

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Unerfüllter Kinderwunsch: Welche
Rolle spielt der Mann?**

Köhn FM, Schuppe H-C, Haidl G

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (3)

(Ausgabe für Österreich), 12-21

Journal für Urologie und

Urogynäkologie 2013; 20 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 10-19

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Unerfüllter Kinderwunsch: Welche Rolle spielt der Mann?*

F. M. Köhn¹, H. C. Schuppe², G. Haidl³

Kurzfassung: Andrologie umfasst die Betreuung von Männern mit Fertilitätsstörungen, erektiler Dysfunktion, Libido- und Ejakulationsstörungen, verschiedenen Formen des Hypogonadismus und Pubertas tarda. Darüber hinaus deckt diese Fachrichtung auch Fragen der männlichen Kontrazeption, Gynäkomastie und der Seneszenz des Mannes ab.

In den vergangenen Jahren hat die Andrologie wesentliche Impulse durch neue Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin erhalten. Seit ca. 20 Jahren bedeutet selbst das Fehlen von Spermien im Ejakulat nicht den Ausschluss einer biologischen Vaterschaft.

Demographische Veränderungen der Bevölkerung rücken Gesichtspunkte der Vaterschaft älterer Männer in den Vordergrund.

Zudem gewinnen Aspekte der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Konsum von Genussgiften) zunehmende Bedeutung.

Neue Erkenntnisse in Bezug auf Spermienfunktionsstörungen werden den Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

Schlüsselwörter: Andrologie, Reproduktionsmedizin, Spermogramm, Spermienfunktionen, Fertilität, Hypogonadismus

Abstract: The Infertile Couple – Andrological Aspects. Andrology deals with male infertility, erectile dysfunction, loss of libido, ejaculatory disorders, hypogonadism, delayed puberty, male contraception, gynecomastia, and aspects of the aging male.

New trends in reproductive medicine have influenced the work-up of andrological patients over the past years. Even lack of ejaculated spermatozoa does not necessarily exclude paternity since testicular sperm extraction has been established in men with obstructive or non-obstructive azoospermia.

New aspects of modern andrology are fertility of elderly men, prevention of fertility disorders, and evaluation of sperm dysfunctions, which will reduce the percentage of idiopathic male infertility in the future. **J Urol Urogynäkol 2013; 20 (3): 12–21.**

Key words: andrology, reproductive medicine, semen analysis, sperm functions, fertility, hypogonadism

■ Einführung

Die Andrologie (Männerheilkunde) ist ein interdisziplinäres Fachgebiet und beinhaltet die Lehre von der Physiologie und Pathophysiologie der Fortpflanzungsfunktionen des Mannes [1]. Bei der Betreuung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch ist eine enge Kooperation mit der Gynäkologie, Endokrinologie, Humangenetik, Pädiatrie, Onkologie, Psychosomatik und Sexualmedizin erforderlich.

Schwerpunkt der klinischen Andrologie ist die Diagnostik und Therapie männlicher Fertilitätsstörungen; zusätzlich gehören aber auch Störungen der sexuellen Entwicklung und der endokrinen Hodenfunktion, die erektile Dysfunktion und andere Sexualstörungen, Fragen der Fertilitätsprophylaxe und Kontrazeption, Krankheitsbilder der männlichen Brustdrüse sowie die Seneszenz des Mannes zum Aufgabenspektrum dieses Fachgebietes [2].

■ Kinderwunsch und demographische Entwicklung in Deutschland

Innerhalb von ca. 100 Jahren hat sich die durchschnittliche Kinderzahl von ca. 4 auf etwa 1,4 pro Frau reduziert [3]. Diese stetige Abnahme der Kinderzahl erfolgte nicht kontinuierlich. Nach deutlichen Einbrüchen im Gefolge von Erstem

Weltkrieg, Weltwirtschaftskrise und Zweitem Weltkrieg kam es danach jeweils zu ebenso markanten Anstiegen der Kinderzahl je Frau auf > 3 (nach dem Ersten Weltkrieg) bzw. > 2. Der letzte Anstieg ist als so genannter Babyboom der 1960er-Jahre im Zusammenhang mit dem „Deutschen Wirtschaftswunder“ in Erinnerung geblieben. Die genannten Anstiege waren aber nicht nachhaltig. Seit Jahrzehnten liegt die Zahl der geborenen Kinder je Frau unter dem „Ersatzniveau“ von 2,1, das unabhängig von Zuwanderung eine Stabilisierung der Bevölkerungszahl erlauben würde [3].

Der Anteil von Frauen, die kinderlos bleiben, hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich erhöht. Bei Frauen aus dem Jahrgang 1935 lag er bei 9 %, bei jenen aus dem Jahrgang 1960 betrug er 26 % [3]. Zusätzlich werden Frauen bei der Geburt ihres ersten Kindes immer älter. Das durchschnittliche Alter beträgt heute ca. 30 Jahre. Bemerkenswerterweise geben aber Frauen und Männer im Alter zwischen 20 und 39 Jahren an, sich im Durchschnitt 1,75 bzw. 1,59 Kinder zu wünschen [3]. Der Wunsch nach Kindern übersteigt somit bei beiden Geschlechtern die tatsächliche Zahl von Kindern je Frau (ca. 1,4).

■ Häufigkeit ungewollter Kinderlosigkeit

Eine Infertilität liegt definitionsgemäß vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist [4]. Bezogen auf das Paar oder den einzelnen Partner wird zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterschieden, je nachdem, ob früher bereits einmal eine Schwangerschaft erreicht wurde. Nach epidemiologischen Schätzungen sind weltweit > 80 Millionen Menschen betroffen, wobei die Prävalenz der Paarinfertilität erhebliche geographische Unterschiede zeigt [5, 6]. Eine Zuordnung im Sinne eines gynäko-

* Nachdruck aus J Klin Endokrinol Stoffw 2013; 6 (1): 16–25.

Eingelangt am 20. November 2012; angenommen am 25. Dezember 2012

Aus dem ¹Andrologikum München; ²Funktionsbereich Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen; der ³Andrologie und Hormonlabor, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn, Andrologikum München, D-80331 München, Burgstraße 7; E-Mail: info@andrologikum.com

logischen oder andrologischen Sterilitätsfaktors ist nicht immer ganz einfach, da eine wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau zu beachten ist [1]. So werden Fertilitätsstörungen bei einem Partner durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident. In mindestens der Hälfte der Fälle ist mit Fertilitätsstörungen auf Seiten des Mannes zu rechnen.

In Deutschland bleiben ca. 15 % der Ehepaare mit Kinderwunsch vorübergehend oder dauernd ungewollt kinderlos [7].

Eine Befragung des Allensbach-Institutes an 304 Frauen, die ungewollt kinderlos geblieben waren oder deren Wunsch nach einem weiteren Kind sich nicht erfüllte, zeigte, dass 70 % der Frauen der Aussage vollständig zustimmten, dass eine künstliche Befruchtung als letzte Chance gesehen wird, Kinder zu bekommen [3]. Zirka 20 % der Befragten hielten eine künstliche Befruchtung für etwas „ganz Normales“. Ein Drittel der Frauen mit aktuellem Kinderwunsch hatte bereits ein Kinderwunschzentrum aufgesucht.

