

# Androgeninsensitivität

Die männliche Geschlechtsdifferenzierung erfordert die Interaktion regulatorischer Gene, zellulärer und hormoneller Signale. In der 1. Phase der Geschlechtsentwicklung sind die Gonadenanlagen zunächst bipotent und sowohl Wolff- als auch Müller-Gänge sind vorhanden. In Anwesenheit eines Y-Chromosoms differenzieren die bipotenten Gonaden unter der Wirkung von *SRY* und weiteren Genen zu Hoden. Die Sertoli-Zellen bilden das Anti-Müller-Hormon (AMH), das die Regression der Müller-Gänge bewirkt, die sich sonst zu Uterus, Tuben und oberem Anteil der Vagina entwickeln. Die Leydig-Zellen produzieren Testosteron, das die Differenzierung der Wolff-Gänge zu Nebenhoden, Samensträngen, Samenbläschen und einem Teil der Prostata steuert. Testosteron wird auch zu Dihydrotestosteron umgewandelt, das die Differenzierung des äußeren Genitales hervorruft und die Entwicklung der Prostata stimuliert. Da Androgene ihre Wirkung nur dann entfalten können, wenn sie an einen funktionsfähigen Rezeptor binden, rufen Mutationen des Androgenrezeptor-Gens (*AR*) in chromosomal und gonadal männlichen Personen unterschiedliche Formen der Androgeninsensitivität (AI) hervor.

## Molekulare Grundlagen

Androgene werden hauptsächlich in den Hoden und Nebennieren produziert. Das Hauptandrogen, das in den Hoden gebildet wird, ist Testosteron. Im Plasma wird Testosteron hauptsächlich an 2 Proteinen, dem Sexhormon bindenden Protein (SHBG) und dem Albumin, gebunden und gelangt somit an die Zielorgane. Dort erfolgt die Dissoziation dieses Hormon-Protein-Komplexes, sodass Testos-

teron von den Zellen aufgenommen werden kann. Je nach Zelltyp kann Testosteron bereits dort seine Wirkung entfalten oder durch die Wirkung der 5 $\alpha$ -Reduktase zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt werden. Ferner kann Testosteron durch die Aromatase zu Estradiol konvertiert werden. Damit Androgene ihre Wirkung an Zielorganen entfalten können, brauchen sie einen Rezeptor, den Androgenrezeptor (AR). Testosteron und DHT binden an denselben Rezeptor, wobei die Affinität von DHT zum AR stärker als diejenige von Testosteron ist. Durch die Bindung des Androgens wird der Rezeptor aktiviert, wobei nach Abspaltung von Hitzeschockproteinen und Dimerisierung des Ligand-Rezeptor-Komplexes die DNA-Bindungsdomäne in der Lage versetzt wird, an HRE („hormone responsive elements“) von Zielgenen zu binden. Diese HRE stellen spezifische DNA-Sequenzen dar, die stromaufwärts von Promotoren entsprechender Gene als „Enhancer“ oder „Silencer“ wirken.

Das AR-Gen ist in Xq12 lokalisiert [1] und wurde anschließend kloniert [2]. Es besteht aus 8 Exons mit einer kodierenden Sequenz von etwa 2760 bp. Das 1. Exon enthält 3 Repeats: ein polymorphes CAG-Repeat mit 9–36 Wiederholungseinheiten, ein nichtpolymorphes Prolin-Repeat und ein polymorphes GGC-Repeat mit 16–27 Wiederholungseinheiten. Das CAG-Repeat hat eine modulierende Wirkung auf die Transaktivierungsfunktion des Androgenrezeptors: je kürzer das CAG-Repeat ist, umso stärker ist das Transaktivierungsvermögen des Rezeptors [3, 4]. Die Exons B und C kodieren für die beiden Zinkfingerdomänen des Rezeptors. Die 5'-Region von Exon D ist für den Transfer des Rezeptors vom Zytoplasma in den Zellkern verantwortlich. Die 3'-Region

von Exon D sowie die Exons E–H kodieren für die Steroidbindungsdomäne des Rezeptors (▣ **Abb. 1**).

## Vererbung

Die Androgeninsensitivität wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Die Überträgerin einer *AR*-Mutation gibt die mutierte Erbanlage statistisch an die Hälfte der Kinder mit einem XY-Karyotyp weiter, die dann betroffen sind, und die Hälfte der Kinder mit einem XX-Karyotyp weiter, die wiederum zu Überträgerinnen werden. Bei einem sporadischen Fall kann man davon ausgehen, dass es sich in einem Drittel der Fälle um eine Neumutation handelt. In zwei Dritteln der Fälle ist die Mutter Überträgerin.

