

**Ändert sich die
männliche Fertilität
durch den
Alterungsprozeß?**

Plas E, Berger P

Pernkopf D, Pflüger H

Blickpunkt der Mann 2004; 2 (2)

11-14

Homepage:

www.kup.at/dermann

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

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

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Ändert sich die männliche Fertilität durch den Alterungsprozeß?

E. Plas¹, D. Pernkopf¹, P. Berger², H. Pflüger¹

Die Lebenserwartung hat sich innerhalb der letzten 120 Jahre deutlich verlängert, wobei Frauen durchschnittlich um 4 bis 6 Jahre älter werden als Männer. Bekanntermaßen treten bedeutsame physiologische und pathologische Veränderungen während des Alterungsprozesses auf. Wachsendes Interesse gibt es bezüglich einer möglichen Beeinträchtigung der Fertilität beim alternden Mann, da sich parallel zur Lebenserwartung auch das paternale Alter erhöht. Obwohl morphologische und endokrine Veränderungen beim alternden Hoden nachweisbar sind, ist bisher nicht geklärt, ob dies auch eine Beeinträchtigung der Spermiogenese, Samenzellparameter und -funktion bedingt. Im Alterungsprozeß kommt es zu einer Reduktion der Leydig-Zellzahl, zu einer vermehrten Ablagerung des Alterspigments, Lipofuscin, einer Verdickung und Hernien-ähnlichen Aussackung der Tubuli seminiferi, Verdickung der Tunica albuginea und atherosklerotischen Veränderungen testikulärer Gefäße. Altersassoziierte Änderungen könnten mit der Abnahme der Androgene im Alter in Zusammenhang stehen. Unterschiedliche Resultate liegen bisher zu den Spermio-grammparametern und Spermienfunktion vor, wobei es möglicherweise zu einer Verringerung der Spermienmotilität und Morphologie im Alter des Mannes kommen dürfte. Die Spermatozoendichte bleibt weitestgehend unverändert. Auswirkungen dieser Änderungen auf die Fertilität im Alter sind nicht gesichert. Es muß betont werden, daß die obengenannten Parameter bislang nicht im Detail in prospektiven Langzeitstudien untersucht wurden. Der Mann bleibt im allgemeinen bis ins hohe Alter zeugungsfähig, jedoch ist das paternale Alter positiv mit einem erhöhten genetischen Risiko für die Nachkommen assoziiert.

Life expectancy rises constantly especially since 120 years with a 4 to 6 year favour for women as compared to men. Numerous physiological and pathophysiological changes during aging have been reported and alterations of fertility in aging men have attracted increasing interest in recent years as paternal age rises in parallel to life expectancy. Although there are morphological and endocrine changes of the aging testis, it is not yet clear whether these changes cause alterations in spermiogenesis, sperm parameters and functional tests of human spermatozoa and whether – consequently – higher paternal age affects pregnancy rates. It was the aim of this review to look in some detail at different aspects of aging male fertility. There is an age-related reduction in testicular Leydig cells, increased deposition of the age related pigment lipofuscin, thickening and hernia-like protrusions of the seminiferi tubule, thickening of the tunica albuginea and artherosclerotic changes influencing testicular blood supply. These alterations parallel the decrease in androgens in aging males. Controversial results on sperm parameters and sperm function tests were reported but a negative effect of paternal age on pregnancy rates has not been observed. It has to be emphasized that these issues have not been investigated in prospective larger studies. Nevertheless, paternal age is associated with an increase in structural chromosomal abnormalities of spermatozoa and higher risk for autosomal dominant diseases in the offspring. There are characteristic changes in the aging male affecting all organs but men generally remain fertile during lifetime. Nevertheless paternal age is positively correlated with higher genetic risks for the offspring. Prospective, randomised long term trials will be necessary to investigate the issue of aging male fertility. **Blickpunkt DER MANN 2004; 2 (2): 11–14.**