Im Jahr 2010 wurden > 38.000 Zyklen mit intrazytoplasmatischen Spermieninjektionen (ICSI), > 11.000 Zyklen mit *In-vitro*-Fertilisationen (IVF) und ca. 20.000 Zyklen mit zuvor kryokonservierten Eizellen (Kryotransfers) durchgeführt [8]. Intrazytoplasmatische Spermieninjektionen erfolgten überwiegend aus andrologischer Indikation (eingeschränktes Spermioogramm in ca. 65 %, Azoospermie in ca. 4 %, andere andrologische Indikationen in ca. 25 %). Als wesentlicher Faktor ist darüber hinaus das Alter der Paare zu berücksichtigen, das innerhalb einer Dekade signifikant angestiegen ist [8]. Das mittlere Alter der Frauen, die sich 2010 einer ICSI oder IVF unterzogen, betrug ca. 35 Jahre, das der männlichen Partner ca. 38 Jahre. Durch die genannten Methoden der assistierten Reproduktion sind bisher in Deutschland > 150.000 Kinder geboren worden.

■ Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Eine andrologische Untersuchung des Mannes sollte die Identifizierung möglicher Ursachen einer Fertilitätsstörung zum Ziel haben sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit ermöglichen [9]. Umfangreiche andrologische Abklärungen nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches sind nur dann gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche Einschränkung der Fertilität ergeben.

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden (Tab. 1). Einschränkungen der Hodenfunktion treten darüber hinaus auch infolge primär nicht die Reproduktionsorgane betreffender Erkrankungen auf. Angesichts der komplexen, häufig multifaktoriellen Genese männlicher Fertilitätsstörungen lässt sich in bis zu 1/3 der Fälle trotz eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren („idiopathische Infertilität“) [10].

■ Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus. Hierbei sind anlagebedingte Formen sowie erworbene Schädigungen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen:

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
 - „Isoliert“ (IHH)
 - Kallmann-Syndrom (Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens, Anosmie)
- Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)
- Hyperprolaktinämie

Zu den seltenen Ursachen zählen inaktivierende Mutationen (GnRH-Rezeptor, LH, FSH).

Die Symptome des Androgenmangels sind abhängig vom Manifestationsalter der Erkrankung. Für die regelrechte Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und deren Funktion ist die Anwesenheit der Androgene bereits intrauterin bis zum Ende der Pubertät obligat. Für den geschlechtsreifen Mann sind die Androgene dann zur Aufrechterhaltung dieser Funktionen notwendig.

Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus

Der kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus (isoliert oder in Form des Kallmann-Syndroms) ist eine relativ seltene Erkrankung, die beim männlichen Geschlecht mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 vorkommt. Der Hypogonadismus wird durch Störungen der hypothalamischen Sekretion von GnRH oder eine verminderte Wirkung des Hormons verursacht. Beides hat eine mangelnde Stimulation der Hypophyse mit entsprechend erniedrigten Serumspiegeln von LH und

Tabelle 1: Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Hypothalamisch-hypophysäre Störungen

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert [IHH]; Kallmann-Syndrom)
- Hypopituitarismus
- Hyperprolaktinämie

Testesschäden

- Genetisch bedingte Störungen (z. B. Klinefelter-Syndrom, Deletionen des Y-Chromosoms)
- Malescensus testis
- Infektionen/Entzündungsreaktionen
- Spermatogeneseschädigende Faktoren (Hitze, ionisierende Strahlung, Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien, Allergenerkrankungen)
- Vaskulär bedingte Störungen (Torsion, Varikozele)
- Idiopathische Störungen

Posttestikuläre Störungen

- Obstruktionen (anlagebedingt, inklusive Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens [CBAVD], erworben)
- Infektionen/ Entzündungsreaktionen (Samenwege/akzessorische Drüsen)
- Nebenhodenfunktionsstörungen
- Immunologische Faktoren (Spermatozoen-Autoantikörper)

Störungen der Samendeposition

- Emissions- und Ejakulationsstörungen
- Erektile Dysfunktion
- Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen

FSH, Testosterondefizit sowie ausbleibender Induktion der Spermatogenese zur Folge. Beim Kallmann-Syndrom ist gleichzeitig die Entwicklung und spätere Funktion der Bulbi und Tractus olfactorii gestört.

Genetische Defekte lassen sich bei der Hälfte der familiär gehäuftten Fälle und bei ca. 10 % der sporadischen Fälle nachweisen. Neben dem X-chromosomalen KAL1-Gen mit seinem Produkt Anosmin 1 kann eine Mutation zahlreicher weiterer Gene zu einem angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus führen [11]. Entsprechend können die Krankheitsbilder X-chromosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden. Je nach Erbgang besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50 % für eine Weitergabe an die nächste Generation.

Der Phänotyp zeigt eine große Variabilität. Die Patienten werden in der Regel zunächst wegen einer ausbleibenden oder nur gering ausgeprägten Pubertätsentwicklung vorgestellt. Das Hodenvolumen liegt meist unter 5 ml, der Penis ist unterentwickelt, die sekundäre Behaarung (Bartwuchs, Pubes- und Axillarbehhaarung) fehlt oder ist nur ansatzweise vorhanden, das Fettverteilungsmuster ist weiblich. Darüber hinaus bestehen eunuchoide Körperproportionen, in der Vorgeschichte findet sich nicht selten ein Hodenhochstand bzw. Zustand nach Orchidopexie. Das Vollbild umfasst alle klinischen Zeichen eines bereits präpubertär bestehenden Androgenmangels, eventuell mit Gynäkomastie. Unbehandelt sind Patienten mit IHH und Kallmann-Syndrom infertil und entwickeln Spätkomplikationen des Hypogonadismus.

Hypopituitarismus

Zu den häufigsten Ursachen eines Hypopituitarismus zählen Tumoren (hormonaktive oder -inaktive Adenome, Metastasen), Traumen, infektiöse oder entzündliche Prozesse, vaskuläre Ursachen sowie die Hämochromatose. Zu berücksichtigen sind auch iatrogene Störungen nach Chemotherapie oder Radiatio, angeborene Defekte kommen dagegen nur selten vor. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Manifestation sowie der beteiligten hypophysären Hormone können klinische Symptome des Hypogonadismus, Unterfunktionen der Schilddrüse und Nebennierenrinde sowie ein Diabetes insipidus auftreten. Bei präpubertären Störungen ist darüber hinaus ein Wachstumshormonmangel zu beachten.

Hyperprolaktinämie

Eine organisch bedingte Hyperprolaktinämie ist am häufigsten auf prolaktinproduzierende Hypophysenadenome zurückzuführen. Makroprolaktinome (Durchmesser > 10 mm) können durch rasch proliferatives Wachstum zu einer Schädigung benachbarter Strukturen, insbesondere der Sehnerven führen. Nicht prolaktinsezernierende Hypophysentumoren sowie raumfordernde Prozesse im Bereich des Hypophysenstiels und des Hypothalamus sind ebenfalls mögliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie. Darüber hinaus beeinflussen physischer oder psychischer Stress, Pharmaka, aber auch Allgemeinerkrankungen wie z. B. chronische Niereninsuffizienz oder Hypothyreose den Prolaktinspiegel über direkte und indirekte Mechanismen. Der Beeinträchtigung der reproduktiven Gesundheit beim Mann liegt entweder eine Störung der pulsatischen GnRH-Sekretion mit nachfolgendem Gonadotropinmangel

oder eine Verdrängung bzw. Zerstörung der gonadotropinproduzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde. Zu den klinischen Symptomen gehören Libidoverlust, erektile Dysfunktion und andere Zeichen eines Androgenmangels sowie Fertilitätsstörungen [9].

