

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Diagnostik und Therapie beim Mann mit unerfülltem Kinderwunsch

Paasch U, Grunewald S, Schuppe H-C, Glander HJ

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010; 3 (1), 18-25

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Diagnostik und Therapie beim Mann mit unerfülltem Kinderwunsch

U. Paasch¹, S. Grunewald¹, H.-C. Schuppe², H.-J. Glander¹

Kurzfassung: Die WHO rechnet weltweit mit einem Zuwachs von 2 Millionen infertilen Paaren pro Jahr. Ein unerfüllter Kinderwunsch liegt vor, wenn ein Jahr lang regelmäßig, d. h. etwa 2x/Woche, ungeschützt Geschlechtsverkehr ausgeübt wurde, ohne dass eine Konzeption eintritt. Dabei ist in 50 % der Fälle eine alleinige oder partielle Verursachung der Infertilität durch den Mann zu erwarten. Zur Realisierung des Kinderwunsches werden Mindestzahlen von progressiv motilen, normomorphen Spermien benötigt, die in der Lage sind, den Fertilisierungsprozess erfolgreich zu absolvieren. Eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit ist häufig ein Summationseffekt mehrerer ätiopathogenetischer Faktoren und oft der Endzustand einer angeborenen oder erworbenen Schädigung des Germinal-epithels. Die Störung der Spermatogenese und der Spermienfunktionen kann auf hypothalamisch-hypophysärer, testikulärer oder post-testikulärer Ebene verursacht werden, wobei zu den häufigsten Ursachen bzw. Risikofaktoren einer eingeschränkten Fertilität des Mannes der Malescensus testis, Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes sowie die Varikozele zählen. Die Fertilitätsdiagnostik umfasst bedarfsweise angepasst die detaillierte Anamnese sowie die klinische Untersuchung mit Statuserhebung, Ejakulatdiagnostik, Hormondiagnostik, genetische Untersuchungen und die Analyse von Biopsiematerial. Prinzipiell mögliche Lösungswege bei unerfülltem Kinderwunsch sind die Akzeptanz des Spontanverlaufs, die rationale oder empirische medikamentöse Therapie, operative Maßnahmen und assistierte Fertilisierungstechniken.

Die medikamentöse Therapie wird rational insbesondere bei der Substitution eines Hormondefizits eingesetzt. Operative Maßnahmen umfassen Refertilisierungsoperationen bei Verschluss-azoospermie, die operative Gewinnung von Spermatozoen aus Hoden und Nebenhoden mit anschließender Kryokonservierung der Proben sowie die Behandlung der Varikozele neben Korrektur von Penisomalien und der Orchidopexie. Die Kryokonservierung gewonnener Spermatozoen bzw. Hodengewebsproben spielt eine wichtige Rolle im Rahmen der assistierten Fertilisation, da die Gewinnung und Verwendung der Gameten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen kann.

Abstract: Diagnosis and Treatment of Male Infertility. There is an estimated increase of approximately 2 million infertile couples per year according to the World Health Organization. Infertility is generally considered to be the absence of conception despite regular, i. e., twice weekly, unprotected intercourse for one year. The one-year time limit is based on the observation that in 90 % of unselected couples who wish to conceive, pregnancy occurs within the first year. The inability of a couple to conceive may either be caused by male and female infertility factors, or by contributing factors from both partners. The fertilisation of mature eggs mainly depends on a minimum number of progressive motile sperm with full cellular integrity. The source of abnormal spermatogenesis and sperm function can be found at various levels:

the hypothalamic-pituitary level as hypogonadotropic hypogonadism, the testicular level, e. g., genetic causes such as the Klinefelter syndrome or Y-chromosome deletions; undescended testes; infections or inflammatory reactions; sperm-damaging factors such as heat, everyday „drugs“ that reduce fertility, medications, environmental chemicals, or general medical disorders; or local circulatory disturbances such as occur in testicular torsion and varicocele and at the post-testicular level male fertility may be impeded by obstruction of sperm delivery routes, abnormal function of the epididymis, or anti-sperm antibodies. Andrologic diagnostic testing is not limited to the analysis of ejaculate. Diagnostic fertility testing includes obtaining a patient's history and performing a clinical examination, as well as conducting an analysis of ejaculate and hormone levels, sperm function, seminal plasma, and testicular tissue should also be evaluated if necessary. In male infertility, rational drug therapies are mainly aimed at correcting endocrine disorders. It should be recalled that germ cells do not have receptors for gonadotropins or testosterone. Surgical procedures include refertilisation in cases of obstructive azoospermia, sperm retrieval from epididymis and testis, orchidopexia, penile surgery and the treatment of varicocele. The cryopreservation of human sperm and testicular tissue plays an important role in assisted reproduction. **J Klin Endokrinol Stoffw 2010; 3 (1): 18–25.**

