertilität liegen meist weitere phänotypische Auffälligkeiten vor, wie zum Beispiel beim Ullrich-Turner-Syndrom oder beim Klinefelter-Syndrom. Diese Patienten stellen aber nur einen kleinen Teil der Ratsuchenden mit ungewollter

*Beide Autoren haben gleichermaßen zum Artikel beigetragen.

Aus dem MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, München

Eingegangen: 31. Juli 2014; akzeptiert nach Revision: 27. Oktober 2014

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Udo Koehler, MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum, D-80335 München, Bayerstraße 3–5; E-Mail: udo.koehler@mgz-muenchen.de

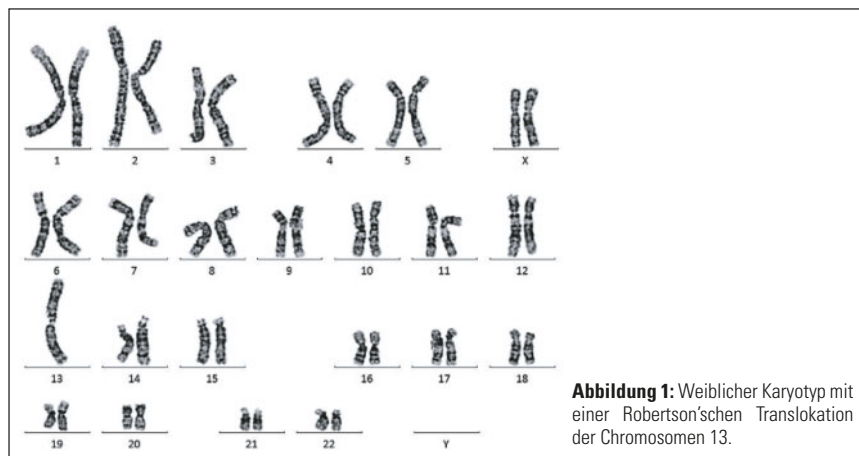


Abbildung 1: Weiblicher Karyotyp mit einer Robertson'schen Translokation der Chromosomen 13.

Kinderlosigkeit dar. Bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom kann ein hypergonadotroper Hypogonadismus vorliegen, beim molekulargenetisch nachweisbaren Kallmann-Syndrom ein hypogonadotroper Hypogonadismus. Beide Syndrome sind durch zusätzliche Symptome voneinander abgegrenzt.

Nicht-syndromale zytogenetisch nachweisbare Ursachen einer Infertilität oder Subfertilität sind in erster Linie balancierte Chromosomenveränderungen und Robertson'sche Translokationen. Oft aber wird an zytogenetische Chromosomenuntersuchungen erst nach mehreren erfolglosen IVF-Behandlungszyklen oder bei habituellen Aborten gedacht. Aufgrund der Häufigkeit von Chromosomenveränderungen sollten jedoch vor jeder reproduktionsmedizinischen Maßnahme eine humangenetische Beratung und eine Karyotypisierung vorgeschaltet sein. Eine Chromosomenveränderung kann nicht nur Ursache einer Subfertilität sein, sondern ist bei der Kinderwunschbehandlung und dem Erfolg einer IVF/ICSI-Therapie von Bedeutung.

■ Humangenetische Beratung

Die humangenetische Beratung hat das Ziel, medizinisch-genetische Fakten zu erkennen, zu verstehen und Entscheidungsalternativen zu bedenken, um tragfähige Entscheidungen treffen zu können. Die Diagnostik der möglichen genetischen Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches, – seien sie Chromosomenveränderungen oder DNA-Mutationen – erfordert eine sorgfältige Berücksichtigung der klinischen Befunde und der Familienanamnese. Dabei werden Informationen einbezogen, die Aus-

kunft über gehäufte Fehlgeburten beim Paar oder bei nahen Verwandten geben, und die Hinweise z. B. auf eine strukturelle Chromosomenveränderung enthalten können. Diese Paare tragen ein erhöhtes Risiko für Nachkommen mit einer unbalancierten Chromosomenaberration. Eine Chromosomenanalyse sollte jedem Paar mit unerfülltem Kinderwunsch angeboten werden, während eine molekulargenetische Diagnostik je nach Symptomatik nur bei der Frau oder dem Mann sinnvoll sein kann. Darüber hinaus bezieht sich die genetische Beratung nicht nur auf die Infertilitätsproblematik. Während der Erhebung der Familienanamnese können von den Ratsuchenden Erkrankungen erwähnt werden, die keine direkte Korrelation zur Konzeptionsunfähigkeit oder zu den aufgetretenen Aborten haben. Sie weisen auf wichtige erbliche familiäre Erkrankungen hin, die bei den Nachkommen auftreten und zu lebensbedrohlichen Situationen führen können wie beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. Ein weiterer Punkt kann sich aus der Herkunft des Paares ergeben. Ein Beispiel hierfür ist die β -Thalassämie, die nicht unbedingt zu Aborten oder Infertilität führt. Wenn sich ein Kinderwunschpaar aus dem Mittelmeerraum vorstellt, sollte es auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für eine β -Thalassämie bei ihren Nachkommen hingewiesen werden. Die Ratsuchenden können jeweils heterozygoter Träger einer Mutation im Gen *HBB* sein, ohne dies zu wissen. Sie haben dadurch ein 25%iges Risiko für ein an einer β -Thalassämie erkranktes Kind. Um diese Situation abzuklären, kann bei einem Partner zuerst eine Hb-Elektrophorese und ggf. eine Mutationsuntersuchung durchgeführt werden.

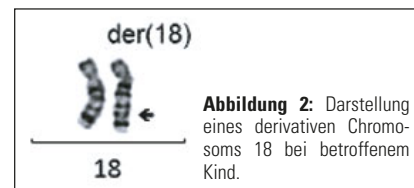


Abbildung 2: Darstellung eines derivativen Chromosoms 18 bei betroffenem Kind.

Paaren mit einem Risiko für eine genetische Erkrankung bei ihren Nachkommen kann eine Pränataldiagnostik angeboten werden. In Einzelfällen kann mit dem Paar die Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik (PID) diskutiert werden. Das Ziel der Reproduktionsmaßnahmen sollte nicht nur eine erfolgreich eingetretene Schwangerschaft, sondern auch die Geburt eines (soweit möglich) gesunden Kindes sein.