Die konstante Steigerung der Lebenserwartung innerhalb der letzten 120 Jahren von 40 Jahren auf derzeit 76 Jahre beim Mann und 80 Jahre bei der Frau stellt die Gesellschaft vor zahlreiche neue gesellschaftliche, wirtschaftliche und medizinische Probleme. Neben vielen anderen Fragen ist die Änderung der Fertilität im Alterungsprozeß des Mannes ein Aspekt davon. Während die Frau mit dem Eintritt in die Menopause um das fünfzigste Lebensjahr nicht mehr gravid werden kann, sind beim Mann bisher keine klaren Altersgrenzen bekannt. Die Fragestellung der Fertilität des alternden Mannes gewinnt zunehmende Beachtung, da in westlichen Industrienationen durch unterschiedliche Faktoren (z. B. Kultur, Religion etc.) der Trend zu höherem Alter der Mütter bzw. Väter zu beobachten ist. Anhand der Geburtenstatistiken in Österreich aus 1990 und 1998 läßt sich dies bereits beobachten. Offensichtlich setzt der Wunsch nach einer Familie und Kindern erst nach beruflicher Etablierung ein, womit die Erhöhung des Alters der Eltern innerhalb der kurzen Zeit erklärt werden könnte.

Die endokrinen Veränderungen des alternden Mannes und deren mögliche therapeutische Ansätze wurden

bereits mehrfach untersucht, wobei das Hauptinteresse den Veränderungen der hypothalamo-hypophysär-gonadalen Achse gilt [1–3]. In diesem Zusammenhang muß wiederholt darauf hingewiesen werden, daß lediglich 30–50% der Männer > 80 Jahren einen Hypogonadismus entwickeln [4, 5]. Häufiger führen chronische Erkrankungen, steigende Co-Morbidität im Alter sowie chronische Medikamenteneinnahme zu endokrinen Veränderungen, die sich auch auf die hypothalamo-hypophysär-gonadalen Funktionen auswirken können.

Die Frage nach dem Einfluß des Alters auf die männliche Fertilität ist aufgrund fehlender Langzeitstudien schwierig zu beantworten. Die meisten Ergebnisse beruhen auf Querschnittstudien, bei denen eine entsprechende Verlaufskontrolle der Probanden fehlt. Im folgenden werden die morphologischen Veränderungen des Hodens im Alterungsprozeß sowie deren mögliche Auswirkungen auf Samenzellparameter und -funktion und Schwangerschaftsraten beschrieben.

Änderung des Hodens im Alterungsprozeß

Der Leydig-Zelle kommt hierbei besondere Bedeutung zu, da sie die testikuläre Testosteronproduktion steuert. Eine Verringerung der Anzahl der Leydig-Zellen wurde neben einer Verdickung und hernienähnlichen Aussackungen der Basalmembran der Tubuli seminiferi sowie einer Anhäufung von Lipofuscin in den Leydig-Zellen beschrieben [6–8]. Die Verminderung der Leydig-Zellzahl steht im Einklang mit den Resultaten der initialen Massachusetts Male Aging Study sowie der longitudinalen Folgestudie, die ab dem 45. Lebensjahr

Eingelangt am: 08.08.2003, Überarbeitung am: 24.11.2003, angenommen am 22.03.2004

Aus der ¹Abt. für Urologie und LBI für Urologie & Andrologie, KH Lainz, Wien, und ²Institut für biomedizinische Altersforschung, Österr. Akademie der Wissenschaften, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Eugen Plas, Abt. für Urologie und LBI für Urologie & Andrologie, KH Lainz, Wolkersbergstr. 1, A-1130 Wien, E-mail: eugen.plas@wienkav.at

eine konstante langsame Reduktion der Androgene nachweisen konnten [9, 10]. Des weiteren kommt es zu einer Verringerung der mitochondrialen Steroidsynthese in den Leydig-Zellen [11]. Eine Verminderung der testikulären Perfusion sowie arteriosklerotische Läsionen testikulärer Arteriolen wurden mit zunehmendem Alter beschrieben [8, 12]. Eigene Untersuchungen zeigten eine dopplersonographische Beeinträchtigung der testikulären Perfusion, jedoch konnten wir keine Korrelation zwischen dem Perfusionsverhalten und der Hormonkonzentration der Männer nachweisen.

Neben diesen Veränderungen wurden eine Verdickung und hernienähnliche Aussackungen der Basalmembran berichtet, die zu einer Erweiterung der Tubuli seminiferi führen [6, 8, 13]. Johnson et al. fand eine Verdickung der Tunica albuginea um 30%, das Gesamtgewicht des Hodenparenchyms bei jungen (21–50a) und älteren Männern (51–80a) war aber unverändert [7]. Diese Veränderungen könnten eine Unterversorgung der Tubuli seminiferi verursachen, die zu einer Verringerung der Spermiogenese führen könnte. Die Dauer der Spermiogenese ist bei jungen und alten Männern unverändert [7, 14].