■ Einleitung

Die WHO rechnet weltweit mit einem Zuwachs von 2 Millionen infertilen Paaren pro Jahr [1]. Ein unerfüllter Kinderwunsch liegt vor, wenn ein Jahr lang regelmäßig, d. h. etwa 2x/Woche, ungeschützt Geschlechtsverkehr ausgeübt wird, ohne dass eine Konzeption eintritt. Das Zeitlimit in der Definition ist mit der Beobachtung begründbar, dass bei unselektierten Paaren mit Kinderwunsch 90 % der Schwangerschaften innerhalb des ersten Jahres eintreten. Unerfüllter Kinderwunsch ist das Resultat von männlichen und/oder weiblichen Infertilitätsfaktoren. Hierbei besteht eine wechselseitige Abhängigkeit, d. h. ein Partner kann z. B. die Fertilitätsstörungen

des anderen kompensieren oder aber die Einschränkungen bei einem Partner werden erst durch eine entsprechende Störung der Fortpflanzungsfähigkeit des anderen evident. Die Prävalenz der Infertilität beträgt in den Industrienationen ca. 4–14 %. Dabei ist in 50 % der Fälle eine alleinige oder partielle Verursachung der Infertilität durch den Mann zu erwarten [2]. Aber nur etwa 3–4 % aller Paare bleiben nach Abschluss ihrer reproduktiven Lebenszeit ungewollt kinderlos, während temporär in etwa 26 % der Fälle ein unerfüllter Kinderwunsch bestand.

■ Männliche Fertilitätsstörungen

Die Ursachen männlicher Infertilität können vielfältig sein [3]. Häufige Symptome einer Pathospermie sind: Oligo-Astheno-Teratozoospermie (OAT-Syndrom, 21 %), Asthenozoospermie (17 %), Teratozoospermie (10 %) und Azoospermie (9 %) [2]. Dementsprechend muss die Ursachenabklärung breit gefächert aufgestellt sein [4].

Ursachen

Ein Paar kann seinen Kinderwunsch nur erfüllen, wenn der Mann in der Lage ist, in den periovulatorischen Perioden seiner Partnerin Spermien im hinteren vaginalen Bereich zu depo-

Aus der ¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig, Weiterbildungszentrum der European Academy of Andrology, Campus Leipzig, und der ²Andrologischen Ambulanz, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Weiterbildungszentrum der European Academy of Andrology, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen/Justus-Liebig-Universität Gießen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Uwe Paasch, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Universität Leipzig, Weiterbildungszentrum der European Academy of Andrology, Campus Leipzig, D-04103 Leipzig, Philipp-Rosenthal-Straße 23–25; E-Mail: uwe.paasch@medizin.uni-leipzig.de

nieren. Dieser Vorgang setzt eine normale Anatomie und Physiologie seiner Genitalorgane voraus. Zur Realisierung des Kinderwunsches werden Mindestzahlen von progressiv motilen, normomorphen Spermien benötigt, die in der Lage sind, den Fertilisierungsprozess erfolgreich zu absolvieren. Eine eingeschränkte Zeugungsfähigkeit ist häufig ein Summationseffekt mehrerer ätiopathogenetischer Faktoren und oft der Endzustand einer angeborenen oder erworbenen Schädigung des Germinallepitels.

Störung der Spermatogenese und der Spermienfunktionen

Die Störung der Spermatogenese und der Spermienfunktionen kann auf verschiedenen Ebenen verursacht werden:

1. Auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene als hypogonadotroper Hypogonadismus infolge einer hypothalamischen Störung oder Hypophyseninsuffizienz.
2. Auf testikulärer Ebene sind die Ursachen vielfältig, z. B. genetisch bedingt in Form des Klinefelter-Syndroms oder von Deletionen des Y-Chromosoms, weiterhin nach Maldescensus testis, Infektionen/Entzündungsreaktionen, durch Spermatogenese-schädigende Faktoren wie z. B. Hitze, Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien oder Allgemeinerkrankungen, und schließlich durch lokale Kreislaufstörungen bei Hodentorsion und Varikozele.
3. Post-testikulär kann die Fertilität durch Obstruktionen der ableitenden Samenwege, Störungen der Nebenhodenfunktion oder Anti-Spermien-Antikörper beeinträchtigt werden.

Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion, Hypo- bzw. Epispadien und Penisdeformationen auftreten.

Störungen der Androgenwirkung an den Zielorganen

Störungen der Androgenwirkung an den Zielorganen, z. B. infolge von Androgen-Rezeptor-Mutationen, werden als Ursache von Infertilität und Hypogonadismus (siehe unten) selten beobachtet.

Darüber hinaus können auch exogene Noxen, z. B. „Lifestyle“-bezogene Faktoren, insbesondere Genussgifte (Nikotin, Alkohol, Rauschmittel), Anabolika oder genitale Hitzeexposition (z. B. Vollbäder) eine Rolle spielen [5].

In der Sprechstunde zählen zu den häufigsten Ursachen einer eingeschränkten Fertilität des Mannes der Maldescensus testis, Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes sowie die Varikozele.