■ Zytogenetische Chromosomenuntersuchungen

Chromosomenveränderungen können eine Ursache einer primären Sterilität oder wiederholter Fehlgeburten sein. Dazu zählen numerische Abweichungen (Aneuploidien) der Zahl der Geschlechtschromosomen beim Mann und der Frau, einschließlich Mosaikkonstellationen. Dies bedeutet, dass neben einer veränderten Zell-Linie auch eine chromosomal normale Zell-Linie vorliegt.

Ein Ullrich-Turner-Syndrom (Karyotyp 45,X) mit einer Häufigkeit von etwa 1:2500 geborener Mädchen führt in den meisten Fällen zu einer primären Sterilität. Chromosomale Mosaik (z. B. 45,X/46,XX) sind meist mit Subfertilität assoziiert [4]. Neben der numerischen Veränderung des kompletten X-Chromosoms können auch strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms vorliegen, z. B. ein Isochromosom bestehend aus zwei kurzen oder langen Chromosomenarmen. Des Weiteren können Verluste (Deletionen) kleinerer Bereiche des X-Chromosoms vorliegen.

Beim männlichen Geschlecht ist das Klinefelter-Syndrom (Karyotyp 47,XXY, Häufigkeit etwa 1:500) die häufigste zytogenetisch nachweisbare Ursache einer Infertilität [4]. Daneben können bei Männern mit Oligo- oder Azoospermie strukturelle Veränderungen des Y-Chromosoms vorliegen. Nur in seltenen Fällen erstreckt sich die Strukturaberration über größere Bereiche des Y-Chromosoms. Eine Deletion eines oder mehrerer Azoospermiefaktoren (AZF) im langen Arm

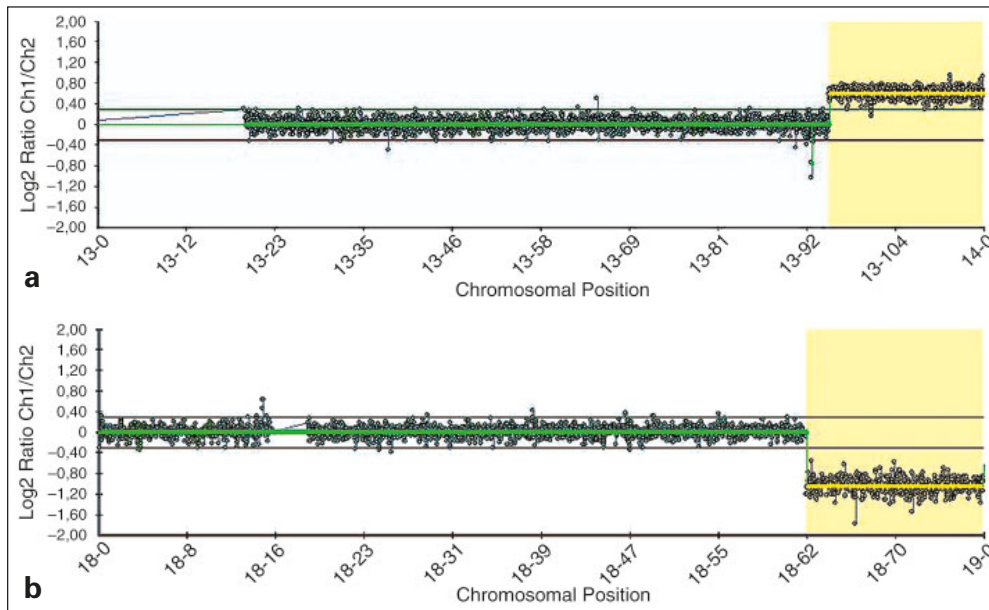


Abbildung 3: Array-CGH-Untersuchung bei betroffenem Kind. **(a):** Array-CGH-Profil des Chromosoms 13 mit partieller Trisomie 13; **(b):** Array-CGH-Profil des Chromosoms 18 mit partieller Monosomie 18.

des Y-Chromosoms kann nur molekular-genetisch nachgewiesen werden.

Andere, zytogenetisch nachweisbare Ursachen von Fertilitätsstörungen sind reziproke Translokationen und Inversionen aller Chromosomen sowie Robertson'sche Translokationen der akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22. Die Häufigkeit Robertson'scher Translokationen beträgt etwa 1,6 %, wobei Translokationen der Chromosomen 13 und 14 (1:1000) und der Chromosomen 14 und 21 (1:5000) am häufigsten sind [4]. 20 % der Männer mit einer Robertson'schen Translokation der Chromosomen 13 und 14 sind infertil [4]. Im Falle einer Robertson'schen Translokation zwischen zwei gleichen Chromosomen, zum Beispiel zwischen zwei Chromosomen 13 (Abb. 1), besteht eine nahezu 100%ige Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaft mit entweder einer Monosomie 13 oder einer Trisomie 13.

Reziproke Translokationen sind der Austausch von chromosomalen Segmenten unterschiedlicher Größe und können jedes Chromosom betreffen. Träger solcher reziproken Translokationen sind in der Regel bis auf eine mögliche Subfertilität gesund, da der Austausch der Chromosomensegmente meist nicht zum Verlust oder Zugewinn von chromosomalen Bereichen führt (balancierte Chromosomenveränderung). Reziproke Translokationen können in der überwiegenden Mehrheit der Fälle im Rahmen einer konventionellen Chromosomenanalyse festgestellt werden. Manchmal sind die

translozierten Chromosomensegmente aber sehr klein, sodass die Translokation nur mit zusätzlichen gezielten molekular-zytogenetischen Untersuchungen (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, FISH) nachgewiesen werden kann. Der Nachweis submikroskopischer unbalancierter Chromosomenveränderungen erfolgt mit einer hochauflösenden molekularen Karyotypisierung (Array-CGH- oder Microarray-Untersuchung).

An drei Fallbeispielen soll die Bedeutung einer konventionellen und molekularen Karyotypisierung vor einer geplanten Schwangerschaft oder einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme dargestellt werden.

