

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

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

**Stellungnahme der
Arbeitsgemeinschaft
Reproduktionsgenetik der Deutschen
Gesellschaft für
Reproduktionsmedizin: Empfehlung
zur genetischen Diagnostik bei
Kinderwunschpaaren**

Ludwig M, Gromoll J, Hehr U
Wieacker P

Journal für Reproduktionsmedizin

und Endokrinologie 2004; 1 (3)

190-193

Offizielles Organ

- des Dachverbands Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR),
- der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM),
- der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (OEGRM),
- der Schweizerischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (SGRM),
- der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA),
- des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ),
- der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF),
- der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM),
- der Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (SRBM/DGE)

Homepage:

**[www.kup.at/
reproduktionsmedizin](http://www.kup.at/reproduktionsmedizin)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH

Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

www.kup.at/reproduktionsmedizin

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin: Empfehlung zur genetischen Diagnostik bei Kinderwunschpaaren

M. Ludwig, J. Gromoll, U. Hehr, P. Wieacker

Genetisch bedingte Ursachen männlicher Infertilität wie Chromosomenstörungen, AZF-Deletionen oder Mutationen im CFTR-Gen können für Nachkommen von Bedeutung sein. Empfehlungen zur Abklärung dieser Risiken werden vorgeschlagen.

Schlüsselwörter: Infertilität, Chromosomenaberrationen, AZF, CFTR

Recommendations for Genetic Diagnostics in Infertile Couples. Genetic causes of male infertility as chromosome aberrations, AZF deletions or CFTR mutations can be relevant for offsprings. Diagnostic guidelines for evaluation of such risks are proposed. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1 (3): 190–3.**

Key words: infertility, chromosome aberrations, AZF, CFTR

Männliche Fertilitätsstörungen können genetische Ursachen haben, die für Nachkommen bedeutsam sein können. Man kann unterscheiden zwischen der Subfertilität – also einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit – sowie der Sterilität bzw. Infertilität – also dem Unvermögen, eine Schwangerschaft herbeizuführen. Im folgenden werden – wie in der Literatur üblich – auch in diesen Empfehlungen die Begriffe „Sterilität“ und „Infertilität“ synonym verwendet.

Diese Empfehlungen beschäftigen sich explizit nicht mit Paaren, die aufgrund eines habituellen Abortgeschehens vorstellig werden. Ferner gehen die Autoren dieser Empfehlungen davon aus, daß prinzipiell die Form der Kinderwunschbehandlung hinsichtlich der abzuklärenden genetischen Auffälligkeiten irrelevant ist.

Schätzungsweise sind bei ca. 30 % aller infertilen Männer genetische Ursachen anzunehmen, wobei derzeit nur ein Teil ätiologisch geklärt werden kann. Im Vordergrund stehen dabei Chromosomenanomalien, ferner Mikrodeletionen in den AZF-Loci des Y-Chromosoms sowie Mutationen im Gen für die zystische Fibrose.

In diesen Empfehlungen wird eingegangen auf:

1. Chromosomenanomalien
2. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms in der Region Yq11.21-23 (Azoospermiefaktoren, AZF)
3. Mutationen im Gen für die cystische Fibrose (CFTR)
4. Syndromale Ursachen der Infertilität

Chromosomenanalyse

Wissenschaftlicher Hintergrund

Bereits seit langem ist bekannt, daß eine männliche Subfertilität oder Sterilität mit Chromosomenanomalien assoziiert sein kann. Die Frequenz liegt ungefähr um den Faktor 10–15 höher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [1–3]. Dieses Risiko gilt insbesondere für Männer mit Azoospermie sowie mit höhergradiger Oligozoospermie. Die Grenze hinsichtlich der Oligozoospermie, bei der noch mit einer Erhöhung der Häufigkeit für Chromosomenstörungen zu rechnen ist, ist schwer zu

ziehen. So fanden Autoren in einer Arbeit bei Männern mit weniger als 1 Millionen motiler Spermien/ml eine Prävalenz von 9/113 (7,96 %) [4]. Ältere Arbeiten beschreiben bei einer Grenze von < 20 Millionen Spermien/ml eine Prävalenz von 1,7–3,5 %, bei < 10 Millionen Spermien/ml von ca. 6,5 % (Tab. 1).