Maldescensus testis

Ein Maldescensus testis (alle Formen einer anomalen Lage des Hodens; Prävalenz am Ende des 1. Lebensjahres ca. 1 %) findet sich in der Vorgeschichte von ca. 8–12 % der Patienten mit Fertilitätsstörungen. Die Behandlung sollte möglichst vor Ende des 1. Lebensjahres begonnen werden; sie erfolgt hormonell (durch humanes Choriongonadotropin, hCG oder „Gonadotropin Releasing Hormone“ [GnRH]) oder operativ (Funikulolyse/Orchidopexie). Neben der Fertilitätsstörung ist bei Maldescensus testis auch nach erfolgter Therapie ein gegenüber Kontrollgruppen 4–6-fach erhöhtes Hoden-Malignomrisiko zu beobachten.

Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes sind bei ca. 8–15 % der Patienten wesentliche Ursache einer Fertilitäts-einschränkung. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden, wobei akute, schmerzhafte Krankheitsbilder in der Kinderwunschsprechstunde nur ausnahmsweise gesehen werden. Die Interpretation von Laborergebnissen zum Thema „Samenwegsinfektion“, die sich auf den Nachweis von Erregern, ein vermehrtes Auftreten von Leukozyten und/oder Entzündungsmediatoren im Ejakulat sowie eine verminderte Sekretionsleistung der akzessorischen Drüsen stützt, ist häufig schwierig. Testikuläre Entzündungsreaktionen können in der Regel nur durch eine Hodenbiopsie gesichert werden [6, 7].

Die Varikozele ist eine Erweiterung der Venen des Plexus pampiniformis, die klinisch in 4 Schweregrade eingeteilt wird:

- Grad 0 Subklinische Varikozele (Nachweis nur durch Ultraschall-Doppler-Untersuchung)
- Grad I Tastbare Varikozele unter Valsalva-Pressmanöver
- Grad II Tastbare Varikozele
- Grad III Sichtbare Varikozele im Stehen und im Liegen

Die Häufigkeit der Varikozele bei Infertilitätspatienten wird mit 25–40 % angegeben, im Vergleich zu 8–10 % bei unselektierten Männern. Bei Heranwachsenden sollte eine Varikozele Grad II oder III bei abnehmenden Hodenvolumina und/oder abnehmender Ejakulatqualität behandelt werden. Beim Erwachsenen kann die Hodenfunktion bis hin zur Azoospermie beeinträchtigt sein. Der Effekt einer Varikozelenbehandlung auf Schwangerschaftsraten wird jedoch kontrovers diskutiert. Die Partnerin sollte eine normale Fertilität oder eine korrigierbare Fertilitätsstörung aufweisen.

Bei etwa einem Drittel der infertilen Patienten bleibt die ursprüngliche Infertilitätsursache ungeklärt. Die modernen Methoden der Molekulargenetik reduzieren allerdings diesen Anteil zunehmend, indem sie anlagebedingte chromosomale Strukturen beschreiben, die mit einer Germinallepitel-Schädigung assoziiert sind.

Fertilitätsdiagnostik

Die andrologische Diagnostik nur als Ejakulatanalyse aufzufassen, ist ärztlich nicht vertretbar. Der Vergleich mit der Hämatologie liegt nahe, die auch nicht nur auf das Blutbild reduziert werden kann. Die Infertilitätsdiagnostik umfasst Anamnese, klinische Untersuchung, Ejakulatanalyse und Hormonbestimmungen sowie bedarfsweise erweiterte Labordiagnostik hinsichtlich Spermienfunktionen, Seminalplasma und Hodengewebe [8–10].

Anamnese

Da unerfüllter Kinderwunsch immer ein Paarproblem ist, sollte bei der Erstkonsultation oder bei der Auswertung der ersten Untersuchungsergebnisse immer mit beiden Partnern gesprochen werden. Die Paaranamnese sollte folgende Sachverhalte erfragen: Dauer der Partnerschaft und des Kinderwunsches, frühere Konzeptionen und Schwangerschaftsverläufe (auch in anderen Partnerschaften), *Vita sexualis* mit Fragen zum Kon-

zeptionsoptimum, eventuell durchgeführte gynäkologische Diagnostik und Therapie.

Die andrologische Anamnese eruiert insbesondere frühere Erkrankungen des Mannes mit Relevanz zur Infertilität, z. B. Hodenhochstand, Entzündungen des Genitaltraktes, Pubertätsanomalien, postpubertale Mumpsorchitis, Allgemeinerkrankungen (z. B. arterielle Hypertonie, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Malignome, neurologische oder psychische Erkrankungen mit entsprechender medikamentöser Therapie), Operationen bzw. Traumen im Becken- oder Genitalbereich (z. B. Hernie/Herniotomie, Vasektomie, retroperitoneale Eingriffe), Medikamente (z. B. Zytostatika, Hormone einschließlich Anabolika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antihypertensiva), Genussgifte (Alkohol, Nikotin, Rauschmittel), ionisierende Strahlung, genitale Hitzeexposition (z. B. oft heiße Vollbäder, Sauna, sitzende Tätigkeit), arbeitsplatzbezogene Expositionen, spezielle *Vita sexualis* (Frage nach partner- oder situationsbezogenen Libido-, Erektions-, Ejakulations- und Orgasmusstörungen), ungewollte Kinderlosigkeit bei nahen Verwandten sowie Erbkrankheiten.