Fallbeispiel 1

Bei einem 10-jährigen Mädchen wurde eine konventionelle Chromosomenanalyse aufgrund einer schweren Entwicklungsretardierung mit Fehlbildungen durchgeführt. Diese Untersuchung ergab das Vorliegen eines strukturell veränderten Chromosoms 18 (Abb. 2). Anhand der lichtmikroskopischen Analyse konnte die zugrunde liegende Chromosomenaberration nicht näher charakterisiert werden. Erst eine hochauflösende molekulare Karyotypisierung (Abb. 3) wies eine partielle Monosomie des langen Arms von Chromosom 18 und gleichzeitig eine partielle Trisomie des langen Arms von Chromosom 13 nach. Blutproben der Eltern lagen zu diesem Zeitpunkt für eine Chromosomenuntersuchung nicht vor. Vier Jahre später wurde der ebenfalls schwer betroffene 2-jährige Bruder

des Mädchens untersucht. Eine konventionelle und molekulare Karyotypisierung ergab die gleiche unbalancierte Chromosomenveränderung, die schon bei der Schwester nachgewiesen wurde. Daraufhin wurde erneut die Notwendigkeit einer Chromosomenanalyse der Eltern betont. Schließlich ergab diese Untersuchung eine balancierte reziproke Translokation der Chromosomen 13 und 18 beim Vater der beiden Kinder. Für weitere Schwangerschaften kann eine Pränataldiagnostik oder eine Präimplantationsdiagnostik angeboten werden.

Dieser Fall zeigt, dass eine zytogenetische Untersuchung der Eltern zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen sollte, wenn bei einem Kind eine krankheitsverursachende Chromosomenveränderung nachgewiesen wurde.

Fallbeispiel 2

Im Rahmen der genetischen Untersuchung eines Fehlgeburts ergab eine Array-CGH-Untersuchung eine partielle Trisomie des langen Arms von Chromosom 6 und eine partielle Monosomie des langen Arms von Chromosom 8, die mit einer unbalancierten Translokation zwischen den Chromosomen 6 und 8 vereinbar ist (Abb. 4). Das Paar, das sich wegen wiederholter Fehlgeburten in reproduktionsmedizinischer Behandlung befand, stellte sich daraufhin zur humangenetischen Beratung vor. Eine Chromosomenuntersuchung ergab das Vorliegen einer reziproken Translokation zwischen den Chromosomen 6 und 8 bei der Frau (Abb. 5). Dieser Fall

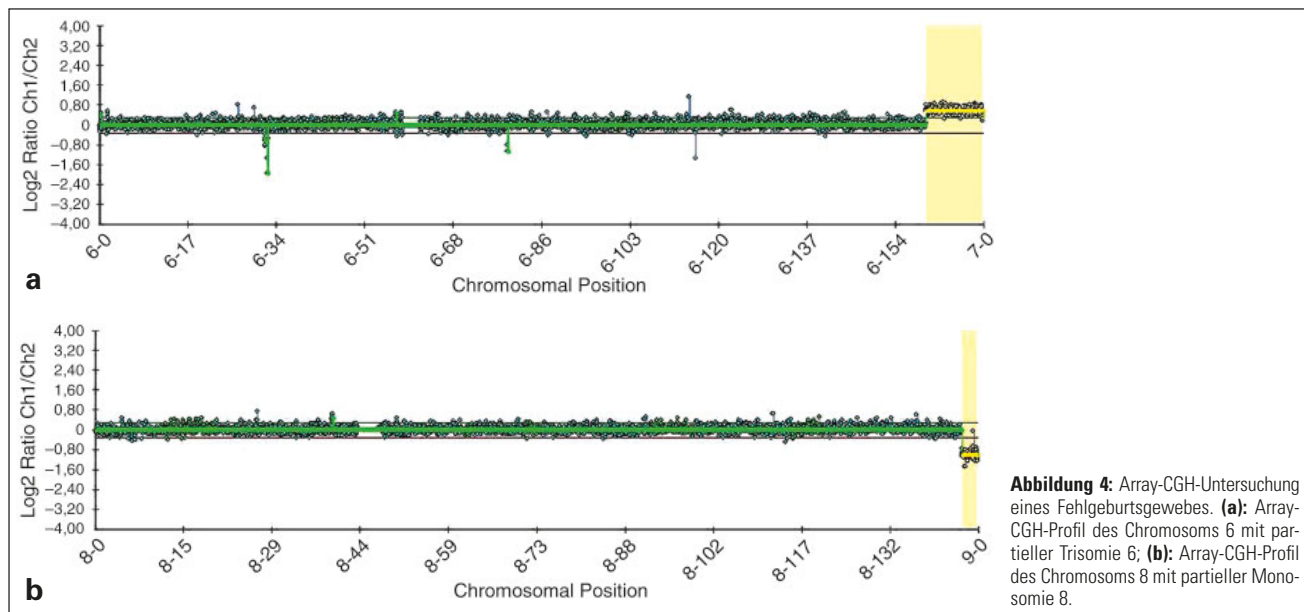


Abbildung 4: Array-CGH-Untersuchung eines Fehlgeburtsgewebes. **(a):** Array-CGH-Profil des Chromosoms 6 mit partieller Trisomie 6; **(b):** Array-CGH-Profil des Chromosoms 8 mit partieller Monosomie 8.

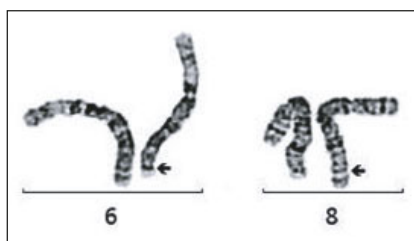


Abbildung 5: Darstellung einer balancierten Translokation der Chromosomen 6 und 8 bei der Ratsuchenden.

veranschaulicht die Notwendigkeit der zytogenetischen Untersuchung von Fehlgeburtsgewebe zur Aufklärung chromosomaler Aberrationen mit familienberaterischen Konsequenzen. Dabei ist eine konventionelle Karyotypisierung in den meisten Fällen zielführend, zumal Triploidien und balancierte Chromosomen-

veränderungen mit einer Array-CGH-Untersuchung nicht dargestellt werden können.