Elektronenmikroskopische Untersuchungen berichteten mit zunehmendem Alter über eine deutliche Verringerung der Spermatozoen Typ A-dark type bei gleichzeitiger vermehrter intratubulärer Anhäufung von Spermatozoen Typ A-pale type [15]. Normalerweise sind diese Zellen zu gleichen Teilen in den Tubuli seminiferi nachweisbar. Zusätzlich wurden bei 75 % der Männer > 60a vermehrte Megalospermatozoen und Mißbildungen der Spermatozoen nachgewiesen.

Samenzellparameter und -funktion beim alternden Mann

Die Beurteilung der Auswirkungen des Alterungsprozesses auf die Samenqualität ist aufgrund fehlender longitudinaler Studien und der an sich hohen Varianz einzelner Spermioogramme schwierig zu beurteilen. Untersuchungen der Spermiogenese anhand von Autopsiepräparaten zeigten eine Verminderung der Spermiogenese und Spermatozoenzahl [8]. Schwartz et al. berichteten anhand von > 800 fertilen Männern zwischen 21–50 Jahren über keine signifikante Änderung des Ejakulatvolumens und der Spermatozoendichte [16]. Ältere Männer wurden aber in dieser Kohorte nicht untersucht. Diese Resultate stimmen größtenteils mit jenen von Nieschlag et al. überein, der ebenso keine Änderung der Ejakulatvolumina bei jungen (24–37a) und alten (60–88a) Männern beobachteten [17]. Jedoch wurde bei den älteren Männern eine Zunahme der Spermatozoendichte beschrieben. Andere Untersuchungen stehen im Einklang mit den vorliegenden Resultaten [13, 18–23].

Im Widerspruch dazu berichteten Kidd et al. kürzlich über eine Verringerung des Seminalplasma-Volumens mit steigendem Alter um 3–22 %, Reduktion der Spermienmotilität um 3–37 % und Verschlechterung der Spermien-Morphologie um 4–18 % bei 50jährigen Männern, verglichen zu Männern < 30a, die Spermatozoendichte zeigte jedoch keine alterskorrelierte Reduktion [22]. Hingegen berichteten Paulson et al. über

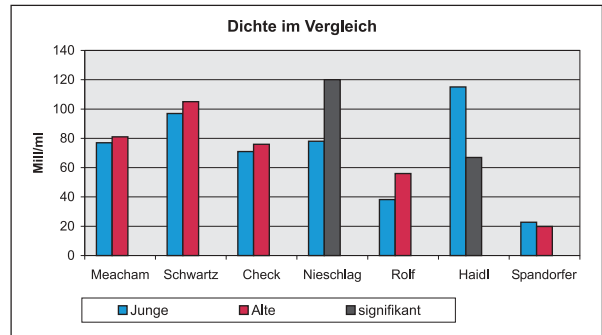


Abbildung 1: Vergleich der Dichte von Samenzellen pro ml Ejakulat: Werte junger Probanden (< 39a) sind blau ausgefüllt, Werte alternder Männer (> 45a) braun. Falls der Unterschied zwischen Jungen und Alten signifikant war, ist der Balken für alte Probanden schwarz dargestellt.

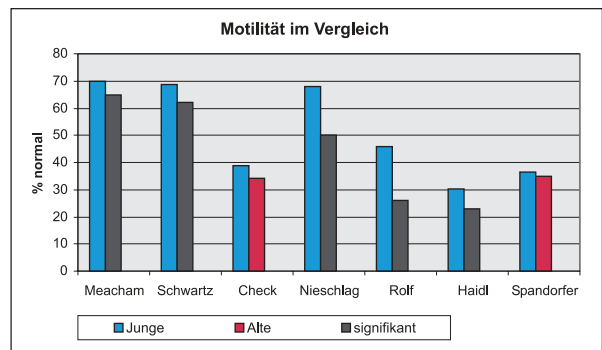


Abbildung 2: Vergleich des Prozentsatzes von Samenzellen mit normaler Motilität: Werte junger Probanden (< 39a) sind blau ausgefüllt, Werte alternder Männer (> 45a) braun. Falls der Unterschied zwischen Jungen und Alten signifikant war, ist der Balken für alte Probanden schwarz dargestellt.