Klinische Untersuchung

Beim Allgemeinstatus ist insbesondere auf Symptome zu achten, die Hinweise auf einen Androgenmangel oder hormonelle Störungen im Bereich der Hypophysen-Gonaden-Achse geben: Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Taillenumfang, Bauchumfang, Körperproportionen (Ausschluss eines eunuchoiden Hochwuchses), Fettverteilung (gynoid? android?), Bartwuchs, Pubesbehaarung (Verlauf der Haarlinie), Brustdrüsenanomalien (Gynäkomastie). Der Genitalstatus sollte folgende Organe berücksichtigen und mögliche pathologische Veränderungen erfassen: Lage, Größe und Konsistenz der Hoden (Hodentumor? normal: skrotale Lagerung, prall-elastische Konsistenz, Volumen ≥ 12 ml), Nebenhoden (Druckempfindlichkeit, Indurationen, Zysten, Spermatozelen?), Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, CBAVD?), Plexus pampiniformis (Varikozele?), Skrotum (Spermatozele, Hydrozele, Skrotalhernie?), den Penis (Phimose, Balanitis, Hypo- oder Epispadie, Deviationen, Verhärtungen?) und die Prostata durch digitale rektale und wenn möglich, sonographische Untersuchung.

Ergänzend können eine Doppler-/Duplex-Sonographie des Plexus pampiniformis zum Varikozelennachweis oder der Penisarterien bei kompletter erektiler Dysfunktion durchgeführt werden, letzteres gegebenenfalls auch nach intrakavernöser Injektion vasoaktiver Pharmaka (z. B. Prostaglandin E1). Eine Sonographie des Skrotalinhaltes ermittelt das Hodenvolumen und die Echostruktur von Hoden und Nebenhoden und kann nichtpalpable pathologische Befunde identifizieren, insbesondere Hodentumoren.

Ejakulatdiagnostik

Die Frage nach den Labormethoden zur Einschätzung der männlichen Fertilität muss unter Bezugnahme auf das Fertilisierungspotenzial der Spermatozoen in vivo beantwortet werden: Es werden motile normomorphe Spermien mit intakter Membranstruktur und -funktion benötigt, die in der Lage sind, die Eizelle zu erreichen, an Eizellstrukturen zu binden,

die Eizelhüllen zu penetrieren und mit dem haploiden Chromosomensatz eine normale Embryogenese zu induzieren. Spermienfunktionstests repräsentierten In-vitro-Labormodelle von Teilschritten des Fertilisierungsprozesses in vivo. Das Basisspermiogramm ist dabei nur der erste Schritt der andrologischen Labordiagnostik mit dem Charakter einer Screeninguntersuchung. Die Untersuchungen im andrologischen Labor sollten sich an den Empfehlungen der WHO in der derzeit gültigen Ausgabe von 1999 orientieren. In Kürze ist jedoch eine Neuauflage zu erwarten [11].

Ejakulatgewinnung

Das Ejakulat sollte nach Gewinnung keinen extremen mechanischen Belastungen, Temperaturen und spermientoxischen Substanzen ausgesetzt sein. Die Karenzzeit sollte 2–7 Tage betragen [12].

Ejakulatuntersuchung

Das Basisspermiogramm besteht in den Angaben folgender Variablen: Spermienzahl (pro Milliliter und pro Ejakulat), Differenzierung der Spermienmotilität in progressiv schnell, progressiv langsam, lokal motil und immotil (fakultativ kann zusätzlich eine computerassistierte Spermienmotilitätsanalyse eingesetzt werden), Spermienvitalität (Eosin-Y-Färbung), Differenzierung der Spermienmorphologie nach Ausstrichfärbung und Bestimmung von Volumen, pH-Wert, Viskosität, Farbe, Geruch, Verflüssigungszeit sowie Beurteilung im Nativpräparat (Tab. 1 und 2) [12].

Erweiterte Ejakulatuntersuchungen im Seminalplasma

Als biochemische Marker zur Beurteilung der sekretorischen Funktion des Nebenhodens kann die α -Glukosidase (normal: > 11 mE/Ejakulat), der Bläschendrüsens die Fruktose (normal: > 13 μ mol/Ejakulat) und der Prostata die saure Phosphatase (normal > 200 E/Ejakulat) bestimmt werden. Als Entzündungsparameter können Granulozyten-Elastase sowie Zytokine neben der mikrobiologischen Erregerdiagnostik (z. B. Chlamydien, Mykoplasmen) bestimmt werden.