■ Genetisch determinierte und kongenitale Störungen der Hoden

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein. In der andrologischen Praxis kommen vor allem Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität vor; zu beachten sind aber auch Formen des anlagebedingten/hypergonadotropen Hypogonadismus:

- Klinefelter-Syndrom
- Deletionen des Y-Chromosoms
- Anorchie
- Maldescensus testis

Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom stellt mit einer Prävalenz von ca. 1:500 in der Allgemeinbevölkerung die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann dar. In der Kinderwunsch-Sprechstunde, d. h. bei infertilen Männern, beträgt die Häufigkeit etwa 3 %, bei Patienten mit einer Azoospermie bis zu 14 % [11].

Die Krankheit beruht auf einer numerischen Chromosomenanomalie; bei der Mehrzahl der Patienten findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY); daneben werden Mosaik (z. B. 47,XXY/46,XY), höhergradige X-chromosomale Aneuploidien oder auch zusätzliche Y-Chromosomen beobachtet. Die Aberrationen sind auf Störungen (Non-Disjunction) in den meiotischen Teilungen während der Keimzellentwicklung der Eltern zurückzuführen, in $\frac{2}{3}$ der Fälle bei der Mutter, bei $\frac{1}{3}$ väterlicherseits [12].

Präpubertär sind die klinischen Befunde meist diskret, sodass die Diagnose nur selten in diesem Zeitraum gestellt wird. Zu den assoziierten Störungen zählt bei einem Teil der Patienten ein Maldescensus testis; die psychosoziale Entwicklung kann durch Defizite in verbalen und kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigt sein. Im Erwachsenenalter sind das geringe Hodenvolumen (1–3 ml, feste Konsistenz), Symptome des Androgenmangels und Infertilität wegweisend [13]. Der Phänotyp des Klinefelter-Syndroms variiert erheblich; zu beachten sind Hochwuchs bei überproportionaler Beinlänge, gynäkoider Habitus und Gynäkomastie. Infolge des Androgendefizits tritt bei unbehandelten Männern häufig eine Osteoporose auf; darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer chronischen venösen Insuffizienz und Ulcera cruris sowie für thromboembolische Komplikationen. Bei Adipositas tragen häufig Metabolisches Syndrom bzw. Diabetes mellitus zu einem insgesamt erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Klinefelter-Syndrom bei [13]. In diesem Zusammenhang ist auch die erhöhte Prävalenz des Mammakarzinoms zu beachten.

Bei Verdacht auf Vorliegen eines Klinefelter-Syndroms wird zunächst ein Hormonstatus veranlasst, der deutlich erhöhte

Serumspiegel für die Gonadotropine LH und FSH zeigt; bei der Mehrzahl der Patienten finden sich auch erniedrigte Testosteronkonzentrationen (hypergonadotroper Hypogonadismus). Im Ejakulat findet sich eine Azoospermie; < 8 % der Patienten haben eine hochgradige Oligozoospermie. Die Diagnosesicherung erfolgt zytogenetisch mittels Chromosomenanalyse.

Das Klinefelter-Syndrom geht mit einer Keimzelldegeneration einher; bereits in der Pubertät fällt eine erhebliche Reduktion der Spermatogonienzahl auf [14]. Im Erwachsenenalter weisen die Tubuli seminiferi neben dem Verlust von Keimzellen und Sertoli-Zellen eine Hyalinisierung der Lamina propria auf. Gleichzeitig entwickelt sich im Interstitium eine Hyperplasie der Leydig-Zellen. Andererseits zeigen Studien der vergangenen Jahre, dass bei 30–70 % der Männer mit Klinefelter-Syndrom noch Foci mit einer residualen Spermatogenese im Hodengewebe vorhanden sind und somit die Möglichkeit einer erfolgreichen testikulären Spermienextraktion (TESE) besteht [15]. Die Erfolgsaussichten hierfür nehmen wahrscheinlich mit zunehmendem Alter des Patienten ab.

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Ein intaktes Y-Chromosom ist essenziell für den regelrechten Ablauf der Spermatogenese. Durch molekulargenetische Analysen konnten Mikrodeletionen des Y-Chromosoms im Bereich Yq11 identifiziert und 3 als Azoospermiefaktoren bezeichnete Loci unterschieden werden (AZFa, AZFb, AZFc) [16].

Die Prävalenz der AZF-Deletionen hängt maßgeblich von der ethnischen Herkunft des Patienten ab und beträgt bei Patienten mit nichtobstruktiver Azoospermie 8–12 % (in deutschen Erhebungen 1,6 %), unter infertilen Männern insgesamt bis 1 % [17]. Deletionen mit Verlust der AZFa- und/oder AZFb-Region führen durchweg zu einer Azoospermie bei Sertoli-cell-only- (SCO-) Syndrom bzw. Arrest der Spermatogenese. Der Phänotyp bei AZFc-Deletionen ist dagegen sehr heterogen, sowohl in der Hodenhistologie (SCO; so genannte bunte Atrophie) als auch in der Ejakulatanalyse (Azoospermie bzw. hochgradige Oligozoospermie, d. h. < 1 Mill. Spermien/ml). Die Rate einer erfolgreichen TESE bei azoospermen Patienten mit AZFc-Deletion beträgt ca. 50–65 %. In jedem Fall ist vor Maßnahmen der assistierten Fertilisation eine genetische Beratung notwendig, da alle Söhne eines betroffenen Patienten mit dessen Y-Chromosom die Deletion und damit die männliche Infertilität erben.

Anorchie

Eine angeborene beidseitige Anorchie kommt bei genetisch männlichen Individuen mit einer Prävalenz von ca. 1:20.000 vor. Als mögliche Ursachen werden sowohl genetische Faktoren als auch vaskuläre Störungen während der Embryonalentwicklung diskutiert. Die resultierende Infertilität ist nicht therapierbar. Bei der häufiger beobachteten einseitigen Aplasie (ca. 1:5000) werden reproduktive und endokrine Funktionen zumeist durch den verbliebenen Hoden kompensiert.

Maldescensus testis

Der Hodenhochstand (Maldescensus testis) ist die häufigste angeborene Anomalie des männlichen Urogenitaltraktes. Bei

1–5 % der reifen Neugeborenen ist eine Lageanomalie eines oder beider Hoden zu beobachten, bei Frühgeborenen beträgt die Prävalenz bis zu 30 %. In den meisten Fällen kommt es innerhalb des 1. Lebensjahrs noch spontan zum Deszensus; bei unbehandelten erwachsenen Männern beträgt die Häufigkeit eines Hodenhochstandes 0,2–0,5 % [18]. Die Klassifikation erfolgt je nach Ausmaß der Deszensusstörung bzw. Position der Hoden:

- Kryptorchismus: abdominale Lage
- Leistenhoden: Lage im Leistenkanal
- Gleithoden: unter Spannung kurzfristig ins Skrotum verlagerbar
- Der Pendelhoden, dem nur selten eine pathologische Bedeutung zukommt, befindet sich intraskrotal, kann jedoch durch den Kremasterreflex zeitweilig zum äußeren Leistenring bzw. in den Leistenkanal retrahiert werden.
- Bei der Hodenektopie liegt der Hoden außerhalb des physiologischen Deszensusweges (z. B. perineal, crural oder transcrural).

Gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung ist das Risiko für die Entwicklung eines *Carcinoma in situ* bzw. malignen Hodentumoren 4–6-fach erhöht [19]. Auch nach erfolgreicher Therapie sind ab dem 15. Lebensjahr Selbstuntersuchungen und regelmäßige (jährliche) klinisch-sonographische Verlaufskontrollen der Hoden anzuraten. Männer mit Fertilitätsstörungen weisen häufig einen Hodenhochstand in der Vorgeschichte auf (ca. 8–12 % der Fälle).