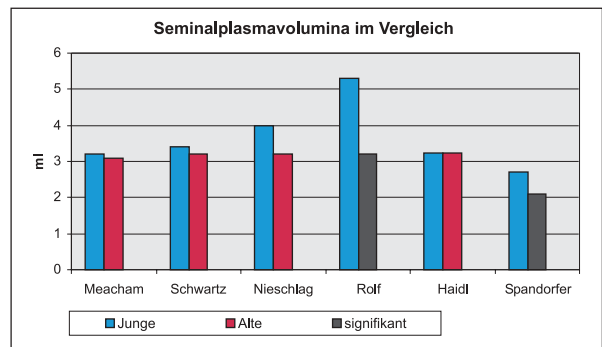


Abbildung 3: Vergleich des Seminalplasmas: Werte junger Probanden (< 39a) sind blau ausgefüllt, Werte alternder Männer (> 45a) braun. Falls der Unterschied zwischen Jungen und Alten signifikant war, ist der Balken für alte Probanden schwarz dargestellt.

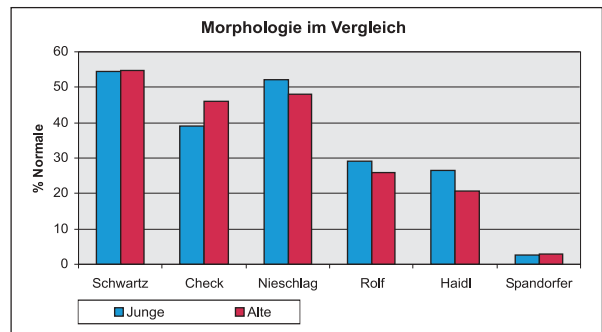


Abbildung 4: Vergleich des Prozentsatzes von Samenzellen mit normaler Morphologie: Werte junger Probanden (< 39a) sind blau ausgefüllt, Werte alternder Männer (> 45a) braun. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

eine Verringerung der Samenzeldichte mit zunehmendem Alter [23]. Die Beeinträchtigung der Spermienmotilität könnte durch eine längere Karenzzeit bedingt sein, da mit zunehmendem Alter die Kohabitationsfrequenz meistens sinkt.

Zusammenfassend sind die möglichen Auswirkungen des Alterns auf die Samenzellparameter bisher nicht einheitlich, weshalb nicht geklärt ist, ob es zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Samenzellparameter mit zunehmendem Alter kommt (Abbildungen 1–4).

Funktionelle Untersuchungen zur Bestimmung der Befruchtungs- und Penetrationsfähigkeit der Samenzelle liegen nur vereinzelt vor. Nieschlag et al. untersuchten mittels des heterologen Oozyten-Penetrationstestes die Spermienfunktion junger (24–37a) und älterer (60–88a) Männer [17]. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht nachgewiesen. Auch die Akrosomenreaktion und Chromatinkondensation der Spermatozoen < 35jähriger Männer verglichen mit Männern > 45a zeigte keinen Unterschied [18].

Obwohl in funktionellen Untersuchungen bisher keine Unterschiede nachgewiesen werden konnten, könnte das Alter des Mannes Einfluß auf die Befruchtungs- und Schwangerschaftsrate haben. Die Auswirkungen des väterlichen Alters haben aufgrund der Verbesserung der assistierten Reproduktionstechniken durch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) breites Interesse geweckt. Die hohe Erfolgsrate dieser Methode könnte auch bei älteren Männern den Wunsch nach genetisch eigenen Nachkommen erhöhen.

Zur Beurteilung dieser Frage wurden die Schwangerschaftsraten von drei Gruppen untersucht: (1) junge Männer (< 30a) & Frauen (< 30a); (2) junge Männer & „ältere“ Frauen (> 33a); (3) ältere Männer (> 50a) & „ältere“ Frauen [19]. Die kumulative Schwangerschaftsrate war zwischen Gruppe 2 (30%) und Gruppe 3 (23,3%) nicht unterschiedlich, jedoch war die Schwangerschaftsrate in Gruppe 1 (60,7%) signifikant höher. Offensichtlich beeinflußt das maternale Alter die Schwangerschaftsrate signifikant, hingegen dürfte das paternale Alter untergeordnete Bedeutung haben [20].