Erweiterte Untersuchungen am Spermium

Wenn mit den Ergebnissen des Basisspermiogramms die Infertilität nicht zu erklären ist oder die Spermien bei den Methoden der assistierten Fertilisierung eingesetzt werden sollen, sind weitere Spermienfunktionstests erforderlich. Sie erfassen z. B. die Spermien-Zervikalmukos-Interaktion, Akrosinaktivität, akrosomale Reaktionsfähigkeit, die Chromatinkondensation und DNS-Fragmentierung. Darüber hinaus kann auch durch eine „Generalprobe“ der Spermienaufbereitung eine prognostische Aussage über die Zellausbeute und Toleranz der Spermien gegenüber den Separierungstechniken bei den Methoden der assistierten Reproduktion getroffen werden.

Interpretation der Spermiogramme

Die Interpretation der spermnologischen Untersuchungsergebnisse bereitet oft Schwierigkeiten, weil einerseits Männer mit normalen Spermiogrammergebnissen nicht in der Lage waren, eine Konzeption zu erreichen und andererseits pathologisch eingestufte Proben sich als fertil erwiesen. Trotzdem besteht kein Zweifel daran, dass die Spermiogrammvariablen zentrale Bedeutung für die Fertilitätsbeurteilung haben. In

Tabelle 1: Parameter und Referenzwerte des Basis-Spermiogramms. Nach [12].

Ejakulatvariable	Referenzwerte	Hinweise zur Methodik
Volumen	≥ 2 ml	z. B. skaliertes Zentrifugenröhrchen
pH	7,2–8,0	Indikator-Papier
Verflüssigungszeit	< 60 min.	
Spermatozoenkonzentration	≥ 20 x 10 ⁶ pro ml	z. B. Neubauer-Zählkammer, nach Verdünnung mit immobilisierender Lösung
Gesamtspermatozoenzahl	≥ 40 x 10 ⁶ pro Ejakulat	
Motilität a: Schnelle, lineare progressive Beweglichkeit (≥ 25 µm/s bei 37 °C) Orientierung: Spermien, die in 1 Sekunde die 5-fache Wegstrecke der Länge ihres Kopfes zurücklegen b: Langsame oder träge progressive Beweglichkeit c: Nichtprogressive Beweglichkeit (< 5 µm/s) d: Immotilität	≥ 50 % mit Vorwärtsbeweglichkeit (d. h. Kategorien „a“ und „b“) oder ≥ 25 % mit schneller linearer Beweglichkeit (d. h. Kategorie „a“ innerhalb von 60 min. nach Probengewinnung)	Nativpräparate (ca. 10 µl) im Phasenkontrast, 400-fache Vergrößerung; Motilität mehrfach bestimmen (Abnahme innerhalb von 4 h < 15 %)
Morphologie	(≥ 15 % Spermatozoen mit normaler Morphologie)	Färbung von Ausstrichpräparaten nach Papanicolaou und/oder Shorr; gegebenenfalls Schnellfärbung (z. B. Hemacolor®)
Vitalität	≥ 75 % vital, d. h. Spermatozoen, die keinen Farbstoff annehmen	Färbung mit 0,5 % Eosin („rot = tot“)
Leukozyten	< 1 x 10 ⁶ /ml	Bestimmung Peroxidase-positiver Zellen

Kohortenstudien ergaben sich sowohl signifikante Korrelationen zwischen Spermaqualität und Schwangerschaftsrate als auch Cut-off-Spermiogrammwerte zwischen fertilen und infertilen Männern. Das Hauptproblem ist, dass für den einzelnen Patienten nicht mit gleicher Sicherheit die Fertilität prognostiziert werden kann. Zwei Gründe sind dafür verantwortlich: (1) Wichtige Spermienfunktionen werden im Basis-Spermiogramm nicht erfasst, z. B. Spermien-Oozyten-Interaktionen, Zervix-Mukus-Penetration und (2) Kompensationsmechanismen durch die Partnerin bleiben unberücksichtigt.

Folgende Aussagen zum Spermiogramm sind heute aber allgemein anerkannt:

1. Der Nachweis intakter motiler Spermien mit normaler Morphologie schließt eine absolute Zeugungsunfähigkeit aus.
2. Eine Verschlechterung der Spermiogrammvariablen ist mit steigender Infertilitätswahrscheinlichkeit assoziiert.
3. Die von der WHO empfohlenen Referenzwerte für ein normales Spermiogramm (Tab. 1) sind nicht die Cut-off-Werte zwischen fertilen und infertilen Männern.
4. Für den Individualfall kann die Fertilitätswahrscheinlichkeit nur in groben Bereichen angegeben werden.
5. Eine signifikante Verminderung der Fertilitätskapazität ist anzunehmen bei einer Spermienkonzentration < 5 Millionen/ml, einem Prozentanteil motiler Spermien < 20 % und bei einem Prozentanteil normomorpher Spermien < 10 %.
6. Das Fertilisierungspotenzial sinkt dramatisch bei < 1 Million motiler normomorpher Spermien pro Ejakulat und ist
7. nahezu aufgehoben, wenn dieser Wert 30.000 unterschreitet.

Hormondiagnostik

Basishormonwerte erlauben indirekt Rückschlüsse auf die hormonelle Steuerung der Hodenfunktion und der Spermato-

Tabelle 2: Spermiogramm-Nomenklatur. Nach [12].