■ Testeschäden und Spermatogenesestörungen unterschiedlicher Ätiologie

Sertoli-cell-only-Syndrom

Das Sertoli-cell-only-Syndrom ist histopathologisch (Abb. 1) durch den Verlust der Keimzellen in allen oder einem Teil der Tubuli seminiferi charakterisiert [20, 21]. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst. Das kongenitale komplette SCO-Syndrom wird auch als Germinalzellaplasie bezeichnet; die betroffenen Patienten sind ebenso wie diejenigen mit erworbenen Formen eines kompletten SCO-Syndroms infertil.

Spermatogenese-Arrest

Der Spermatogenese-Arrest ist durch einen Stillstand der Spermatogenese auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden definiert, der alle Tubuli seminiferi oder nur einen Teil betreffen kann [20, 21]. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z. B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms) oder erworben (z. B. gonadotoxische Faktoren). Bei komplettem Spermatogenese-Arrest besteht eine Azoospermie.

Morphologische Defektsyndrome der Spermien

Bei einigen Patienten zeigen sich in der Ejakulatanalyse morphologische Defektsyndrome der Spermien, d. h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf, die eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich machen [22]. Zu den anlagebedingten, in der Spermio-genese im Hoden entstehenden Störungen zählen die Globozoospermie (fehlende Ausbildung des Akro-

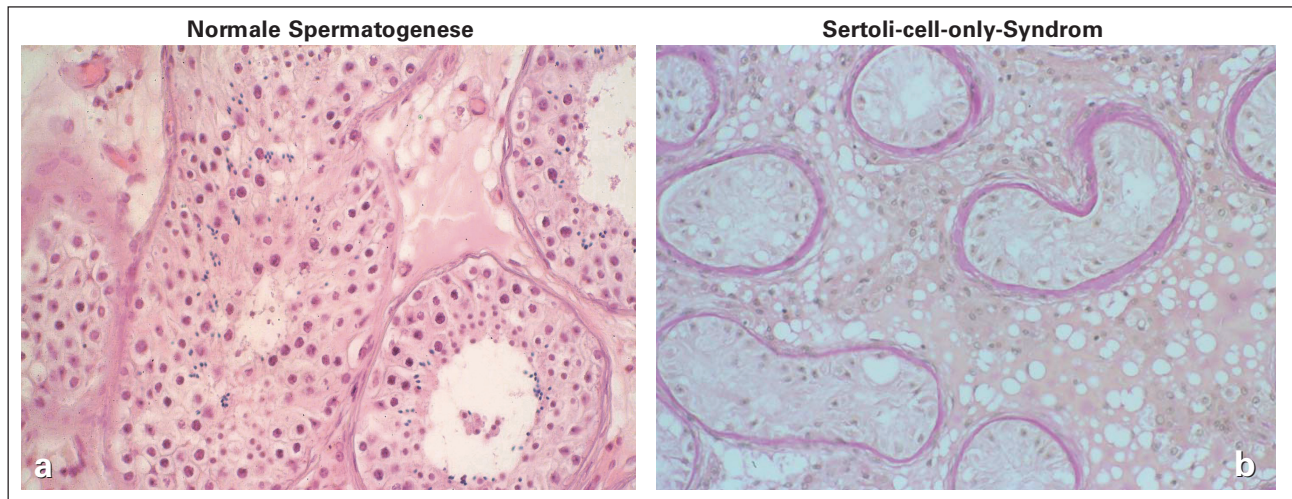


Abbildung 1: Testikuläres Gewebe mit (a) ausreifender Spermato- und Spermiogenese mit reifen Spermatisden und (b) Sertoli-cell-only-Syndrom ohne Nachweis eines Keimepithels.

soms), das 9+0-Syndrom (Fehlen des zentralen Mikrotubuli-Paares im Flagellum, d. h. vollständig immotile Spermien) und das seltene Syndrom der immotilen Zilien (Fehlen der Dyneinarme der Mikrotubuli sowie weitere ultrastrukturelle Defekte des Flagellums; betrifft sowohl Spermien als auch die Zilien der Atemwegsepithelien).

■ Einschränkungen der Spermaqualität und Spermienfunktion

Bei zahlreichen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch finden sich Einschränkungen der Spermaqualität und/oder der Spermienfunktion als Ausdruck einer gestörten Hoden- und/oder Nebenhodenfunktion ohne sonstige fassbare Pathologika im Bereich der Reproduktionsorgane [2, 4]. Die standardisierte Untersuchung des Ejakulates anhand der Empfehlungen der WHO [23] ist somit unerlässlicher Bestandteil der andrologischen Diagnostik. Hierbei umfasst das Spermogramm

makroskopische, mikroskopische, biochemische, immunologische und mikrobiologische Parameter.

Die Grenzwerte für einzelne Spermogrammvariablen haben sich mit Erscheinen der aktuellen 5. Auflage des WHO-Laborhandbuchs [23, 24] zum Teil erheblich verändert (Tab. 2). So wurde der Anteil normal geformter Spermien von 15 % auf nunmehr 4 % reduziert. Diese Veränderung ist darauf zurückzuführen, dass für die Beurteilung der Spermienmorphologie schärfere Kriterien (so genannte „strict criteria“) verwendet werden.

Im Gegensatz zur bisherigen Einteilung der Spermienbeweglichkeit in die Kategorien a–d wird nach den neuen WHO-Kriterien nun nur noch zwischen progressiver („PR“) und nicht-progressiver Beweglichkeit („NP“) oder Immotilität („IM“) unterschieden. Der Grenzwert für normale Progressivmotilität wurde von früher 50 % auf nun 32 % reduziert.

Tabelle 2: Wesentliche Ejakulatparameter („Basis-Spermogramm“; WHO 2010). Nach [23].

Ejakulatparameter	Konsensusbasierte Normwerte*	Untere Grenzwerte fertiler Männer# 5. Perzentile (95%-Konfidenzintervall)
Verflüssigungszeit	< 60 Min.	
Volumen (ml)		1,5 (1,4–1,7)
pH-Wert	≥ 7,2	
Spermienkonzentration (× 10 ⁶ /ml)		15 (12–16)
Gesamt-Spermienzahl (× 10 ⁶)		39 (33–46)
Motilität (% PR) [§]		32 (31–34)
Globalmotilität (% PR + NP)		40 (38–42)
Morphologie (% „strict criteria“)		4 (3,0–4,0)
Vitalität (% Eosin-Test) [§]		58 (55–63)
Leukozyten	< 1 × 10 ⁶ /ml	
Membrangebundene Spermien-Antikörper (z. B. MAR-Test) [§]	< 50 % der motilen Spermien mit anhaftenden Partikeln	

*WHO 1999 = WHO 2010.

Evidenzbasierte Daten aus einer Referenzpopulation fertiler Männer („time-to-pregnancy“ in der Partnerschaft ≤ 12 Monate) [9, 24]).

§ Fakultative Tests, siehe Text.

§ Bisherige Differenzierung (WHO 1999) in schnelle/lineare progressive Beweglichkeit (≥ 25 µm/s bei 37 °C; a) bzw. langsame/träge progressive Beweglichkeit (b) jetzt zusammengefasst als Progressivmotilität (PR); nichtprogressive Beweglichkeit (< 5 µm/s bei 37 °C; bisher [c]) = NP; Immotilität (bisher [d]) = IM.