Fallbeispiel 3

Das dritte Fallbeispiel zeigt, dass nur eine ausführliche humangenetische Beratung mit Empfehlung einer geeigneten Untersuchungsmethode zielführend ist, um in Familien eine korrekte Diagnose mit Feststellung des Wiederholungsrisikos bei weiterem Kinderwunsch zu stellen. Bei einer bestehenden Schwangerschaft der Ratsuchenden wurde eine Array-CGH-Untersuchung bei ihrem 14-jährigen mental retardierten und fazial dysmorphen Bruder durchgeführt. Diese Untersuchung ergab eine kleine Deletion im langen Arm des X-Chromo-

soms (Xq24), die ein Gen (*UBE2A*, OMIM *312180) für ein X-chromosomales Retardierungssyndrom beinhaltet (MRXSN, OMIM #300860) [5]. Daraufhin wurde eine Array-CGH-Untersuchung der Ratsuchenden sowie der Mutter des Patienten durchgeführt. Beide Frauen stellten sich als Anlageträgerinnen dieser X-chromosomalen Deletion heraus. Der Schwangeren konnte eine Pränataldiagnostik angeboten werden, die beim männlichen Feten die Deletion Xq24 ebenfalls nachwies (Abb. 6).

Molekulargenetische Untersuchungen

Kallmann-Syndrom/primärer hypogonadotropher Hypogonadismus

Der primäre oder isolierte hypogonadotrophe Hypogonadismus („isolated GnRH deficiency“, IGD, OMIM #308700) ist eine endokrinologische Störung aufgrund eines Mangels des Gonadotropin-releasing-Hormons (GnRH). Er kann beim Mann oder der Frau auftreten und mit einer Normosmie, Anosmie oder Hyposmie (mit Hypoplasie oder Aplasie des Bulbus olfactorius) einhergehen. Die Diagnose erfolgt in der Regel zur Zeit der Pubertät, kann aber auch im Falle einer inkompletten Pubertät bis ins Erwachsenenalter unerkannt bleiben und erst im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung diagnostiziert werden. Die Prävalenz wird bei Männern auf 1:8000 und bei Frauen auf 1:40.000 geschätzt. Der IGD kann mit einer X-chromosomal-rezessiven, autosomal-dominanten (teilweise

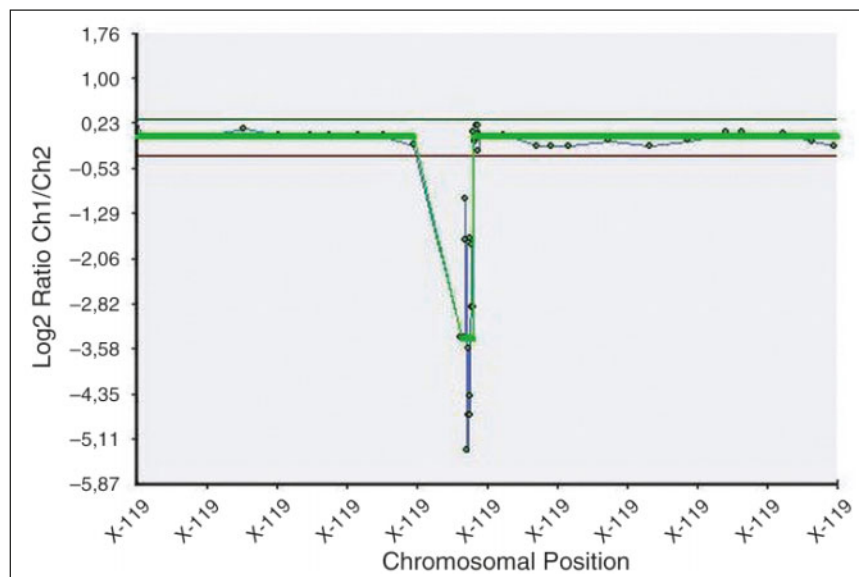


Abbildung 6: Array-CGH-Profil einer intragenischen Deletion des Gens *UBE2A* (Chromosom Xq24).

mit unvollständiger Penetranz) und seltener einer autosomal-rezessiven Vererbung einhergehen. Darüber hinaus finden sich oft sporadische Fälle. Eine Besonderheit ist, dass auch digene und oligogene Vererbungsmuster beschrieben sind. Bisher wurden Mutationen in einer Reihe ursächlich beteiligter Gene wie *KAL1*, *FGFR1* oder *CHD7* identifiziert [6].

Männliche Infertilität

AZF-Deletionen bei nicht-obstruktiver Azoospermie oder Oligozoospermie

Bei etwa 15 % der Patienten mit einer Azoospermie und etwa 5 % der Patienten mit einer Oligozoospermie liegen Deletionen in der sogenannten Azoospermie-Faktor-Region (AZF, OMIM #415000) [7] vor, sodass bei diesen Patienten neben einer Chromosomenanalyse ein Deletionsscreening der AZF-Region mit molekulargenetischen Methoden durchgeführt werden sollte. Aus dem Ergebnis dieser Untersuchung ergeben sich verschiedene therapeutische Konsequenzen für das weitere Vorgehen bei der Kinderwunschbehandlung (s. u.).

Die relativ große Häufigkeit von Deletionen auf dem Y-Chromosom liegt in der genomischen Architektur des Y-Chromosoms begründet. Es besteht aus zwei zum X-Chromosom homologen Regionen, den sogenannten „pseudoautosomalen Regionen“ PAR1 und PAR2 sowie der „Male-Specific-Region“ MSY. Die physikalische Karte dieser MSY ist seit 2003 verfügbar [8] und hat viel zum Verständnis zur Entstehung von Deletionen beigetragen. Die MSY besteht aus sich wiederholenden genomischen Sequenzen, die sich in den einzelnen Kopien nur minimal voneinander unterscheiden. Die Ursprünge der Y-Chromosom-Struktur lassen sich auf drei Klassen von Sequenzen zurückführen:

1. Sogenannte X-Transposon-Sequenzen, die vom X-Chromosom stammen und einen hohen Anteil zum X-Chromosom identischer Bereiche aufweisen.
2. X-degenerative Sequenzen, wobei es sich um veränderte Einzelgenkopien oder Pseudogen-Varianten von X-chromosomalen Genen handelt.
3. „Amplikonische“ Sequenzen. Diese zeigen eine Sequenzidentität von > 99,9 % und sind in einer sehr hohen Anzahl von Palindromen organisiert. Diese hohe Anzahl von Palindromen führt zu einer hohen Genkonversions-

rate auf dem Y-Chromosom. Bei Genkonversionen zwischen duplizierten nahezu identischen Sequenzen bleibt in den meisten Fällen die Sequenzinformation erhalten. Es kann aber auch zu Verlust von genetischem Material kommen. Die besondere Architektur des Y-Chromosoms liefert somit die Basis für Deletionen in der MSY.