## Klinik

Nach der Einteilung von Quigley [5] werden 7 AI-Grade unterschieden (▣ **Abb. 2**). Grad 1 ist durch ein männliches äußeres Genitale und Grad 6 und 7 durch ein weibliches äußeres Genitale gekennzeichnet, wobei beim Grad 7 eine vollständig fehlende und beim Grad 6 eine spärliche (infolge einer nur noch sehr schwachen Residualfunktion des *AR*) Axillar- und Pubesbehaarung nach der Pubertät besteht. Die Grade 2–5 beschreiben unterschiedliche intersexuelle Ausprägungen des äußeren Genitales.

## Komplette Androgeninsensitivität (CAI)

Die Häufigkeit der CAI (früher „testikuläre Feminisierung“ genannt) unter Personen mit einem XY-Karyotyp beträgt etwa 1:20.000. Infolge der ungestörten Hodenentwicklung mit Sertoli-Zellen, die AMH

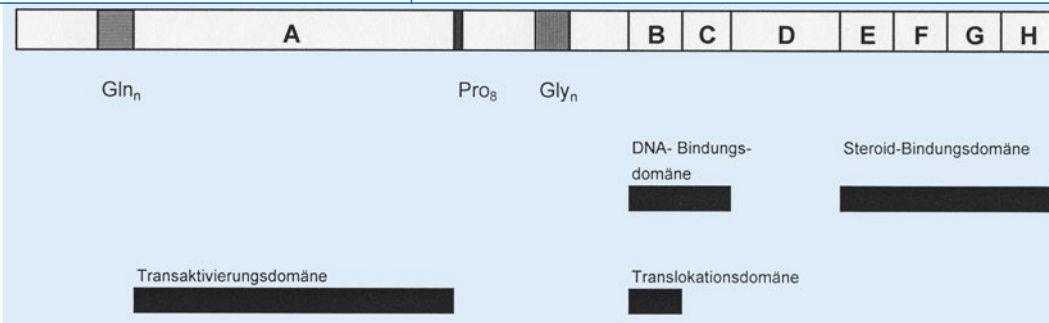


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung des AR-Gens

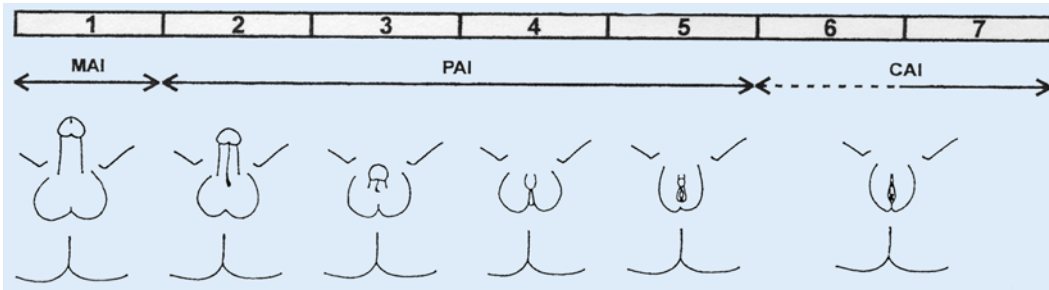


Abb. 2 ◀ Einteilung der Androgeninsensitivität nach Quigley et al. [5]

sezernieren, fehlen Tuben und Uterus, und es besteht eine blind endende Vagina. Allerdings finden sich in etwa einem Drittel der Fälle rudimentäre Müller-Strukturen [6]. Die Leydig-Zellen produzieren Androgene, die infolge des Rezeptordefekts allerdings unwirksam bleiben, sodass Wolff-Strukturen regredieren und ein Maldescensus testis resultiert.