Gegensätzliches wurde hingegen kürzlich anhand von 2.112 schwangeren Frauen berichtet [24]. Es zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Eintritt der spontanen Konzeption bzw. eine Verringerung der Konzeptionsrate in Relation mit dem Alter der Väter. Männer > 45a hatten eine 5fache Verlängerung der Zeit bis zur Auslösung einer Schwangerschaft verglichen zu 25jährigen Männern. Ebenso war bei älteren Männern die Wahrscheinlichkeit einer Wartezeit auf eine Gravidität von > 2 Jahren 12,5fach höher als bei jungen Männern [24]. In Zusammenhang mit ICSI konnten diese Resultate bei einem wesentlich kleineren Untersuchungskollektiv nicht nachgewiesen werden [25]. Der einzige Unterschied bestand in einem prozentuellen Anstieg weiblicher Embryonen mit steigendem paternalem Alter.

Obwohl auch zur Frage der Zeugungsfähigkeit alternder Männer widersprüchliche Resultate vorliegen, dürfte das Alter der Frau die Konzeption wesentlich beeinflussen.

Chromosomale und genetische Aspekte

Beurteilt man alterskorrelierte Veränderungen der männlichen Fertilität, dürfen mögliche Auswirkungen auf die Nachkommen nicht vergessen werden. Mit steigendem paternalem Alter treten vermehrt chromosomale Samenzellveränderungen auf (10,4%), wobei häufiger strukturelle Veränderungen (6,2%) beobachtet wurden. Eine positive Korrelation des paternalen Alters mit numerischen Abnormitäten der Nachkommen wurde ebenso nachgewiesen [26]. Interessanterweise wiesen jüngere Männer häufiger aneuploide Samenzellen auf als ältere Männern. Obwohl keine Korrelation bei den numerischen Aberrationen gezeigt werden konnte, korrelierte die Häufigkeit struktureller chromosomaler Veränderungen der Samenzellen positiv mit dem Alter der Väter. Die Häufigkeit stieg um das 4fache von 2,8% (Männer zwischen 20–24 Jahren) auf 13,6% bei Männern über 45 Jahren. Die Ursache dafür ist nicht geklärt, möglicherweise ist das vermehrte Auftreten struktureller chromosomaler Veränderungen durch verlängerte Exposition gegenüber Mutagenen während der Spermiogenese bedingt [27, 28]. Da die Spermiogenese ein kontinuierlicher Prozeß ist, der während der Pubertät beginnt, durchlaufen die Keimzellen eine hohe Anzahl an Replikationen und DNA-Duplikationen im Laufe der Lebenszeit [29]. Das Risiko eines DNA-Transkriptionsfehlers steigt mit zunehmendem Alter. Das hat zur Folge, daß Nachkommen von Männern mit höherem Alter ein erhöhtes Risiko für genetische Defekte haben. Lian et al. untersuchten die Beziehung des paternalen Alters mit dem Auftreten von Geburtsdefekten und berichteten, daß Kinder älterer Väter ein höheres Risiko aufwiesen, insbesondere für die Ausbildung eines Ventrikel- oder Vorhofseptumdefektes, Chondrodystrophie oder Situs inversus [30]. Bei 20jährigen Vätern hatten Nachkommen ein um 20% geringeres Risiko für einen Geburtsdefekt verglichen zu Männern > 40 Jahren, dieses Risiko stieg um weitere 10% bei Vätern > 50a [31]. Diese Veränderungen betreffen insbesondere Erkrankungen wie die Achondroplasie, Aniridie, polyzystische Nierenerkrankung und tuberöse Sklerose [32].

Zusammenfassung

Ein Pendant zur Menopause bei der Frau gibt es beim Mann im Sinne einer Andropause nicht. Mit zunehmendem Alter treten morphologische und funktionelle Veränderungen beim Mann auf, die das Endokrinum und die Funktion des Hodens beeinträchtigen. Beim gesunden alternden Mann bleibt die Spermiogenese erhalten, möglicherweise kommt es aber zu einer Beeinträchtigung einzelner Samenzellparameter. Die Fähigkeit der Spermien, die Eizelle zu befruchten, bleibt unverändert, jedoch besteht bei den Nachkommen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten autosomal dominanter Erkrankungen. Zahlreiche Fragen sind derzeit aber noch offen bzw. unklar und bedürfen prospektiver longitudinaler Untersuchungen, um unter anderem die Frage zur Änderung der Fertilität im Alter eindeutig beurteilen zu können.