Ursprünglich wurden drei diskrete Typen von Deletionen beschrieben: AZFa, AZFb und AZFc [9]. Mit der besseren Kartierung der Palindrome in der MSY wird inzwischen ein neues Modell verwendet, das die Rekombinationsmöglichkeiten und die daraus entstehenden Deletionen verdeutlicht (siehe dazu Fig. 2 in: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.2047-2927.2013.00173.x>). Sie ist zum biologischen Verständnis hilfreich.

In der Praxis wird die alte Nomenklatur aber in der Regel beibehalten, da die korrekte Bezeichnung keine klinische Relevanz hat. Eine Neuerung stellt die sogenannte „gr/gr-Deletion“ dar. Es handelt sich um eine partielle AZFc-Deletion, deren klinische Relevanz derzeit stark debattiert wird. Die Pathogenität dieser Deletion scheint von weiteren genetischen Konstellationen in der MSY abhängig zu sein, die derzeit noch nicht verstanden werden. So kann die gr/gr-Deletion zurzeit nur als Risikofaktor für eine gestörte Spermatogenese beurteilt werden.

Die komplette AZFc-Deletion ist mit ca. 80 % die häufigste Deletion, die bei Männern mit schwerer Oligo- oder Azoospermie nachgewiesen wird. Während bei Deletionen, die die Regionen AZFa oder AZFb betreffen, die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Testicular Sperm Extraction (TESE) praktisch null ist, liegt sie bei einer AZFc-Deletion bei ca. 50 %. Die verwendete Technik einer TESE scheint hier die Erfolgsrate stark zu beeinflussen [10]. So konnte mit Micro-TESE bei AZFc-Deletionsträgern eine Erfolgsrate von 70–80 % erreicht werden [11]. Eine AZF-Diagnostik sollte gemäß den Leitlinien der American und European Academy of Andrology Patienten mit einer Azoospermie oder einer schweren Oligozoospermie und einer Spermienkonzentration < 2 × 10⁶/ml angeboten werden [12]. Bei der Beratung des Paares sollte be-

dacht werden, dass AZFc-Deletionsträger die Deletion an alle ihre Söhne weitergeben.

CFTR-Diagnostik bei Verdacht auf obstruktive Azoospermie, Oligozoospermie oder kongenitaler Aplasie des Vas deferens (CBAVD)

Studien zur männlichen Infertilität aufgrund von Mutationen in Einzelgenen sind ein ständig wachsendes Feld. Die bekannteste Erkrankung ist die kongenitale Aplasie des Vas deferens (CBAVD, OMIM #277180), eine Abortivform der Zystischen Fibrose (CF), die auf Mutationen im Gen *CFTR* (OMIM *602421) beruht. Bei mehr als 90 % der Patienten mit einer obstruktiven Azoospermie werden Mutationen im diesem Gen gefunden [13].

Bei einer genetischen Analyse muss berücksichtigt werden, dass CBAVD-Patienten ein von der klassischen CF abweichendes Mutationsspektrum aufweisen, sodass bei einer Analyse der häufigen mit einer klassischen CF assoziierten Mutationen oft nur eine pathogene Mutation detektiert wird [14]. Mit einer umfassenden Analyse des *CFTR*-Gens, die neben den häufigen populationspezifischen Mutationen die gesamte kodierende Region einschließlich Exon-Intron-Übergänge sowie Deletionen und Duplikationen einzelner Exons enthält, konnten bei 82 % der CBAVD-Patienten zwei, bei 12 % eine und bei etwa 6 % keine pathogene *CFTR*-Mutation nachgewiesen werden [15, 16]. Werden zwei Mutationen detektiert, so liegt meist eine milde, mit einer Abortivform der CF assoziierte Mutation neben einer schweren, dem klassischen CF-Spektrum zugeordneten Mutation vor. Bei einer CF-Heterozygotenhäufigkeit von 1/20 bis 1/25 in der europäischen Bevölkerung sollte in diesem Fall die Partnerin auf eine mögliche CF-Anlageträgerschaft untersucht werden, um gegebenenfalls das Risiko für gemeinsame Kinder mit einer klassischen Zystischen Fibrose zu erkennen.

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Bei Männern mit einer unerklärten abnormalen Spermatogenese kann eine 17-OHP-Bestimmung/ACTH-Stimulationstest in Erwägung gezogen werden, um ein unerkanntes nicht-klassisches AGS (s. auch Abschnitt Weibliche Infertilität – Adrenogenitales Syndrom) zu er-