Die Hoden können intraabdominal, im Leistenkanal oder in den Labia majora lokalisiert sein. Nicht selten führt eine operative Leistenbruchsanierung zur Diagnosestellung im Kindesalter, wenn unerwartet Hoden im Leistenkanal festgestellt werden. Das äußere Genitale ist infolge der fehlenden DHT-Wirkung eindeutig weiblich. In der Pubertät sind primäre Amenorrhö, fehlende (Grad 7) oder spärliche (Grad 6) Achsel- und Schambehaarung bei normaler Brustentwicklung die Leitsymptome. Die Brustentwicklung lässt sich durch die ausreichende Östrogenproduktion infolge der Aromatisierung von Testosteron durch die Aromatase und die fehlende Androgenwirkung erklären. Die Körpergröße ist gegenüber weiblichen Geschwistern erhöht, wahrscheinlich infolge eines verspäteten Verschlusses der Epiphysenfugen [7]. Die fehlende Androgenwirkung bewirkt regulatorisch eine LH-Erhöhung, die zur Leydig-Zell-Hyperplasie führt. Die Geschlechtsidentität ist eindeutig weiblich, was aufgrund der völlig fehlenden Androgenwirkung nicht unerwartet ist.

Bei postpubertären Patientinnen sind die Testosteronkonzentrationen im normalen männlichen Bereich und die Estradiolwerte höher als bei normalen Männern. LH ist deutlich erhöht, während FSH nur leicht erhöht oder im Normbereich liegt. Präpubertäre Patientinnen haben generell normale LH- und Testosteronwerte.

Bei CAI wird ein Risiko von ca. 2% für maligne Keimzelltumoren angenommen [8]. Ferner können Sertoli-Zell-Adenome und Leydig-Zell-Adenome auftreten. Die Möglichkeit der Gonadektomie sollte mit den Patientinnen diskutiert werden. Es erscheint gerechtfertigt, für eine Gonadektomie die Pubertät abzuwarten, da das bis jetzt früheste mitgeteilte Alter einer malignen Entartung 14 Jahre ist [9]. Nach einer Entfernung der Gonaden muss eine Östrogensubstitution eingeleitet werden.

### Partielle Androgeninsensitivität (PAI)

Die PAI umfasst ein breites Spektrum, das den Graden 2–5 der Quigley-Einteilung entspricht. Der Grad 5, der der früheren Bezeichnung „incomplete testikuläre Feminisierung“ entspricht, ist durch leichte Klitoromegalie und partielle Synechie der Labien charakterisiert. Ab der Pubertät können die Virilisierungserscheinungen zunehmen. Axillar- und Pubesbehaarung sind vorhanden.

Beim Grad 4 liegen eine stärker ausgeprägte Klitoromegalie, ein Urogenitalsinus und eine Fusion der Labioskrotalfalten vor.

Der Grad 3 ist durch ein eher männlich geprägtes äußeres Genitale mit perineoskrotaler Hypospadie, kleinem Phallus, Kryptorchismus oder inguinal gelegenen Testes und Scrotum bifidum charakterisiert. In der Pubertät entwickelt sich eine Gynäkomastie. Das Reifenstein-Syndrom ist diesem Grad zuzuordnen.

Der Grad 2 ist durch einen männlichen Phänotyp mit nur leichter Androgenisierungsstörung wie isolierter Hypospadie charakterisiert. Bei Patienten mit schwerer isolierter Hypospadie lassen sich Mutationen des AR-Gens in 7% der Fälle nachweisen [10].

Wie bei der CAI ist LH erhöht, während FSH meist im normalen Bereich liegt. Testosteron befindet sich im männlichen Bereich. Das Hodentumorrisiko ist von der Lokalisation der Testes abhängig. Nach Hughes et al. [8] wird bei der nichtskrotalen PAI ein Malignitätsrisiko von etwa 50% genannt, wobei diese Risikoangabe auf einer kleinen Zahl von Patienten beruht. Es wird eine Gonadektomie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung empfohlen. Bei der skrotalen PAI wird ein geringeres Risiko angenommen, wobei eine zuverlässige Quantifizierung derzeit nicht möglich erscheint. Das Brustkrebsrisiko ist ebenfalls erhöht. Bei 3 Patienten mit PAI und Brustkrebs wurde jeweils ei-

ne Missense-Mutation in der DNA-Bindungsdomäne nachgewiesen [11, 12].

Die Therapie der PAI sollte interdisziplinär erfolgen und sich nach den Bedürfnissen der Patienten richten und u. a. das Entartungsrisiko und die chirurgischen Möglichkeiten berücksichtigen.