Somit ist auch bei einer Oligozoospermie jedweder Ausprägung mit einer erhöhten Rate an Chromosomenaberrationen zu rechnen. In verschiedenen Untersuchungen konnte ferner gezeigt werden, daß auch bei Frauen, die aufgrund einer männlich bedingten Sterilität in die Kinderwunschsprechstunde kommen, die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenanomalie erhöht ist (Tab. 2). Die Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenaberration beträgt dabei je nach Studie zwischen 3,28 und 9,79 % [9–12]. Dieses Phänomen ist bisher nicht endgültig geklärt. Es verhält sich möglicherweise so, daß die Chromosomenanomalie der Frau zu einer leicht herabgesetzten Fertilität führt, die wiederum in Kombination mit dem auffälligen SpermioGRAMMBefund in einer Sterilität resultiert, die das Paar dann in die Kinderwunschsprechstunde führt. Wissenschaftlich belegbare Daten für diese Theorie liegen nicht vor. Unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache ist es aber definitiv so, daß mit einer erhöhten Rate an chromosomalen Auffälligkeiten bei Frauen im Rahmen der ICSI zu rechnen ist.

Empfehlungen vor dem wissenschaftlichen Hintergrund

Es wird aufgrund der oben genannten Ausführungen bei Paaren, die aufgrund einer männlich bedingten Sterilität

Tabelle 1: Prävalenz von Chromosomenanomalien bei Männern mit eingeschränktem SpermioGRAMM. Daten nach van Assche et al. (1996) [3].

Literatur	n	Spermienzahl (in Mio./ml)	Auffälligkeiten
Hendry et al. (1976)	108	< 20	2 (1,9 %)
Micic et al. (1984) [5]	464	< 20	8 (1,7 %)
Retief et al. (1984) [6]	390	< 10	24 (6,2 %)
Bourrouillou et al. (1985) [7]	569	< 10	39 (6,9 %)
Matsuda et al. (1989) [8]	170	< 20	6 (3,5 %)

Eingegangen: 31. 07. 2004; akzeptiert: 03. 08. 2004.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter F. Wieacker, Otto-von-Guericke-Universität, Institut für Humangenetik, Leipziger Straße 44, D-39120 Magdeburg; E-Mail: peter.wieacker@medizin.uni-magdeburg.de

vorstellig werden, empfohlen, eine Chromosomenanalyse bei **beiden** Partnern durchzuführen.

Vor der Diagnostik sollte eine genetische Beratung erfolgen, bei der die Bedeutung der Diagnostik und die Konsequenz einer Chromosomenstörung erläutert werden sollten.

Konsequenzen eines positiven Befundes für die genetische Beratung

Im Falle eines auffälligen Befundes bei Mann oder Frau ist eine erneute genetische Beratung angezeigt, bei der die im vorliegenden Fall bestehende Wahrscheinlichkeit für Chromosomenstörungen bei Nachkommen abgeschätzt werden sollte. Auf die eventuelle Bedeutung des erhobenen Befundes für Verwandte der betroffenen Person sollte hingewiesen werden. Die Möglichkeiten der Pränataldiagnostik von Chromosomenaberrationen sollten erläutert werden. Schließlich ist auf die eventuell erhöhte Wahrscheinlichkeit von Fehlgeburten hinzuweisen.

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Tatsache, daß Deletionen des Y-Chromosoms eine Sterilität verursachen können, ist nicht neu [13]. Mitte der 1990er Jahre wurde dann jedoch gezeigt, daß durchaus auch Mikrodeletionen, die nur durch eine Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) erfaßbar sind, ein hochgradiges OAT-Syndrom oder eine Azoospermie zur Folge haben können [14].

Zwischenzeitlich sind zahlreiche Arbeiten erschienen, die die Prävalenz bestimmter Deletionen in den sogenannten Azoospermiefaktoren (AZF) ermitteln konnten. Deletionen in den Azoospermiefaktoren kommen bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie in 15–20 %, bei Männern mit schwerer Oligozoospermie zwischen 7 und 10 % vor [15]. Bei nicht-selektierten Patienten mit Infertilität beträgt die Inzidenz von AZF-Deletionen 0,6–1 % [2].

Die Region Yq11.21-23 kann in drei Regionen (AZFa, AZFb und AZFc) eingeteilt werden. Von den Fällen mit

Mikrodeletionen betreffen ca. 60 % AZFc, 16 % AZFb, 5 % AZFa, während bei den restlichen Patienten mehrere Regionen deletiert sind. Diese Prävalenzen sind in Tabelle 3 und Tabelle 4 zusammengefaßt.