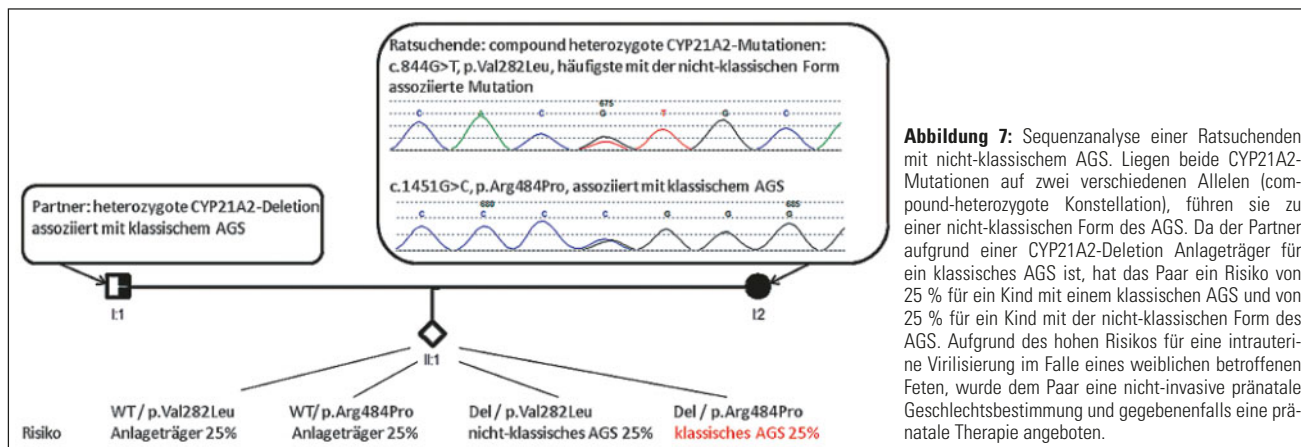


Abbildung 7: Sequenzanalyse einer Ratsuchenden mit nicht-klassischem AGS. Liegen beide CYP21A2-Mutationen auf zwei verschiedenen Allelen (compound-heterozygote Konstellation), führen sie zu einer nicht-klassischen Form des AGS. Da der Partner aufgrund einer CYP21A2-Deletion Anlageträger für ein klassisches AGS ist, hat das Paar ein Risiko von 25 % für ein Kind mit einem klassischen AGS und von 25 % für ein Kind mit der nicht-klassischen Form des AGS. Aufgrund des hohen Risikos für eine intrauterine Virilisierung im Falle eines weiblichen betroffenen Feten, wurde dem Paar eine nicht-invasive pränatale Geschlechtsbestimmung und gegebenenfalls eine pränatale Therapie angeboten.

kennen. Mit einer Behandlung mit Glukokortikoiden kann in diesen Fällen eine normale Spermatogenese erreicht werden [17, 18].

Weibliche Infertilität

Faktor-V- und Prothrombin-Mutationen

In Europa sind 3–8 % der Bevölkerung heterozygote Anlageträger für die Faktor-V-Leiden-Mutation 1691G > A, Arg506Gln (OMIM #227400, c.1601G > A, p.Arg534Glu). Neben einem erhöhten Thromboserisiko in der Schwangerschaft bei Heterozygoten wurde ein mögliches erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Früh- und Spätaborte, Präeklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung und vorzeitige Plazentaablösung (OMIM #614389) in zahlreichen Studien untersucht [19]. Ähnliches gilt für die etwas seltenere Prothrombin-Mutation 20210G > A (OMIM #614390, c.*97G > A), die in Europa eine Heterozygotenhäufigkeit von 1,7–3 % aufweist. Sie wurde ebenfalls in einer Vielzahl von Studien zu möglichen Schwangerschaftskomplikationen mit unterschiedlichem Ergebnis untersucht [20].

Beide Mutationen sind vermutlich nur zwei von vielen Faktoren, die zu Schwangerschaftskomplikationen beitragen. Für beide Mutationen wird eine Risikoerhöhung für Aborte jeweils um das 2- bis 3-Fache genannt. Trotz dieser relativen Risikoerhöhung gilt das absolute Risiko aber als gering, die große Mehrheit der heterozygoten Frauen hat einen normalen Schwangerschaftsverlauf. So wird aufgrund der uneinheitlichen Datenlage in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe eine Testung auf die Mutationen-Faktor-V-Leiden und Prothrombin bei habituellen Aborten ohne familiäre Risiko-

konstellation nicht mehr empfohlen (http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-050k_S1_Spontanabort_Diagnostik_Therapie_2014-05.pdf).

Adrenogenitales Syndrom (AGS) – Polyzystisches Ovarial-Syndrom (PCO)

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine der häufigsten vererbten Stoffwechselerkrankungen, bei der in > 95 % der Fälle Mutationen im Gen *CYP21A2* (OMIM #613815) vorliegen. Die Häufigkeit einer Anlageträgerschaft für ein klassisches AGS liegt bei etwa 1:50, für die nicht-klassische Form bei etwa 1:10. Die klassische Form wird deutschlandweit im Neugeborenen-Screening erfasst, während die Patienten mit einer nicht-klassischen Form, die eine Restaktivität des Enzyms 21-Hydroxylase aufweisen, in der Regel unerkannt bleiben. Bei Patienten mit einer klassischen Form mit Salzverlust liegt ein Verlust der Enzymaktivität vor und dies führt bei Neugeborenen in den ersten Lebenswochen zu einer lebensbedrohlichen Salzverlustkrise. Aufgrund der exzessiven adrenalen Androgenproduktion zeigen betroffene Mädchen bereits intrauterin eine Virilisierung (Vermännlichung) des äußeren Genitales. Patienten mit einem klassischen AGS tragen in der Regel auf beiden Allelen Nullmutationen. Liegt noch eine geringe Restaktivität des Enzyms auf einem Allel vor, so wird die einfach virilisierende klassische Form ohne Salzverlust beobachtet. Patientinnen mit der nicht-klassischen Form zeigen eine Hyperandrogenämie und ein metabolisches Syndrom/Polyzystisches Ovarial-Syndrom (OMIM #184700). Eine Infertilität wird bei etwa 30 % der 30–39-jährigen Patientinnen beobachtet [21]. Eine Glukokortikoid-Therapie bei Patientin-

nen mit nicht-klassischem AGS wird von den derzeitigen Leitlinien [22] nicht empfohlen, ist aber im Rahmen einer Fertilitätsbehandlung zu empfehlen. Patientinnen zeigen unter Glukokortikoid-Therapie eine deutlich niedrigere Fehlgeburtsrate [23]. Kinderwunschpatientinnen mit einem nicht-klassischen AGS werden im Allgemeinen im Rahmen der vorangehenden hormonellen Abklärungen nach einem ACTH-Stimulationstest (Adrenokortikotropes Hormon) erkannt. Eine genetische Untersuchung sollte bei auffälligem ACTH-Test erfolgen. Dabei tragen die Patientinnen im Sinne einer autosomal rezessiven Erkrankung auf beiden Allelen eine Mutation, wobei mindestens ein Allel eine höhere Restaktivität der 21-Hydroxylase (milde Mutation) aufweist. Der Phänotyp des AGS wird durch das mildere Allel bestimmt. Aufgrund der hohen Heterozygotenfrequenz sollte gegebenenfalls der Partner auf CYP21A2-Mutationen abgeklärt werden, um das Risiko des Paares für ein Kind mit einem klassischen AGS zu bestimmen.