### Minimale Androgeninsensitivität (MAI)

Die MAI entspricht dem Grad 1 nach Quigley. Abgesehen von einem evtl. vorhandenen Mikropenis ist das äußere Genitale unauffällig männlich. In der Pubertät entsteht typischerweise eine Gynäkomastie. Es besteht eine Infertilität aufgrund einer Azoospermie oder schweren Oligozoospermie. Zur MAI gehört ebenfalls die männliche Infertilität aufgrund von Mutationen im *AR*-Gen, wobei bis jetzt nur bei wenigen infertilen Männern *AR*-Mutationen festgestellt wurden [13]. Aus therapeutischer Sicht ist die Beobachtung von Yong et al. [14] bemerkenswert, wonach bei einem infertilen Mann mit einer Missense-Mutation im *AR*-Gen die Fertilität durch eine Androgentherapie erreicht wurde. Typische Hinweise für eine MAI ist eine erhöhte LH-Konzentration bei normalem oder erhöhtem Testosteronspiegel.

### X-chromosomale spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA)

Die X-chromosomal-rezessive spinobulbäre Muskelatrophie oder Kennedy-Krankheit ist eine spät manifestierende Motoneuron-Erkrankung, die dem Grad 1 der Quigley-Einteilung zugeordnet werden kann. Typisches Manifestationsalter ist die 3. oder 4. Lebensdekade. Charakteristische Symptome sind Muskelschwäche (v. a. im Schultergürtel und in den Beinen), Muskelkrämpfe, Dysarthrie und Dysphagie. Im Lauf der Erkrankung kommen Symptome der Androgenresistenz wie Gynäkomastie und Azoospermie oder Oligozoospermie hinzu. Mehr als 70% der betroffenen Männer haben bereits Kinder, wenn die Krankheit ausbricht.

Dieser Erkrankung liegt eine pathologische Expansion des CAG-Repeats im 1. Exon des *AR*-Gens zugrunde [15]. Die An-

zahl der CAG-Repeats beträgt normalerweise zwischen 9 und 36. Bei der SBMA findet man mindestens 38 Repeats (typischerweise zwischen 38 und 62). Das expandierte CAG-Repeat führt zu einer verlängerten Glutamin-domäne. Die bei dieser Erkrankung beobachtete leichte Androgenresistenz lässt sich dadurch erklären, dass das Transaktivierungspotenzial des Androgenrezeptors abnimmt, je größer diese Domäne ist. Dadurch wird die Expression von Zielgenen des Androgenrezeptors eingeschränkt.

Alle Töchter eines betroffenen Patienten sind obligate Überträgerinnen. Dabei scheint das CAG-Repeat in der männlichen Meiose stärker zu expandieren.

### Diagnostik

Die Sicherung der Diagnose Androgeninsensitivität erfolgt inzwischen typischerweise durch Mutationsnachweis im *AR*-Gen, nachdem ein 46, XY-Karyotyp und eine entsprechende klinische und endokrinologische Konstellation festgestellt wurden. Diese Mutationen können in 4 Gruppen eingeteilt werden [16]:

- Komplette und größere partielle Deletionen werden in ca. 6% der Fälle detektiert.
- Deletionen und Insertionen weniger Nukleotide kommen in etwa 5% der Fälle vor.
- Punktmutationen, die als Missense-, Nonsense- oder Spleißmutationen wirksam sein können, sind am häufigsten. Etwa 85% der Missense-Mutationen sind in der Steroidbindungsdomäne lokalisiert. Die restlichen Mutationen liegen v. a. in der DNA-Bindungsdomäne. Mutationen im Exon 1 scheinen eher selten zu sein. Die Mehrzahl der Mutationen ist familienspezifisch, und insgesamt sind nur wenige rekurrente Mutationen bis jetzt beschrieben worden, sodass zur Diagnostik eine komplette Gensequenzierung angezeigt ist [17].
- Expansion des CAG-Repeats im Exon 1 bei der X-chromosomalen spinobulbären Muskelatrophie.

Komplette Deletionen des *AR*-Gens sind mit einer CAI assoziiert, partielle Deletionen können bei CAI, PAI oder MAI vor-

## Zusammenfassung · Abstract

medgen 2011 · 23:249–253  
DOI 10.1007/s11825-011-0275-y  
© Springer-Verlag 2011

P. Wieacker · S. Ledig  
**Androgeninsensitivität**

### Zusammenfassung

Mutationen des Androgenrezeptorgens sind mit einem Spektrum von Störungen assoziiert, die von der kompletten Androgeninsensitivität mit weiblichem äußerem Genitale über die partielle Androgeninsensitivität mit intersexuellem Genitale bis zur minimalen Androgeninsensitivität mit männlicher Infertilität reichen. Das CAG-Repeat im 1. Exon ist für die Transaktivierung von Zielgenen bedeutsam und moduliert androgenabhängige Prozesse. Eine pathologische Expansion dieses Repeats verursacht die X-chromosomale spinobulbäre Muskelatrophie.