Am häufigsten sind die AZFc-Deletionen, die immer zu einer Subfertilität führen. Prognostisch relevant scheinen vor allem Deletionen im Bereich des AZFa zu sein. Eine solche Deletion ist häufiger mit einem kompletten Fehlen jeglicher Spermatogeneseaktivität vergesellschaftet, so daß eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) eher erfolglos bleiben wird [17].

In der Beratung sollte darauf hingewiesen werden, daß ein Sohn eines Mannes mit einer AZF-Deletion, mit hoher Wahrscheinlichkeit, ebenso wie sein Vater, im weiteren Leben eine Infertilität oder Subfertilität entwickeln wird. Dabei ist allerdings eine mögliche variable Expressivität zu berücksichtigen [18].

Empfehlungen vor dem wissenschaftlichen Hintergrund

Eine Abklärung der AZF-Mikrodeletionen im Falle einer Azoospermie sowie einer ausgeprägten Oligozoospermie (< 5 Millionen Spermien/ml) ist eine sinnvolle Ergänzung der genetischen Diagnostik. Ferner sei an dieser Stelle auf die Empfehlungen der European Academy of Andrology verwiesen (<http://www.uni-leipzig.de/~eaa/html/guidelines.html>).

Konsequenzen eines positiven Befundes für die genetische Beratung

Wird eine Mikrodeletion nachgewiesen, so wird ein Sohn eine ebensolche Mikrodeletion mit den entsprechenden Folgen (Subfertilität, Sterilität) erben. Findet sich keine Mikrodeletion, so ist eine genetische Ursache der männlichen Subfertilität **nicht** ausgeschlossen. Andere Mutationen der Azoospermiefaktoren, Mosaiken sowie andere genetische Ursachen, wie z. B. Chromosomenaberrationen oder andere monogene Defekte, sind möglich. Bei einer AZFa-Mikrodeletion wird man nahezu ausschließlich eine Azoospermie finden. Bei einer AZFb-Mikrodeletion ist die Chance für das Auffinden von Spermien sehr gering. Im Falle einer AZFc-Mikrodeletion schließ-

Tabelle 2: Daten zu den zu erwartenden Chromosomenanomalien bei Partnerinnen im Falle einer geplanten ICSI-Therapie.

Literatur	Veränderungen		
	Mann	Frau	
		autosomal strukturell	Numerisch (inkl. Gonosomen)
Meschede et al. (1998) [9]	9/432 (2,1 %)	5/436 (1,15 %)	19/436 (4,36 %)
Scholtes et al. (1998) [10]	50/1116 (4,48 %)	27/1164 (2,32 %)	87/1164 (7,47 %)
Van der Ven et al. (1998) [11]	10/305 (3,28 %)	9/305 (2,95 %)	1/305 (0,33 %)
Gekas et al. (2001) [12]	134/2196 (6,1 %)	21/1012 (2,08 %)	28/1012 (2,77 %)

Tabelle 3: Prävalenz von AZF-Deletionen in einem Kollektiv von infertilen Männern [16].

	n	%
AZFa	13/265	4,9
AZFb	42/265	15,8
AZFc	158/265	59,6
AZFa + b	4/265	1,5
AZF b + c	22/265	8,3
AZF a + b + c	10/265	3,8
Außerhalb von AZF	16/265	6,0

Tabelle 4: Prävalenz von AZF-Deletionen nach den publizierten Daten 1992–2000 [16].

Population	Prävalenz	Population	Prävalenz
Gesamt (401/4868)	8,2 %	Idiopathische Azoospermie (36/199)	18,0 %
„Infertile“ Patienten (34/450)	7,5 %	Idiopathische Azoospermie ≤ 5 Mio./ml (14/213)	6,6 %
Oligozoospermie (4/138)	2,9 %	Gesamt-Azoospermie (137/1243)	11,0 %
Idiopathische Oligozoospermie (18/155)	11,6 %	Gesamt-Azoospermie ≤ 5 Mio./ml (156/1491)	10,5 %
Idiopathisch < 5 Mio./ml (5/35)	14,3 %	Idiopathische schwere Hypospermatogenese (21/85)	24,7 %
Idiopathisch > 5 Mio./ml (3/416)	0,7 %	Idiopathisches Sertoli-cell-only-Syndrom (19/55)	34,5 %
Gesamt-Oligozoospermie (30/744)	4,0 %	ICSI-Patienten (32/850)	3,8 %
Azoospermie (20/275)	7,3 %	Fertile Männer (12/2663)	0,4 %
Non-obstruktive Azoospermie (81/769)	10,5 %	Verwandte von Männern mit AZF-Deletion (7/136)	5,1 %

lich findet sich ein sehr variabler Phänotyp von einer Azoo- bis zu einer Oligozoospermie. Es kann allein aufgrund einer bestimmten Mikrodeletion und einer Hypergonadotropinämie nicht von einer TESE abgeraten werden.