Fallbeispiel: Eine Kinderwunschpraxis überwies eine junge Frau mit einem auffälligen ACTH-Test zur humangenetischen Beratung. Die molekulargenetische Analyse des Gens *CYP21A2* ergab zwei pathogene Mutationen: eine schwere Mutation und eine milde Mutation, die in compound-heterozygoter Form vereinbar mit einem nicht-klassischen AGS sind (Abb. 7). Nachdem der Befund mit der Ratsuchenden und ihrem Partner besprochen worden war, wurde der Partner auf eine mögliche AGS-Anlageträgerschaft untersucht. Bei ihm wurde ebenfalls eine schwere CYP21A2-Mutation nachgewiesen, sodass das Paar ein Risiko von 25 % für ein Kind mit ei-

Tabelle 1: Auswahl von Genen, in denen Mutationen beschrieben wurden, die zu einer prämaturnen Ovarialinsuffizienz führen können: Blepharophimosis-Ptoxis-Epicanthus-inversus-Syndrom (BPES, OMIM #110100); Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS, OMIM #603490). Mod. nach [25].

Gen	Funktion	Kommentare
<i>SF1</i>	Adrenale und gonadale Differenzierung	Adrenale Insuffizienz möglich, Kandidatengen für Endometriose
<i>WT1</i>	Nieren- und Gonadendifferenzierung	Nephropathie typisch
<i>BMP15</i>	Proliferation der Granulosazellen, Hemmung der FSHR-Expression	
<i>GDF9</i>	Interaktionspartner von BMP15	
<i>FOXL2</i>	Hemmung der SOX9- und AMH-Expression in weiblichen Gonaden	Mit BPES typischerweise assoziiert
<i>WNT4</i>	Follikulogenese	Mutationen bei einem Subtyp von MRKHS mit Hyperandrogenämie, Kandidatengen für Endometriose
<i>FIGLA</i>	Follikelreifung	
<i>NOBOX</i>	Entwicklung der Primordialfollikel	
<i>FMR1</i>	Bedeutung für die Ovarialfunktion unklar	POI-Risiko bei Prämutationen
<i>FSHR</i>	Follikelstimulation	
<i>STAR</i>	Steroidhormonbiosynthese	Kongenitale adrenale Insuffizienz, Kandidatengen für Endometriose
<i>CYP19A1</i>	Aromatase	Kandidatengen für Endometriose

nem klassischen AGS trägt und, im Falle eines betroffenen weiblichen Feten, dieser ein hohes Risiko für eine intrauterine Virilisierung aufweist.

Paaren mit einem Risiko für ein Kind mit klassischem AGS kann eine nicht-invasive pränatale Geschlechtsbestimmung, eine pränatale Therapie und eine pränatale Diagnostik angeboten werden. Eine pränatale Therapie mit Dexamethason, die spätestens ab der 8. Schwangerschaftswoche begonnen werden muss, kann die Virilisierung effektiv verhindern. Diese Therapie wird nur dann bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt, wenn das ungeborene Kind ein Mädchen ist und nachgewiesenermaßen an einem klassischen AGS erkrankt ist. Bei betroffenen Jungen ist diese Therapie nicht nötig, hier ist erst ab der Geburt eine Therapie erforderlich. Die vorgeburtliche Geschlechtsbestimmung an freier fetaler DNA aus dem Blut der Mutter stellt eine nicht-invasive Methode zur Entscheidungsfindung für eine pränatale Therapie bzw. für eine invasive vorgeburtliche Diagnostik dar.

Neben dem AGS als adrenale Form eines PCO-Syndroms beobachtet man nicht-adrenale Formen eines PCO-Syndroms. Diese stellen eine komplexe endokrine Erkrankung dar, von der etwa 7 % der Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind [2]. Obwohl familiäre Häufungen klar auf eine genetische Komponente hindeuten, konnte bis jetzt kein spezifisches Gen identifiziert werden. Die nicht-adrenale Form des PCO-Syndroms gilt als multifaktorielle Er-

krankung. Es werden komplexe Erbgänge mit multiplen Genloci sowie epigenetische und Umweltfaktoren vermutet.

Eine Endometriose betrifft ca. 5–10 % der Frauen und gilt weiterhin als eine polygene, multifaktorielle Erkrankung. Frauen mit einem betroffenen Verwandten 1. Grades haben ein 5-bis 8-fach erhöhtes Risiko für diese Erkrankung. In genomweiten Assoziationsstudien konnte ein Kandidatengen (*WNT4*) identifiziert werden, das eine Schlüsselrolle bei der embryonalen Zellproliferation spielt [24].

Prämaturne Ovarialinsuffizienz – *FMR1*-Prämutation

Die prämaturne Ovarialinsuffizienz (POI, „premature ovarian failure“, POF, OMIM #311360) bezeichnet den ungewöhnlich frühen Eintritt der Menopause vor dem 40. Lebensjahr. Eine POI kann isoliert, aber auch als Teil eines komplexen Phänotyps auftreten (syndromale Form). In den vergangenen Jahren wurde eine Vielzahl von Genen mit nicht-syndromaler POI (Tab. 1) assoziiert [25]. Mutationen in einem dieser Gene erfassen dabei jeweils nur einen geringen Anteil der POI-Patientinnen. Die häufigste Ursache ist eine Verlängerung eines Triplet-Repeats im Gen *FMR1* (OMIM *309550), die bei 10–15 % der Frauen mit einer POI nachgewiesen wird. Der Anteil variiert und liegt bei sporadischen Fällen bei 3–4 %, bei familiären POI-Fällen bei 14–21 % [2, 24]. Das Gen *FMR1* liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms in der Bande Xq27.3. Bei dem in Exon 1 liegenden CGG-Repeat kann es zu krankheits-

verursachenden Verlängerungen kommen. Es werden Normalallele, Prämutations- und Vollmutationsallele unterschieden. Ein einmal in den Prämutationsbereich verlängerter CGG-Triplett-Repeat kann sich vor allem bei der Vererbung über die weibliche Keimbahn in den Vollmutationsbereich verlängern. Prämutationen bedeuten eine Risikoerhöhung für *FMR1*-assoziierte-Erkrankungen wie eine prämaturne Ovarialinsuffizienz oder einem Fragilen-X-assoziierten-Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS, OMIM #300623). Neben diesem Risiko ist bei einer Frau mit einer *FMR1*-Prämutation vor allem auf das Risiko für ein Kind mit einem Fragilen-X-Syndrom (OMIM #300624) zu achten.