Literatur:

1. Hermann M, Berger P. Ageing of the male endocrine system. *Rev Physiol Biochem Pharm* 1999; 139: 90–122.

2. Hermann M, Berger P. Hormone replacement in the aging male? *Exp Gerontol* 1999; 34: 923–33.
3. Vermeulen A, Kaufman JM. Aging of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res* 1995; 43: 25–8.
4. Turner HE, Wass JAH. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrin* 1997; 47: 379–403.
5. Harman SM, Tsitouras PD. Reproductive hormones in ageing men. Measurement of sex steroids, basal LH, and Leydig cell response hCG. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 35–40.
6. Neaves WB, Jonson L, Porter JC, Parker CR, Petty CS. Leydig cell numbers, daily sperm production and serum gonadotropin levels in aging men. *J Clin Endocr Metab* 1984; 59: 756–63.
7. Johnson L, Petty CS, Neaves WB. Influence of age on sperm production and testicular weights in men. *J Reprod Fertil* 1984; 70: 211–8.
8. Sasano N, Ichijo S. Vascular patterns of the human testis with special reference to its senile changes. *Tohoku J Exp Med* 1969; 99: 269–80.
9. Gray A, Feldman HA, McKinlay JB, Longcope C. Age, disease and changing sex hormone levels in middle aged men: results of the Massachusetts Male Ageing Study. *J Clin Endocr Metab* 1991; 73: 1016–25.
10. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, Bremner WJ, McKinlay JB. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 589–98.
11. Takahashi J, Higashi Y, Lanasa JA, Yoshida KI, Winters S J, Oshima H, Toren P. Studies of the human testis. XVIII. Simultaneous measurement of nine intratesticular steroids, evidence for reduced mitochondrial function in testis of elderly men. *J Clin Endocr Metab* 1983; 56: 1178–87.
12. Suoranta H. Changes in the small blood vessels of the adult human testis in relation to age and to some pathological conditions. *Virchows Arch B* 1971; 352: 165–81.
13. Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the ageing male. *Urol Clin North Am* 1994; 21: 549–56.
14. Heller CG, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium. *Recent Prog Horm Res* 1964; 20: 545–75.
15. Holstein AF. Spermatogenese im Alter – ein Grenzgebiet zwischen normaler und pathologischer Anatomie. *Urologe A* 1986; 25: 130–7.
16. Schwartz D, Mayaux MJ, Spria A, Moscato ML, Jouannet P, Czyglik F, David G. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril* 1983; 39: 530–5.
17. Nieschlag E, Lammers R, Freischem CW, Langer K, Wickings EJ. Reproductive functions in young fathers and grandfathers. *J Clin Endocr Metab* 1982; 55: 676–81.
18. Haidl G, Jung A, Schill W B. Ageing and sperm function. *Hum Reprod* 1996; 11: 558–60.
19. Check JH, Shanis B, Bollendorf A, Adelson H, Breen E. Semen characteristics and infertility in aging. *Arch Androl* 1989; 23: 275–7.
20. Rolf C, Behre HM, Nieschlag E. Reproductive parameters of older compared to younger men of infertile couples. *Int J Androl* 1996; 19: 135–42.
21. Plas E, Berger P, Hermann M, Pflüger H. Effects of aging on male fertility? *Exp Gerontol* 2000; 35: 543–51.
22. Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertil Steril* 2001; 75: 237–48.
23. Paulson RJ, Milligan RC, Sokol RZ. The lack of influence of age on male fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 818–22.
24. Hassan MA, Killick SR. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl 3): 1520–7.
25. Spandorfer SD, Avrech OM, Colombero LT, Palermo GD, Rosenwaks Z. Effect of parental age on fertilisation and pregnancy characteristics in couples treated by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1998; 13: 334–8.
26. Martin RH, Rademaker AW. The effect of age on the frequency of sperm chromosomal abnormalities in normal men. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 484–92.
27. Murray MJ, Meacham RB. The effect of age on male reproductive function. *World J Urol* 1993; 11: 137–40.
28. Rolf C, Nieschlag E. Reproductive functions, fertility and genetic risks of ageing men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: 68–74.
29. Bordson BL, Leonardo VS. The appropriate upper age limit for several semen donors: a review of the genetic effects of paternal age. *Fertil Steril* 1991; 56: 397–401.
30. Lian ZH, Zack MM, Erickson JD. Paternal age and the occurrence of birth defects. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 648–60.
31. Friedmann JM. Genetic disease in the offspring of old fathers. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 745–9.
32. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, McCarthy JG. Spontaneous mutation and parental age in humans. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 218–48.