Ein wesentlicher Aspekt der Spermiogenese, der Transformation runder Spermatiden zu ausdifferenzierten elongierten Spermatiden/Spermien, ist die Chromatinkondensation [25]. Diese geht mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in den Kopfsegmenten einher und ist Voraussetzung für die spätere Dekondensation des Kernmaterials im Spermienkopf und damit der Bildung des paternalen Pronukleus. Eine Persistenz der Histone bzw. ein gestörtes Histon-Protamin-Verhältnis ist durch Anfärbung der lysinreichen Histone mit Anilinblau nachweisbar und deutet auf Spermienreifungsstörungen hin. Der Anteil von Spermien mit gestörter Chromatinkondensation im Ejakulat sollte 25 % nicht überschreiten; eine erhöhte Rate geht häufig mit Akrosomdefekten der Spermien einher [26]. Die Chromatinkondensation ist ein Spermienfunktionsparameter, der weitere Informationen über die männliche Fertilität gibt [27]. Sie scheint auch ein geeigneter Parameter zu sein, um die Effektivität andrologisch relevanter Eingriffe wie z. B. die operative Sanierung von Varikozelen überprüfen zu können [28].

Zunehmende Bedeutung erlangen Assays, die Informationen zur DNA-Integrität humaner Spermien liefern [29, 30]. Ausdruck einer DNA-Schädigung ist die DNA-Fragmentation. Hinsichtlich der Entstehung der DNA-Schäden sind neben reaktiven Sauerstoffspezies Störungen der Chromatinkondensation sowie apoptoseassoziierte Zellveränderungen zu berücksichtigen [31]. Als klinisch relevante Beispiele seien hier die oxidative Schädigung der Spermienintegrität und damit einhergehende DNA-Fragmentation infolge von Infektionen und Entzündungen im männlichen Genitaltrakt ebenso durch exogene Noxen wie z. B. Tabakrauchen genannt.

Verschiedene Testverfahren zum direkten bzw. indirekten Nachweis einer DNA-Schädigung werden klinisch verwendet. Angesichts erheblicher methodischer Unterschiede zwischen den verfügbaren Studien wird derzeit noch weiterer Forschungsbedarf auf diesem Gebiet gesehen [29].

■ Varikozele

Die pathologische Erweiterung und Verlängerung des Plexus pampiniformis im Skrotum wird als Varikozele bezeichnet. Sie kommt durch einen Reflux des Blutstroms in der V. testicularis zustande; aufgrund des hämodynamisch ungünstigeren Gefäßverlaufs bis zur V. renalis tritt sie in > 90 % der Fälle linksseitig auf. Ein beidseitiger Befund findet sich bei 15 % der Männer. In der Regel liegt eine idiopathische Varikozele vor; sie kann jedoch auch symptomatisch aufgrund raumfordernder Prozesse im Abflussgebiet der V. testicularis entstehen. Die Pathomechanismen, die zu einer Störung der Hodenfunktion mit vermindertem Volumen, reduzierter Ejakulatqualität und Sub- bzw. Infertilität führen, sind nicht geklärt. Zu den möglichen Teilfaktoren werden erhöhte Skrotaltemperatur, Perfusionsstörungen sowie endokrine und parakrine Effekte gerechnet [32]. Die Prävalenz der idiopathischen Varikozele beträgt in der männlichen Bevölkerung 10–20 %, je nach untersuchtem Kollektiv wird bei Männern mit Fertilitätsstörungen über eine Häufigkeit von bis zu 40 % berichtet.

Die Klassifikation der Varikozele erfolgt anhand des Palpationsbefundes:

- Varikozele I°: nur unter Valsalva-Pressmanöver tastbar

- Varikozele II°: tastbar, aber nicht sichtbar
- Varikozele III°: durch die Skrotalhaut sichtbar (und tastbar)

Zu den klinischen Zeichen der funktionellen Relevanz einer Varikozele gehören neben dem verminderten Volumen auch eine herabgesetzte Konsistenz sowie die tief-intraskrotale horizontale Lage des betroffenen Hodens.

■ Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fertilität führen [33, 34]. Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermatozoenfunktionen, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden. Die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Fertilitätssprechstunde praktisch nicht vor. Mit einer Prävalenz von ca. 8–15 % werden Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen gerechnet; die Erfassung wird jedoch durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer asymptomatischer Verläufe erschwert. Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Spermaqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben [4, 33]. In der Praxis ist eine kompartimentspezifische Differenzialdiagnostik sehr schwierig, positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“ [MAGI]). Über erregerebedingte Prozesse hinaus sind auch postinfektiöse oder nicht erregerebedingte Entzündungsreaktionen zu beachten.

Insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis muss mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Gerade für die genannten Entitäten stehen allerdings bisher keine spezifischen Marker für eine nichtinvasive Diagnostik zur Verfügung. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Ko-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkannt [35].

■ Immunologische Infertilität

Zu den immunpathologischen Prozessen im männlichen Genitaltrakt gehört die Bildung von Autoantikörpern gegen Spermatozoen, zumeist nach operativen Eingriffen wie Vasektomie und mikrochirurgischer Reanastomosierung oder anderen Traumata; eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert [36]. Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermatozoen-Antikörper (nach WHO bei > 50 % Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern) werden von

den meisten Autoren als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst; die Prävalenz beträgt 3–10 %. In der Ejakulatdiagnostik finden sich Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und -funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration.

■ Verschlüsse der ableitenden Samenwege

Verschlüsse der ableitenden Samenwege können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes), in Nebenhoden, Samenleiter oder Ductus ejaculatorii lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, postentzündlich) sein.

Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens

Eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 1–2 % aller infertilen Männer [11]. Sie ist häufig mit einer Bläschendrüsagenesie assoziiert und kann Teilmanifestation der zystischen Fibrose sein. Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR-) Gen verursacht ist. Patienten mit dem Vollbild einer zystischen Fibrose weisen in > 95 % der Fälle ebenfalls eine Infertilität bedingt durch eine CBAVD auf. Molekulargenetisch lassen sich in 85 % der Fälle mit CBAVD Mutationen des CFTR-Gens nachweisen.

Klinisch weisen die Patienten eine obstruktive Azoospermie mit intakter Spermatogenese auf; bei der testikulären Spermienextraktion (TESE) werden in der Regel ausreichend viele Spermien für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) gefunden [20, 37]. Patienten mit einer CBAVD zeigen bei normalem endokrinologischem Status charakteristische Merkmale einer obstruktiven Azoospermie bei der Ejakulatuntersuchung mit erniedrigtem pH-Wert, vermindertem Ejakulatvolumen (< 1,5 ml) sowie geringen bis nicht nachweisbaren Spiegeln für die biochemischen Marker des Nebenhodens (α -Glukosidase) und der Bläschendrüsens (Fruktose) [38].

Diese Befunde begründen die nachfolgende genetische Diagnostik, die bei CBAVD-Patienten in > 70 % der Fälle 2 mutierte CFTR-Allele und in ca. 10 % der Fälle ein mutiertes Allel ergibt. Die häufigsten Mutationen bei CBAVD sind F508del, das 5T-Allel und R117H. Bei ca. 20 % der Patienten mit CBAVD ohne CFTR-Genmutationen bestehen Fehlbildungen der Nieren.

Die Heterozygotenfrequenz für Mutationen im CFTR-Gen in der deutschen Allgemeinbevölkerung beträgt 4–5 %. Insofern sollte vor einer TESE/ICSI im Rahmen einer genetischen Beratung eine molekulargenetische Analyse des CFTR-Gens auch bei der Partnerin von Männern mit CBAVD durchgeführt werden.

■ Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Bereich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erektion oder Orgasmus und Erektion verursacht werden [9].

Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbildungen)
- Phimose
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)

Samentransportstörungen umfassen die bereits erwähnten Ursachen für eine obstruktive Azoospermie, aber auch zentrale Verschlüsse wie Zysten im Bereich des Utriculus seminalis oder Störungen von Emission oder Ejakulation.

- Emissionsstörung: Ausbleiben des Spermientransports aus dem Nebenhoden zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in die hintere Harnröhre.
- Retrograde Ejakulation: Reflux des Ejakulats in die Blase bei inkomplettem Verschluss des Blasenhalsses (kongenital, nach lokalen oder retroperitonealen Operationen, Medikamente, z. B. Psychopharmaka).
- Ejaculatio praecox: Vorzeitiger Orgasmus mit damit zu früh einsetzender Ejakulation, z. T. vor der Immissio penis.

■ Lebensführung und männliche Fertilität

Übergewicht

Übergewicht hat in den vergangenen Jahren zunehmende Beachtung als möglicher Einflussfaktor auf die männliche Fertilität gefunden [39]. Definitionsgemäß wird zwischen Übergewicht (Body-Mass-Index [BMI] ≥ 25 kg/m² oder oberhalb der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile), Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m² oder oberhalb der 97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) und extremer Adipositas (BMI oberhalb der 99,5. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile) unterschieden.

Im Rahmen der Mikrozensus-Befragung des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahre 2009 fand sich Übergewicht in ca. 51 % der Stichprobe. Männer sind dabei häufiger von Übergewicht betroffen als Frauen [40].

Obwohl in den vergangenen Jahren mehrere Studien zum Zusammenhang zwischen BMI und Spermaqualität des Mannes erschienen sind, kann ein direkter Einfluss von Übergewicht und Adipositas auf die Fertilität als noch nicht gesichert gelten. Das hat mehrere Gründe:

- Der Nachweis von reduzierter Spermaqualität bei Übergewicht könnte darauf zurückzuführen sein, dass Männer mit Übergewicht gleichzeitig andere Risikofaktoren aufweisen, die möglicherweise Einfluss nehmen auf die Ejakulatqualität (kardiovaskuläre Erkrankungen, Metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus, Stressfaktoren, Fehlernährung).
- Die Studien fokussieren auf die Spermaqualität. Entscheidend wären aber Daten zu den Schwangerschaftsraten bei den entsprechenden Partnerinnen.
- Es fehlen Studien, die zeigen, dass eine Gewichtsabnahme von Männern auch zu einer Verbesserung der vorher reduzierten Spermaqualität führt.

Dennoch haben aktuelle Studien demonstriert, dass die Spermien übergewichtiger Männer Funktionsstörungen wie eine erhöhte DNA-Fragmentierung aufweisen [41] oder ein erhöhter BMI mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für verminderte Spermienkonzentration oder Fehlen von Spermien im Ejakulat assoziiert ist [42].

Medikamente

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermatozoen selbst und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden [43]. Medikamente mit Blockade des autonomen Nervensystems oder α -adrenerger Rezeptoren können zu Ejakulationsstörungen führen (trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidasehemmer, Guanethidin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Reserpin, Thiazide). Daneben treten Erektionsstörungen auch bei vielen psychotrop wirksamen Medikamenten (Chlorpromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Triflupromazin) und Benzodiazepinen (Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam) auf. Tranquilizer und Antidepressiva verursachen neben Ejakulations- ebenfalls Erektionsstörungen. Neben den oben genannten Tranquilizern, Antidepressiva und Antihypertensiva müssen auch Kardiaka (z. B. Digitalispräparate), Diuretika (z. B. Chlortalidon, Hydrochlorothiazid, Spironolacton), Lipidsenker (z. B. Clofibrinsäure), H_2 -Blocker (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Migränemittel (z. B. Dihydroergotamin), Antiphlogistika (z. B. Indometacin), Abmagerungsmittel (z. B. Fenfluramin), Opiate, Glukokortikoide, Östrogene und Gestagene berücksichtigt werden.

Die am besten untersuchten Substanzen mit direkter gonadotoxischer Wirkung sind sicherlich Zytostatika. Ihre reproduktionstoxikologische Potenz ist auf eine direkte Hemmung des Keimepithels und Störungen der hormonellen Regelkreise zurückzuführen.

Weitere, direkt die Spermatogenese hemmende Medikamente können Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiemetika (Metoclopramid) und Antiepileptika (Diphenylhydantoin) sowie bestimmte Antibiotika (Nitrofurantoin, Gentamycin, Cotrimoxazol) in hoher Dosierung sein. Auch für Salazosulfapyridin sind negative Effekte auf die Spermatogenese beschrieben worden, die wahrscheinlich durch den Metaboliten Sulfapyridin hervorgerufen werden.

Natürlich können Hormone wie Östrogene, Gestagene oder Androgene, aber auch Glukokortikoide in höherer Dosierung durch negative Feedback-Mechanismen die Ausschüttung von Gonadotropinen und damit die Spermatogenese hemmen. Häufiger sind arzneimittelbedingte Störungen der männlichen Fertilität durch antiandrogene (Spironolacton, Cimetidin, Flutamid) oder östrogenartige (Digitalis) Wirkungen, sowie durch Substanzen, die die Androgensynthese beeinflussen (Aminoglutethimid, Etomidat, Ketokonazol).

In einigen Kasuistiken wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Finasterid bei androgenetischer Alopezie und reduzierter Spermaqualität postuliert.

Genussgifte

Eine Assoziation zwischen reduzierter Spermaqualität und Nikotinkonsum ist bereits in Metaanalysen bestätigt worden [44]. Hierbei sind nicht nur Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien beeinträchtigt, sondern auch Spermienfunktionen und deren DNA-Integrität. Eine Störung der Implantation von Embryonen allein durch das väterliche Zigarettenrauchen wird sowohl unter IVF- als auch nach ICSI-Bedingungen beobachtet. Die in Embryonen rauchender Paare ebenso wie in Spermien nachweisbaren DNA-Addukte reaktiver Benzo(a)pyren-Metabolite sind vor allem paternalen Herkunft. Werden solche DNA-Läsionen nicht repariert, können sie zu einer gesteigerten Abortrate führen. Darüber hinaus wurde auch über ein geringeres Geburtsgewicht sowie eine erhöhte Rate maligner Erkrankungen im Kindesalter bei Nachkommen rauchender Väter berichtet. Im Hinblick auf die Fertilität männlicher Nachkommen wurde der negative Einfluss der vorgeburtlichen Schadstoffbelastungen durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft herausgestellt. Ein Konsum von > 10 Zigaretten pro Tag war mit einer signifikant niedrigeren Spermienkonzentration und höheren Serum-FSH-Spiegeln der Söhne im Vergleich zu Nachkommen nichtrauchender Frauen assoziiert.