Normozoospermie	Normale Ejakulatbefunde
Oligozoospermie	< 20 x 10 ⁶ Spermatozoen/ml
Asthenozoospermie	Einschränkung der Motilität (< 50 % Spermien mit Vorwärtsprogression Kategorien „a“ und „b“ oder < 25 % Spermien mit Beweglichkeit der Kategorie „a“)
Teratozoospermie	Verminderung des Anteils normomorpher Spermien unter 15 %
Oligoasthenoteratozoospermie	Alle 3 Variablen sind gestört („OAT-Syndrom“)
Nekrozoospermie	Keine vitalen Spermatozoen
Azoospermie	Keine Spermatozoen im Ejakulat
Hypospermie (Parvispermie)	Ejakulatvolumen < 2 ml
Aspermie	Kein Ejakulat

genesequalität. Die wichtigsten Hormonparameter sind das follikelstimulierende Hormon (FSH) und das Inhibin B, gefolgt von Testosteron und dem luteinisierenden Hormon (LH) als Testosteron-LH-Quotient. Die FSH-Serumkonzentrationen zeigen einerseits in weiten Grenzen eine positive Korrelation mit dem Schädigungsgrad der Spermatogenese, andererseits eine negative Korrelation mit Hodenvolumen und Spermiengesamtzahl im Ejakulat. Umgekehrte Verhältnisse gelten für Inhibin B als Sekretionsprodukt der Sertoli-Zellen.

Eine basale Hormondiagnostik ist bei Fertilitätspatienten nur bei reduzierter Ejakulatqualität erforderlich. Bei Androgenmangelsymptomen bzw. Zeichen eines Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion oder Gynäkomastie ist ein erweiterter Status, gegebenenfalls einschließlich hormoneller Stimulationstests sinnvoll (Tab. 3). Zum erweiterten Hormonstatus

gehören Prolaktin, Estradiol und das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), letzteres für die Berechnung des freien Testosterons aus Gesamttestosteron und SHBG.

Hodenbiopsie

Die Durchführung einer Hodenbiopsie sollte grundsätzlich mit der Möglichkeit einer Kryokonservierung von Hodengewebe oder extrahierter Spermien für eine eventuelle spätere assistierte Fertilisierung verbunden sein!

Anlass für die Durchführung einer Hodenbiopsie sind heute 2 Hauptfragen: (a) Dokumentation der testikulären Histologie im Sinne der Diagnosesicherung und (b) Klärung der Erfolgsaussichten für eine testikuläre Spermienextraktion (TESE). Diese Spermien sollen später für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) in die Eizelle der Partnerin verwendet werden.

Selbst bei erhöhtem Serum-FSH zeigt sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit „Produktions-Azoospermie“ eine fokale Spermatogenese mit testikulären Spermatisiden.

Eine Hodenbiopsie ist gegenwärtig indiziert bei:

1. Azoospermie (zur Differenzierung zwischen „Produktions“- und „Verschluss“-Azoospermie und Gewinnung von Gewebeprobe für die TESE)
2. Kryptozoospermie (eine Spermienzahl, die nicht für eine ICSI ausreicht und deshalb ein Verfahren wie bei der Azoospermie erfordert)
3. Kontralateralem Hodentumor und Kryptorchismus im Erwachsenenalter (Ausschluss eines Carcinoma in situ [CIS])
4. Unklaren sonographischen Hodenbefunden (Ausschluss eines CIS)
5. Progredienter Verschlechterung der Ejakulatqualität unklarer Genese (Ausschluss von CIS oder chronischen testikulären Entzündungsreaktionen)

Humangenetische Diagnostik

Die Wahrscheinlichkeit, Chromosomenaberrationen zu finden, hängt nur von der Spermienzahl im Ejakulat ab. Bei Spermienkonzentrationen < 5 Millionen/ml oder Azoospermie sollte eine zytogenetische Diagnostik erfolgen.

Das Instrumentarium der zytogenetischen Diagnostik umfasst dabei

1. Chromosomenanalysen (Karyotypisierung) zur Erfassung numerischer oder struktureller Aberrationen
2. Molekulargenetische Diagnostik von Y-chromosomalen Mikrodeletionen („Azoospermiefaktor“ [AZF] auf dem langen Arm des Y-Chromosoms)

3. Molekulargenetische Diagnostik des Zystische-Fibrose-Transmembran-Regulator- (CFTR-) Gens
4. Gegebenenfalls Analyse von Spermatozoen mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH), da sich nicht alle Chromosomenaberrationen in Spermien auch in den Leukozyten, die normalerweise Gegenstand der zytogenetischen Diagnostik sind, widerspiegeln

Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen

Prinzipiell sind 4 Lösungswege bei unerfülltem Kinderwunsch möglich:

1. Akzeptanz des Spontanverlaufs
2. Rationale oder empirische medikamentöse Therapie
3. Operative Maßnahmen
4. Assistierte Fertilisierungstechniken