Neben den hier beschriebenen häufigen genetischen Ursachen einer Sub- oder Infertilität gibt es eine Reihe seltener genetischer Syndrome, die mit einer Sub- oder Infertilität beim Mann oder der Frau einhergehen und ein hohes Risiko für eine schwerere genetische Erkrankung bei den Nachkommen bedeuten.

■ Ausblick Epigenetik

In letzter Zeit wurden auffällige DNA-Methylierungsmuster, sogenannte Epi-mutationen, im Zusammenhang mit Subfertilität bei Männern beschrieben [26–28]. Genomweite Methylierungsanalysen konnten dabei Zusammenhänge zwischen Qualitätsparametern der Spermien und einer auffälligen Methylierung aufzeigen, sodass derzeit ein systemischer Methylierungsdefekt als Beitrag zu einer Sub- oder Infertilität diskutiert wird.

■ Relevanz für die Praxis

Unerfüllter Kinderwunsch und Fertilitätsstörungen können ihre Ursache in chromosomalen Veränderungen haben, die oft unentdeckt bleiben. Eine zytogenetische Basisdiagnostik (Chromosomenanalyse) sollte daher jedem Paar angeboten werden, um chromosomale Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches oder vermehrter Fehlgeburten abzuklären. Bei einer Azoo- oder Oligozoospermie sollte eine molekulargenetische Diagnostik der AZF-Faktoren oder des *CFTR*-Gens durchgeführt werden. Bei Frauen können Mutationen in einzelnen Genen ursächlich für ein PCO-Syndrom (*CYP21A2*) oder eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (*FMRI*) sein. Mutationen in diesen Genen können zudem zu Erkrankungen bei den Nachkommen führen (Adrenogenitales Syndrom, Zystische Fibrose, Fragiles-X-Syndrom). Eine interdisziplinäre Kooperation reproduktionsmedizinischer und humangenetischer Einrichtungen bietet dem Kinderwunschpaar die bestmögliche Betreuung zur Erfüllung ihres Kinderwunsches.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Deutsches IVF-Register (D-I-R). <http://www.deutsches-ivf-register.de>
2. Zorilla M, Yatsenko A. The genetics of infertility: current status of the field. *Curr Genet Med Rep* 2013; 1: 247–60.
3. OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. <http://www.omim.org>
4. Sermon K, Viville S (eds). Textbook of Human Reproductive Genetics. Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2014.
5. Czeschik JC, Bauer P, Buiting K, Dufke C, Guillén-Navarro E, et al. X-linked intellectual disability type Nascimento is a clinically distinct, probably underdiagnosed entity. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 146.
6. Buck C, Balasubramanian R, Crowley W. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency. Synonyms: Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism, Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *GeneReviews*® [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334/>
7. Reijo R, Lee TY, Salo P, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 1995; 10: 383–93.
8. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, Hillier L, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003; 423: 825–37.
9. Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, Henegariu O, Hirschmann P, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 933–43.
10. Lo Giacco D, Chianese C, Sanchez-Curbelo J, Bassas L, Ruiz P, et al. Clinical relevance of Y-linked CNV screening in male infertility: new insights based on the 8-year experience of a diagnostic genetic laboratory. *Eur J Hum Genet* 2014; 22: 754–61.
11. Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, Palermo GD, Rosenwaks Z, et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions. *Hum Reprod* 2003; 18: 1660–5.
12. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology* 2014; 2: 5–19.
13. Grangeia A, Sa R, Carvalho F, et al. Molecular characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in congenital absence of the vas deferens. *Genet Med* 2007; 9: 163–72.
14. Dörk T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wieczorek D, Böhm I, et al. Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet* 1997; 100: 365–77.
15. Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, et al. Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 2000; 16: 143–56.
16. Ratbi I, Legendre M, Niel F, Martin J, Soufir JC, Izard V, et al. Detection of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene rearrangements enriches the mutation spectrum in congenital bilateral absence of the vas deferens and impacts on genetic counselling. *Hum Reprod* 2007; 22: 1285–91.
17. Nicopoulou JD, Ramsay JW, Cassar J. From zero to one hundred million in six months: the treatment of azoospermia in congenital adrenal hyperplasia. *Arch Androl* 2003; 49: 257–63.
18. New MI. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205–14.
19. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia. Synonyms: Factor V Leiden Mutation, Hereditary Resistance to Activated Protein C. *GeneReviews*® [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1368/>
20. Kujovich JL. Prothrombin-Related Thrombophilia. Synonyms: F2-Related Thrombophilia, Factor II-Related Thrombophilia, Prothrombin G20210A Thrombophilia, Prothrombin 20210G > A Thrombophilia, Prothrombin Thrombophilia. *GeneReviews*® [Internet]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1148/>
21. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Frizzetti F, et al. 21-Hydroxylase-deficient nonclassical adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1468–74.
22. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
23. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Gilmard IL, Tardy V, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1182–90.
24. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 370: 138–48.
25. Ledig S, Wieacker P. Genetische Ursachen der prämatüreren Ovarialinsuffizienz und Ovarialdysgenese. *Med Genetik* 2011; 23: 237–43.
26. Hammoud SS, Nix DA, Hammoud AO, Gibson M, Cairns BR, Carrell DT. Genome-wide analysis identifies changes in histone retention and epigenetic modifications at developmental and imprinted gene loci in the sperm of infertile men. *Hum Reprod* 2011; 26: 2558–69.
27. Kläver R, Tüttelmann F, Bleiziffer A, Haaf T, Kliesch S, Gromoll J. DNA methylation in spermatozoa as a prospective marker in andrology. *Andrology* 2013; 1: 731–40.
28. Schütte B, El Hajj N, Kuhtz J, Nanda I, Gromoll J, et al. Broad DNA methylation changes of spermatogenesis, inflammation and immune response-related genes in a subgroup of sperm samples for assisted reproduction. *Andrology* 2013; 1: 822–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



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



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)