Mäßiger Alkoholgenuss hat keinen schädlichen Einfluss auf die männliche Fertilität, während exzessives Trinken zu ausgeprägten testikulären und endokrinologischen Schäden führen kann [44]. Alkohol übt einen direkt toxischen Effekt auf den Hoden aus. Die ernsthafteste Konsequenz eines ausgeprägten Alkoholkonsums stellt die alkoholinduzierte Orchipathie mit Desintegration des Keimepithels und Übergang in ein Sertoli-cell-only-Syndrom dar. Alkoholiker mit Leberzirrhose können eine gestörte testikuläre Funktion mit Hodenatrophie und sexueller Impotenz aufgrund von Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und aufgrund von Vitamin- und Spurenelementmangel entwickeln. Schwerer Alkoholgenuss kann über eine Erniedrigung des Testosteronspiegels zu einer Reduktion von Spermienzahl und Ejakulatvolumen führen. Chronischer Alkoholismus kann die Zeitspanne bis zum Eintreten einer Schwangerschaft signifikant verlängern.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass vermehrtes Trinken des Mannes zu erhöhten Abortraten und zu einer verminderten Lebendgeburttrate bei IVF- und GIFT-Behandlungen führen kann. Die Dosis und Zeitdauer des Alkoholkonsums, die zu irreversiblen Hodenschäden führt, ist nicht bekannt. Die offensichtlich heterogenen Effekte des Alkohols auf die Spermaqualität können u. a. auf genetisch determinierte individuelle Dispositionsunterschiede im Hinblick auf entgiftende Enzymsysteme zurückgeführt werden.

Umweltfaktoren

Zu den Noxen, die eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität verursachen können, zählen neben Pharmaka und Genussgiften Umweltchemikalien und Berufsstoffe sowie physikalische Faktoren (Tab. 3). Zu den als gesichert geltenden Noxen gehören ionisierende Strahlung und Hitze, Schwermetallverbindungen, Pestizide sowie bestimmte organische Lösungsmittel. Zahlreiche weitere Substanzen stehen zumindest im Verdacht, ein reproduktionstoxisches Potenzial zu entfalten.

Tabelle 3: Exogene Noxen für die männliche Fertilität [9].

Genussgifte

- Alkohol
- Tabak
- Rauschgifte

Pharmaka

- Zytostatika
- Steroidhormone (anabol-androgene Steroide!)
- Glukokortikoide
- Imidazol
- Antikonvulsiva
- Antibiotika
- Antihypertensiva
- Diuretika
- und andere

Berufsstoffe, Umweltchemikalien*

- Pestizide, Herbizide (z. B. Dibromchlorpropan, Ethylendibromid)
- Schwermetalle (Pb-, Hg-Verbindungen)
- Lösungsmittel (z. B. Glykolether, Kohlenstoffdisulfid)
- Weichmacher (Phthalate)
- Nichtionische Tenside (z. B. Alkylphenole)
- Chlororganika (z. B. DDT, Dioxine, polychlorierte Biphenyle)

Physikalische Faktoren

- Hitze
- Ionisierende Strahlung
- (Elektromagnetische Felder?)

*Zahlreiche Umweltchemikalien gehören zu den „endokrinen Disruptoren“, d. h. entfalten östrogene, antiöstrogene oder antiandrogene Wirkungen.

Obwohl somit bei einer Vielzahl von umwelt- und arbeitsplatzrelevanten Substanzen negative Effekte auf die männliche Fertilität vermutet werden, liegen wirklich gesicherte Erkenntnisse nur bei wenigen Stoffen vor (z. B. bei dem Nematizid 1,2-Dibrom-3-Chlorpropan [DBCP], Pestiziden oder deren Bestandteilen wie z. B. Kepon, Ethylendibromid, DDT und seinen Metaboliten oder 2,3,7,8-Tetrachloridbenzo-p-Dioxin- (TCDD-) haltigen Mitteln, Glykolether [z. B. 2-Ethoxyethanol] und Kohlenstoffdisulfid aus der Gruppe der organischen Lösungsmittel, Blei und Quecksilber mit ihren Verbindungen) [45]. Ein schädigender Einfluss von Cadmium, Mangan, Quecksilber oder Bor auf die Spermatogenese bei Exposition von Männern gegenüber diesen Schwermetallen gilt hingegen als nicht gesichert [44]. Ein anderes Metall, das negative Effekte auf die Spermaqualität zu haben scheint, ist Aluminium [45].

Eine weitere Stoffgruppe, deren reproduktionstoxikologische Bewertung beim Menschen noch nicht abschließend möglich ist, umfasst die aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol oder Styrol.

Große Beachtung haben in den vergangenen Jahren Fremdstoffe mit hormonähnlicher Wirkung gefunden. Sowohl der fragliche allgemeine Abwärtstrend in der Spermienproduktion als auch Hinweise auf eine Zunahme von Hodentumoren werden mit einer vermehrten Exposition gegenüber solchen Substanzen in Zusammenhang gebracht [45]. Neben Phyto- und Mykoöstrogenen können verschiedene Chemikalien aus Industrie und Umwelt, wie die bereits genannten Pestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxine, Bisphenol A, Alkylphenole oder Phthalate, östrogenähnliche, antiöstrogene oder

antiandrogene Eigenschaften aufweisen; sie werden auch als „endocrine disruptors“ bezeichnet. Die Datenbasis für eine fundierte reproduktionstoxikologische Risikoabschätzung beim Menschen ist jedoch noch unzureichend [45].

■ **Vaterschaft bei älteren Männern**

In den vergangenen Jahren hat sich die Realisierung eines Kinderwunsches in spätere Lebensphasen verlagert. Neben vielen anderen Faktoren ist die demographische Entwicklung unserer Bevölkerung hierfür ursächlich. Gemäß den Zahlen des Statistischen Bundesamtes [46] hat ein Mann mit 65 Jahren derzeit eine weitere Lebenserwartung von > 17 Jahren; im Jahre 2060 wird sie sogar > 23 Jahre betragen. Damit ändern sich auch Lebensperspektiven.

Die Frage nach etwaigen Risiken für den Schwangerschaftsverlauf oder die Nachkommen durch die gleichzeitig immer älteren Väter wurde erst relativ spät ernsthaft gestellt und wissenschaftlich bearbeitet. Ein wesentliches Hindernis bei Erhebungen zum Alter der Väter ist, dass diese Daten nur selten erhoben werden.

Entsprechende Angaben finden sich zum Beispiel im Statistischen Jahrbuch 2011 des Statistischen Bundesamtes nicht. Als indirekter Hinweis für älter werdende Väter kann nur das Durchschnittsalter lediger Männer zum Zeitpunkt der Hochzeit gelten, das 1985 bei 26,6 Jahren und 2009 bei 33,1 Jahren lag [47].

Auch im Jahrbuch des Deutschen IVF-Registers sind die Informationen zum Lebensalter der Männer spärlich; der Auswertung ist nur zu entnehmen, dass das mittlere Lebensalter der Männer bei IVF/ICSI ihrer Frauen zwischen 1997 und 2010 von ca. 35 auf 38 Jahre gestiegen ist. Korrelationen zwischen dem Lebensalter der Männer und relevanten Faktoren, wie Befruchtungsraten der Eizellen oder Schwangerschaftsverlauf, fehlen aber [8].

Hinzu kommen methodische Probleme bei Studien, die sich mit Risiken für den Nachwuchs älterer Männer beschäftigen. Trotz dieser Einschränkungen erlauben die bisherigen Studien aber den Rückschluss, dass ein höheres Alter bei Männern mit Einschränkungen ihrer Fertilität verbunden sein kann. Im Falle der Vaterschaft kommt es zu einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei deren Partnerinnen, wie Früh- oder Fehlgeburten. Außerdem haben Kinder älterer Väter eine höhere Wahrscheinlichkeit für bestimmte Erkrankungen. Hierzu zählen autosomal-dominant vererbte Erkrankungen. Zudem wird die Zunahme einer Vielzahl verschiedener Erkrankungen oder Störungen diskutiert, wie Karzinome in der Kindheit, Prostatakarzinom, Diabetes mellitus, Multiple Sklerose, Zerebralaparese, Schizophrenie, bipolare Störungen, Autismus, Epilepsie, Alzheimer-Erkrankung, niedrigerer IQ oder Brustkrebs [48].