### Schlüsselwörter

Androgenrezeptor · Androgeninsensitivität · Männliche Infertilität · Spinobulbäre Muskelatrophie · Transaktivierung

### Androgen insensitivity

#### Abstract

Mutations of the androgen receptor gene cause a spectrum of androgen insensitivity phenotypes ranging from women with female external genitalia through patients with genital ambiguities to men with male genitalia but infertility. The CAG repeat in the first exon is important for transactivation of target genes of the androgen receptor and is thought to modulate androgen-dependent processes. Expansion of this repeat is the cause of X-linked spinobulbar muscular atrophy.

#### Keywords

Androgen receptor · Androgen insensitivity · Male infertility · Spinobulbar muscular atrophy · Transactivation

kommen. Deletionen und Insertionen weniger Nukleotide verursachen eine CAI, wenn der Leserahmen verschoben wird. Missense-Mutationen können mit einer CAI, PAI oder MAI einhergehen. Dabei kann die gleiche Missense-Mutation interfamiliär und sogar intrafamiliär eine CAI oder PAI zur Folge haben [18].

Androgenbindungsstudien, die aufgrund des Expressionsmusters an genitalen Fibroblasten nach einer Hautbiopsie durchgeführt werden müssen, spielen inzwischen zur Diagnosesicherung eine untergeordnete Rolle. Dabei werden 3 Klassen von pathologischen Befunden unterschieden:

- fehlende Androgenbindung,
- quantitative Verminderung der Androgenbindung und
- qualitative Veränderung (z. B. Thermolabilität).

Die früher als rezeptorpositive Form der Androgenresistenz bezeichnete AI lässt sich inzwischen durch Mutationen in der DNA-Bindungsdomäne erklären, bei denen erwartungsgemäß die Steroidbindung ungestört ist. Aus diesem Grund schließt eine normale Androgenbindung eine AI nicht aus. Androgenbindungsstudien können noch sinnvoll sein, wenn der klinische und endokrinologische Befund für eine AI spricht und durch den Gentest keine Mutation festgestellt werden kann.

Ebenfalls von untergeordneter Bedeutung ist inzwischen der SHBG-Test [19]. Es wird täglich über 3 Tage 0,2 mg/kg Stanozolol verabreicht. SHBG wird vor und jeweils am 5., 6., 7. und 8. Tag gemessen. Normalerweise bewirkt die Gabe des Steroids Stanozolol einen Abfall von SHBG. Wenn die SHBG-Konzentration nicht unter 63% des basalen Wertes sinkt, kann dies als Hinweis für einen Androgenrezeptordefekt gedeutet werden.

### Differenzialdiagnose

Während die CAI nach der Pubertät eine „Blickdiagnose“ (primäre Amenorrhö bei fehlendem Uterus, normale Brustentwicklung und spärliche oder fehlende Sexualbehaarung) ist, kann die PAI differenzialdiagnostisch Schwierigkeiten bereiten. Im Vordergrund steht dabei die perine-

oskrotale Hypospadie mit Pseudovagina aufgrund eines 5 $\alpha$ -Reduktase-2-Mangels.

Weitere Differenzialdiagnosen zur PAI sind bestimmte Defekte von Enzymen der Steroidhormonbiosynthese (z. B. 17 $\alpha$ -Hydroxylase oder 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase), die aufgrund einer verminderten Produktion von Androgenen mit Virilisierungsstörungen bei chromosomal männlichen Patienten einhergehen. Die Testosteronwerte liegen allerdings unterhalb des normalen männlichen Bereichs.

Eine weitere Differenzialdiagnose zur PAI ist der LH-HCG-Rezeptor-Defekt. Inaktivierende Mutationen des LH-HCG-Rezeptors, die autosomal-rezessiv vererbt werden, führen bei männlichem Karyotyp zu einem weiblichen äußeren Genitale oder Virilisierungsstörungen aufgrund einer Leydig-Zell-Aplasie oder -hypoplasie. Die Testosteronwerte sind im Gegensatz zur PAI erniedrigt.