Die rationale medikamentöse Therapie der männlichen Infertilität betrifft vor allem endokrinologische Erkrankungen und deren Korrektur [13]. Etablierte Therapien sind hierbei die Substitutionstherapie mit GnRH oder Gonadotropinen, sowie die Behandlung der Hyperprolaktinämie mit Dopaminagonisten. Weiterhin ist eine erreg- und resistenzgerechte Therapie von Infektionen bzw. die medikamentöse Behandlung von Entzündungen möglich [14, 15]. Darüber hinaus wurden aus der Erfahrung heraus zahlreiche Therapien mit positivem Effekt auf die Spermatogenese beschrieben, z. B. Antiöstrogene, Antioxidantien, Kallikrein, L-Carnitin, Mastzellblocker, Pentoxifyllin u. a., deren tatsächlicher Wert meist nicht abschließend beurteilt werden kann, da keine suffizienten Studien existieren. Große Hoffnungen werden in molekularbiologische Forschungen gesetzt, die vielleicht in der Zukunft eine Restitution der gestörten Spermatogenese über gezielte Beeinflussung der parakrinen und juxtakrinen testikulären Signalwege ermöglichen werden.

Operative Maßnahmen

1. Refertilisierungsoperationen bei Verschlussazoospermie
2. Operative Gewinnung von Spermatozoen aus Hoden und Nebenhoden mit anschließender Kryokonservierung der Proben
3. Behandlung der Varikozele
4. Korrektur von Pisanomalien, Orchidopexie

Verfahren der assistierten Reproduktion und ihre spermio-logischen Voraussetzungen

1. Intrauterine Insemination (IUI), Minimalvoraussetzung: 1,6 Millionen progressiv motile Spermien pro Ejakulat
2. In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer (IVF-ET), Minimalvoraussetzung: > 1 Million progressiv motiler Spermien nach Aufbereitung und 5 % normomorphe Spermien
3. Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI), Minimalvoraussetzung: Einzelne vitale Spermien

Kryokonservierung von Spermatozoen

Die Kryokonservierung von Spermienproben ist eine wichtige präventive Maßnahme („Fertilitätsversicherung“), die bei malignen Erkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter vor operativen Eingriffen, Chemo- oder Strahlenthera-

Test	Funktion	Durchführung	Parameter (Anstieg des Basalwertes)
GnRH-Test	Gonadotrope Sekretionskapazität der Hypophyse	100 µg GnRH i. v. Blutentnahmen: 0, 30, 45 min.	LH (2–4-fach) FSH (1,5–2-fach)
hCG-Test	Androgene Sekretionskapazität der Hoden	5000 IE hCG i. m. Blutentnahmen: 0, 48, 72 h	Testosteron (1,5–2-fach)

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; hCG: humanes Choriongonadotropin

pie mit potenziell negativen Effekten auf die Fertilität angeboten werden sollte. Darüber hinaus spielt die Kryokonservierung gewonnener Spermatozoen bzw. Hodengewebeproben eine wichtige Rolle im Rahmen der assistierten Fertilisation (s. o.). Erforderliche Voruntersuchung sind HIV- und Hepatitis-Serologie sowie die mikrobiologische Untersuchung des Ejakulats [16, 17].

Hypogonadismus

Der Hypogonadismus (HG) des Mannes bezeichnet jede Insuffizienz der Testes, die sich laborchemisch oder klinisch durch Androgenmangelsymptome verifizieren lässt. Der HG kann erworben oder angeboren sein. Im Wesentlichen ist das Androgendefizit das vorherrschende Symptom und infolgedessen die Hormonsubstitution die wichtigste Therapie. Zur Klassifizierung des HG und Bestimmung der androgenen testikulären und gonadotropen hypophysären Sekretionsreserve können die in Tabelle 3 beschriebenen Stimulations-tests eingesetzt werden.

Unter den hypogonadalen Patienten findet man die häufigste numerische Chromosomenaberration des Mannes, das Klinefelter-Syndrom. Höheres Alter der Mutter ist dafür ein Risikofaktor. Das Klinefelter-Syndrom ist bei Adoleszenten und Erwachsenen durch mindestens ein überzähliges X-Chromosom, Androgendefizit, erhöhte Gonadotropine, kleine Hoden mit Fibrose und Hyalinisierung der Tubuli seminiferi, Gynäkomastie, lange untere Extremitäten, spärlichen Bartwuchs und geringe sexuelle Aktivität charakterisiert. Die Häufigkeit des Syndroms beträgt in der allgemeinen Bevölkerung 0,1–0,2 %, unter Infertilitätspatienten etwa 3 % und bei Patienten ohne Spermien im Ejakulat etwa 11 %. Bei Gynäkomastie ist mit einem um den Faktor 20 erhöhten Risiko eines Mammakarzinoms zu rechnen.