■ **Interessenkonflikt**

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis

Die Ursachen für Fertilitätsstörungen des Mannes können vielfältig sein und bedürfen einer interdisziplinären Abklärung. Ziel muss nach Möglichkeit die kausale Behandlung sein, bevor Methoden der assistierten Reproduktion eingesetzt werden.

Durch Berücksichtigung humangenetischer Befunde und eine detaillierte Spermienfunktionsdiagnostik lässt sich der Anteil so genannter idiopathischer Fertilitätsstörungen des Mannes reduzieren.

Veränderungen der Bevölkerungsstruktur werden dazu führen, dass sich Andrologen zunehmend mit Fragestellungen der Vaterschaft im höheren Alter und dessen Risiken beschäftigen müssen.

Bei jüngeren Patienten nimmt die Beratung im Sinne der Prävention von Fertilitätsstörungen (z. B. bei Übergewicht, Nikotinkonsum) einen zunehmenden Stellenwert ein.

Literatur:

1. Nieschlag E. Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 4–12.
2. Köhn FM, Schuppe HC, Haidl G. *Andrologie*. Hautarzt 2010; 61: 787–95.
3. Sütterlin S, Hoßmann I. *Ungewollt kinderlos*. 1. Aufl. Institut für Bevölkerung und Entwicklung, Berlin, 2007.
4. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. *WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male*. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
5. Nachtigall RD. International disparities in access to infertility services. *Fertil Steril* 2006; 85: 871–5.
6. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007; 22: 1506–12.
7. Bruckert E. How frequent is unintentional childlessness in Germany? *Andrologia* 1991; 23: 245–50.
8. Deutsches IVF-Register. 15. Jahrbuch. *J Reproduktionsmed Endocrinol* 2011; 8: 5–38.
9. Schuppe HC, Köhn FM. *Andrologie*. In: Plevig G, Landthaler M, Burgdorf WHC, et al. (Hrsg). *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. 6. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2012; 1422–47.
10. Tüttelmann F, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg). *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2009; 90–6.
11. Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetik der männlichen Infertilität. *Urologe* 2008; 47: 1561–7.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004; 364: 273–83.

13. Groth KA, Skakkebaek A, Høst C, et al. Klinefelter syndrome – a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 20–30.
14. Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, et al. Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2263–70.
15. Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). *Urologe* 2011; 50: 26–32.
16. Noordam MJ, Repping S. The human Y chromosome: A masculine chromosome. *Curr Opin Genet Dev* 2006; 16: 225–32.
17. Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, et al. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: The extended Münster experience. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 289–303.
18. Sijstermans K, Hack WW, Meijer RW, et al. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl* 2008; 31: 1–11.
19. Rørth M, Rajpert-De Meyts E, Andersson L, et al. Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 205 (Suppl): 166–86.
20. Köhn FM, Schuppe HC, Jung A, et al. Bedeutung der Hodenbiopsie in der Andrologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 532–57.
21. Bergmann M. Evaluation of testicular biopsy samples from the clinical perspective. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). *Andrology for the Clinician*. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 454–61.
22. Haidl G, Schuppe HC. Cytomorphological semen analysis. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds). *Andrology for the Clinician*. 1st ed. Springer, Heidelberg, 2006; 555–60.
23. World Health Organization. *WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates*. 5. Aufl. Springer, Heidelberg, 2012.
24. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 231–45.

25. Steger K, Cavalcanti MC, Schuppe HC. Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. *Int J Androl* 2011; 34: 513–27.
26. Hammadeh ME, Stieber M, Haidl G, et al. Association between sperm cell chromatin condensation, morphology based on strict criteria, and fertilization, cleavage and pregnancy rates in an IVF program. *Andrologia* 1998; 30: 29–35.
27. Manochantr S, Chiamchanya C, Sobhon P. Relationship between chromatin condensation, DNA integrity and quality of ejaculated spermatozoa from infertile men. *Andrologia* 2012; 44: 187–99.
28. La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. Effects of varicocelelectomy on sperm DNA fragmentation, mitochondrial function, chromatin condensation, and apoptosis. *J Androl* 2012; 33: 389–96.
29. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? *J Androl* 2009; 30: 219–29.
30. Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, et al. Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications – a position report. *Hum Reprod* 2010; 25: 824–38.
31. Aitken RJ, De Iuliis GN. On the possible origins of DNA damage in human spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 2010; 16: 3–13.
32. Weidner W, Pilatz A, Rusz A, et al. Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. *Aktuelle Urol* 2011; 42: 303–5.
33. Haidl G, Schuppe HC. Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltrakts. In: Krause W, Weidner W, Diemer T, et al. (Hrsg). *Andrologie – Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 4. Aufl. Thieme, Stuttgart, 2011; 347–53.
34. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 2012; 30: 23–30.
35. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. Chronic orchitis – a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 2008; 40: 84–91.

36. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner FM, et al. Are antisperm antibodies really associated with proven chronic inflammatory and infectious diseases of the male reproductive tract? *Eur Urol* 2009; 56: 708–15.
37. Diemer T, Hauptmann A, Weidner W. Therapie der Azoospermie: Operative Spermengewinnung (MESA, TESE, Mikro-TESE). *Urologe A* 2011; 50: 38–46.
38. Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, et al. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. *Int J Androl* 2011; 34: 291–8.
39. Köhn FM, Pflieger-Bruss S, Schuppe HC. Drückt das Körpergewicht bei Männern auf die Fertilität? *MMW Fortschr Med* 2011; 153: 37–8.
40. Statistisches Bundesamt. *Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
41. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, et al. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. *BJU Int* 2012; 110: 863–7.
42. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, et al.; Obesity-Fertility Collaborative Group. Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Intern Med* 2012; 172: 440–2.
43. Krause WKH. *Drugs compromising male sexual health*. 1st ed. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 2008.
44. Schuppe HC, Jung A, Köhn FM, et al. Wie Genußgifte die Fertilität beeinflussen können. *MMW Fortschr Med* 2011; 153: 33–6.
45. Köhn FM, Schuppe HC, Schill WB. Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Ejakulatqualität? *J Fertil Reprod* 2000; 4: 14–21.
46. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2009.
47. Statistisches Bundesamt. *Statistisches Jahrbuch 2011*. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 2011.
48. Nieschlag E. Greise Väter – kranke Kinder? *MMW Fortschr Med* 2012; 13: 43–6.

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn

Geboren 1961. Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Allergologie, Umweltmedizin, Andrologie. 1980–1986 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg und der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1986 Promotion. 1988 Beginn der dermatologischen Facharztausbildung. 1989–1999 Assistent und dann Leitender Oberarzt am Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen mit einjähriger Unterbrechung durch ein DFG-Ausbildungsstipendium in Chicago. 1998 Habilitation („Untersuchungen zu Nachweismethoden, Induktion und Einflussfaktoren der akrosomalen Reaktion menschlicher Spermatozoen“) und Ernennung zum Privatdozenten. 1999–2005 Leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München (seit 2004 apl. Prof.) bis zur Selbständigkeit in eigener Praxis und Gründung des Andrologicums München (zertifiziert durch TÜV Medical Services Süd). Volle Weiterbildungsermächtigung für Andrologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)