Bei der partiellen XY-Gonadendysgenese oder der gemischten Gonadendysgenese aufgrund eines chromosomalen Mosaiks (z. B. 45, X/46, XY) sind neben dysgenetischem Stromagewebe testikuläre Strukturen noch teilweise vorhanden, die sowohl AMH als auch Testosteron produzieren können. Abhängig von der verbleibenden Androgenproduktion kann eine Virilisierung des Genitales auftreten. Müller-Strukturen oder entsprechende Rudimente sind meistens vorhanden. Die Testosteronwerte sind typischerweise erniedrigt und es besteht ein hypergonadotroper Hypogonadismus.

### Polymorphismus des Androgenrezeptors

Die Länge des CAG-Repeats im 1. Exon des AR-Gens mag für die Spermatogenese von Bedeutung sein. Nach einer Studie von Tut et al. [20] haben Männer mit 28 oder mehr CAG-Wiederholungseinheiten ein 4-faches Risiko für eine Störung der Spermatogenese. Andere Studien konnten diesen Effekt nicht bestätigen [21, 22]. Allerdings kann die Länge des CAG-Repeats eine pharmakogenetische Bedeutung bei einer Androgentherapie haben, insofern Männer mit einem kurzen Repeat besser auf eine Androgentherapie ansprechen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. P. Wieacker**  
Institut für Humangenetik,  
Universitätsklinikum Münster,  
Westfälische Wilhelms-Universität  
Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster  
Wieacker@uni-muenster.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Wieacker P, Griffin JE, Wienker T et al (1987) Linkage analysis with RFLPs in families with androgen resistance syndromes: evidence for close linkage between the androgen receptor locus and the segment DXS1. *Hum Genet* 76:248–252
2. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM et al (1988) Cloning of human androgen receptor complementary DNA and location to the X chromosome. *Science* 240:327–330
3. Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL (1994) The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Res* 22:3181–3188
4. Knoke I, Alléra A, Wieacker P (1999) Significance of the CAG repeat length of the androgen receptor gene (AR) for the transactivation function of a mutant M780I mutant AR. *Hum Genet* 104:257–261
5. Quigley CA, DeBellis A, Marschke KB et al (1995) Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16:271–321
6. Rutgers JL, Scully RE (1991) The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathological study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 10:126–144
7. Han TS, Goswami D, Trikudanathan S et al (2008) Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis. *Eur J Endocrinol* 159:179–185
8. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2:148–162
9. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM (1989) Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 161:530–531
10. Allera A, Herbst MA, Griffin JE et al (1995) Mutations of the androgen receptor coding sequence are infrequent in patients with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2697–2699
11. Wooster R, Mangion J, Eccles R et al (1992) A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat Genet* 2:132–134
12. Lobaccaro JM, Lumbroso S, Belon C et al (1993) Androgen receptor gene mutation in male breast cancer. *Hum Mol Genet* 2:1799–1802
13. Knoke I, Jakubiczka S, Lehnert H, Wieacker P (1999) Mutation of the androgen receptor gene in a patient with severe oligozoospermia. *Andrologia* 31:199–201
14. Yong EL, Ng SC, Roy AC et al (1994) Pregnancy after hormonal correction of severe spermatogenic defect due to a mutation in androgen receptor gene. *Lancet* 344:826–827

15. LaSpada AR, Roling DB, Harding AE et al (1992) Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nat Genet* 2:301–304
16. Wieacker P, Knoke I, Jakubiczka S (1998) Clinical and molecular aspects of androgen receptor defects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 106:446–452
17. Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M (2004) The androgen receptor gene mutations database (ARDB): 2004 update. *Hum Mutat* 23:527–533
18. Rodien P, Mebarki F, Mowszowicz I et al (1996) Different phenotypes in a family with androgen insensitivity caused by the same M780I point mutation in the androgen receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2994–2998
19. Krause A, Sinnecker GH, Hiort O et al (2004) Applicability of the SHBG androgen sensitivity test in the differential diagnosis of 46, XY gonadal dysgenesis, true hermaphroditism, and androgen insensitivity syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:236–240
20. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA et al (1997) Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced transactivation, impaired sperm production and infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3777–3782
21. Pushek EE, Behzadian MA, McDonough PG (1994) The first analysis of exon 1 (the transactivation domain) of the androgen receptor gene in infertile men with oligospermia or azoospermia. *Fertil Steril* 62:1035–1038
22. Dadze S, Wieland C, Jakubiczka S et al (2000) The size of the CAG repeat in exon 1 of the androgen receptor gene shows no significant relationship to impaired spermatogenesis in an infertile Caucasoide sample of German origin. *Mol Hum Reprod* 6:207–214

Hier steht eine Anzeige.