Mutationen im CFTR-Gen

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die zystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung, die durch Mutationen im CFTR-Gen bedingt ist. Die Überträgerwahrscheinlichkeit in der deutschen Allgemeinbevölkerung beträgt 1:20 bis 25. Mehr als 95 % aller männlichen CF-Patienten weisen eine Infertilität auf, die auf Fehlbildungen der Abkömmlinge der Wolff'schen Gänge zurückzuführen ist. Dabei tritt meistens eine kongenitale bilaterale Aplasie der Vasa deferentia (CBAVD) auf.

Bei 1–2 % aller infertilen Männer liegt eine isolierte CBAVD vor. Bei CBAVD-Patienten findet man in ca. 73,5 % der Fälle zwei mutierte CFTR-Allele und in ca. 10,4 % der Fälle ein mutiertes Allel [19]. Dabei unterscheidet sich das Mutationsspektrum teilweise von demjenigen von CF-Patienten. Die häufigsten Mutationen bei CBAVD sind $\Delta F508$, das 5T-Allel und R117H. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die Zahl der TG-Repeats in der Nachbarschaft eines 5T-Allels Einfluß auf die Ausprägung des Phänotyps haben [20]. Auch bei Patienten mit kongenitaler unilateraler Aplasie des Vas deferens (CUAVD) sind CFTR-Mutationen beschrieben worden [19]. Bei 30 % dieser Patienten besteht eine ausgeprägte Oligozoospermie. Bei ca. 20 % der Patienten mit CBAVD ohne CFTR-Mutationen bestehen Fehlbildungen der Nieren. Diese klinische Entität kann ebenfalls vererbt werden.

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Häufigkeit von CFTR-Mutationen bei Patienten mit Oligozoospermie ohne klinischen Hinweis auf CAVD sind nicht einheitlich. Van der Ven et al. (1996) haben bei 14 von 80 Patienten mit verminderter Spermienqualität (17,5 %) mindestens eine CFTR-Mutation nachgewiesen [21]. Jakubiczka et al. (1999) konnten bei 13 von 197 Männern (6,6 %) mit idiopathischer Infertilität eine Heterozygotie für CFTR-Mutationen feststellen, wobei das 5T-Allel dabei nicht berücksichtigt wurde [22]. Cruger et al. (2003) fanden bei Patienten mit < 1 Mio Spermien/ml eine leicht erhöhte Heterozygotierate [23]. Dagegen wurde z. B. in den Studien von Boucher et al. (1999), Tuerlings et al. (1998) und Ravnik-Glavac et al. (2001) keine erhöhte Heterozygotierate für CFTR-Mutationen bei nicht-obstruktiver Azoospermie oder OAT-Syndrom festgestellt [24–26].

Empfehlungen vor dem wissenschaftlichen Hintergrund

Bei jedem infertilen Mann mit Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie (< 1 Mio. Spermien/ml) sollte zunächst klinisch gezielt nach einer Aplasie der Vasa deferentia gesucht werden. Ferner ist eine Nierensonographie empfehlenswert. Im Falle einer CBAVD oder CUAVD sollte eine detaillierte molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens erfolgen. Im Falle einer ausgeprägten Oligozoospermie erscheint eine leicht erhöhte Heterozygotierate für CFTR-Mutationen derzeit nicht ausgeschlossen.

Konsequenzen eines positiven Befundes für die genetische Beratung

Wenn beim Mann eine CFTR-Mutation festgestellt wird, sollte der Partnerin im Rahmen einer genetischen Bera-

tung eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens angeboten werden. Im Falle eines 5T-Allels ist für die Beratung die Bestimmung der TG-Repeats sinnvoll [20].

Abklärung von syndromalen Ursachen der Sterilität

Nach einer Studie von Meschede et al. [27] lag die Prävalenz einer übergeordneten genetischen Erkrankung bei infertilen Männern in der Größenordnung von 1,9 % (vs. 0,9 % in der Kontrollgruppe). Wenn auch syndromale Ursachen der Sterilität eher selten anzutreffen sind, sollten bei jedem Paar vor Inanspruchnahme assistierter reproduktionsmedizinischer Maßnahmen eine sorgfältige Familienanamnese und gegebenenfalls klinische Untersuchungen erfolgen, um eine eventuelle übergeordnete Erkrankung zu diagnostizieren. Mehr als 70 solcher Syndrome sind bekannt, die autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt werden können. In einem solchen Fall können weiterführende genetische Tests indiziert sein.

Literatur:

1. De Braekeleer M, Dao T-N. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6: 245–50.
2. Pauer H-U, Engel W. Die Bedeutung chromosomaler Anomalien bei der männlichen Infertilität. *Gynäkologe* 2000; 33: 88–93.
3. Van Assche E, Bonduelle M, Tournaye H et al. Cytogenetics in infertile men. *Hum Reprod* 1996; 11(Suppl 4): 1–24.
4. Dohle GR, Halley DJ, van Hemel JO et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. *Hum Reprod* 2002; 17: 13–6.
5. Micic M, Micic S, Diklic V. Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet* 1984; 25: 33–6.
6. Retief AE, Van Zyl JA, Menkveld R, Fox MF, Kotze GM, Brusnicki J. Chromosome studies in 496 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1984; 66: 162–4.
7. Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985; 71: 366–7.
8. Matsuda T, Nonomura M, Okada K, Hayashi K, Yoshida O. Cytogenetic survey of subfertile males in Japan. *Urol.Int* 1989; 44: 194–7.
9. Meschede D, Lemcke B, Exeler JR et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection—prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance. *Hum Reprod* 1998; 13: 576–82.
10. Scholtes MC, Behrend C, Dietzel-Dahmen J et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998; 70: 933–7.
11. Van der Ven K, Peschka B, Montag M, Lange R, Schwanitz G, van der Ven HH. Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 48–54.
12. Gekas J, Thepot F, Turleau C et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001; 16: 82–90.
13. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976; 34: 119–24.
14. 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. *Nature Genetics* 1995; 10: 383–93.
15. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 1997; 67: 542–7.
16. Foresta C, Moro E, Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001; 22: 226–39.
17. Brandell RA, Mielnik A, Liotta D et al. AZFb deletions predict the absence of spermatozoa with testicular sperm extraction: preliminary report of a prognostic genetic test. *Hum Reprod* 1998; 13: 2812–5.
18. Kuhnert B, Gromoll J, Kostova E et al. Case report: natural transmission of an AZFc Y-chromosomal microdeletion from father to his sons. *Hum Reprod* 2004; 19: 886–8.
19. Stuhmann M, Dork T. CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 2000; 32: 71–83.

20. Groman JD, Hefferon TW, Casals T et al. Variation in a repeat sequence determines whether a common variant of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene is pathogenic or benign. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 176–9.
21. Van der Ven K, Messer L, Van der Ven H, Jeyendran RS, Ober C. Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality. *Hum Reprod* 1996; 11: 513–7.
22. Jakubiczka S, Bettecken T, Stumm M et al. Frequency of CFTR gene mutations in males participating in an ICSI programme. *Hum Reprod* 1999; 14: 1833–4.
23. Cruger DG, Agerholm I, Byriel L, Fedder J, Bruun-Petersen G. Genetic analysis of males from intracytoplasmic sperm injection couples. *Clin Genet* 2003; 64: 198–203.
24. Boucher D, Creveaux I, Grizard G, Jimenez C, Hermabessiere J, Dastugue B. Screening for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in men included in an intracytoplasmic sperm injection programme. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 587–93.
25. Ravnik-Glavac M, Svetina N, Zorn B, Peterlin B, Glavac D. Involvement of CFTR gene alterations in obstructive and nonobstructive infertility in men. *Genet Test* 2001; 5: 243–7.
26. Tuerlings JH, Mol B, Kremer JA et al. Mutation frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator is not increased in oligozoospermic male candidates for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1998; 69: 899–903.
27. Meschede D, Lemcke B, Behre HM, De Geyter C, Nieschlag E, Horst J. Non-reproductive heritable disorders in infertile couples and their first degree relatives. *Hum Reprod* 2000; 15: 1609–12.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2005)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