Testosteronsubstitutionstherapie

Bei dieser Behandlung sollten folgende 4 Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Nachgewiesenes Testosterondefizit
2. Klinische Symptomatik des Defizits
3. Beseitigung der Symptomatik unter Testosteronsubstitution und
4. Ausschluss von Kontraindikationen

Ziel der Substitution ist ein permanenter Testosteronwert im physiologischen Bereich. Weniger als 10 % der bedürftigen Hypogonadiker erhalten derzeit einer aktuellen Studie zufolge eine adäquate Hormonersatztherapie, obwohl eine übersichtliche und sinnvolle Auswahl an Präparaten zur Verfügung steht [18]. Leichte Applizierbarkeit, hohe Effizienz und geringe Nebenwirkungen zeichnen die neuen Produkte aus.

In Deutschland stehen gegenwärtig intramuskulär, oral oder perkutan zu applizierende Testosteronpräparate zur Verfügung. Daneben existieren sublingual und subkutan einsetzbare Medikamente. Ein nasal applizierbares Testosteron hat sich nicht durchgesetzt [19].

Perorale und buccale Testosteronapplikation

Von den verfügbaren Präparationen empfiehlt sich Testoste-

ronundecanoat zur oralen Applikation. 17α -Methyltestosteron und Fluoxymesteron gelten heute als obsolet.

In Deutschland ist Testosteronundecanoat unter dem Handelsnamen Andriol® (Organon) als 40-mg-Kapsel rezeptierbar. Die Veresterung mit Undecansäure in der 17β -Position bewirkt die Bindung an Chylomikronen und damit den Transport des Hormons über den Ductus thoracicus unter partieller Vermeidung des First-Pass-Effektes. Die orale Resorption unterliegt damit in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme großen inter- und intra-individuellen Schwankungen und einer geringen Bioverfügbarkeit [20]. Für eine ausreichende Substitution sind 120–240 mg verteilt auf 3 Tagesdosen zu verordnen. Damit ist der Behandlungserfolg an eine gute Compliance gebunden.

Eine neue Variante der Testosteronapplikation wurde mit der Entwicklung von mukoadhäsiven Testosteronapplikatoren in Form kleiner, in die Mundschleimhaut zu legenden „Tabletten“ verfügbar [21]. Diese Form der Testosterontherapie ermöglicht ebenso die verzögerte Abgabe des Hormons und bewirkt damit eine Anhebung der Hormonspiegel auf physiologische Werte innerhalb von 4 Stunden. Bei Applikation alle 12 h erreichen 97 % der Patienten normale Serumtestosteronwerte.

Perkutane Testosteronapplikation

Die bis vor einigen Jahren favorisierte Applikation von Testosteronpflastern hat aufgrund des Nebenwirkungsspektrums und der Praktikabilität an Bedeutung verloren. Derzeit verfügbar ist ein transdermal applizierbares Testosteron (Testopatch 1,2 mg/24 h, Ferring). Weiterhin angeboten wird Intrinsa 300 µg (P & G Pharmaceuticals).

Derzeit klar favorisiert werden neben der Injektion jedoch Gelapplikationen. Zurzeit werden mehrere Gelapplikationen auf dem Markt angeboten, die eine praxisrelevante Alternative zu den bisher verfügbaren oralen und injizierbaren Testosteronen darstellen. Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Gelgrundlagen stellen zudem noch bessere Resorptionen bei geringen Nebenwirkungen und minimierter Gefahr der Hormonübertragung [22] durch nichtresorbierbares Gel in Aussicht [23]. In Zukunft stehen als perkutane Systeme möglicherweise auch Sprays zur Verfügung [24].

Testosteron-Gel

Das hydroalkoholische Gel ist einfach zu handhaben und kann auf die Haut aufgetragen werden. Bei einer sehr guten Verträglichkeit zeichnet es sich zudem durch eine gute Pharmakokinetik aus. Etwa 10 % von 50 mg Testosteron in einem 1 % Gel (5 g) werden absorbiert und gelangen ohne First-Pass-Effekt in die systemische Zirkulation. Damit ist eine tägliche Applikation von 5–10 g Gel/Tag völlig ausreichend. Die schnelle Resorption über die Haut bewirkt physiologische Testosteronspiegel bereits nach einigen Stunden. Nach 2–3 Tagen der Applikation ist die Aufsättigungsphase abgeschlossen. Über den Tag wirkt die Haut als Speicher und gibt das notwendige Testosteron an die systemische Zirkulation weiter.

Die täglichen Variationen des Testosteronspiegels sind in der Amplitude ähnlich dem zirkadianen Rhythmus bei endokriner Sekretion. Ähnlich werden physiologische Testosteronspiegel mit einer 5-g-Geldosierung (50 mg Testosteron) erreicht [25]. In einer kürzlich avisierten Studie sollen zwischen 1700 und 2400 Patienten in Kanada, Deutschland, Russland, Osteuropa sowie im Mittleren und Nahen Osten hinsichtlich der Sicherheit von Testosterongelanwendungen aber auch der Lebensqualität unter praktisch täglichen Bedingungen untersucht werden [26]. Neuerdings sind die Gelapplikationen auch mit einem „Hub-Spender“ möglich. Allerdings zeigen eigene Erfahrungen eine Abhängigkeit der abgegebenen Gelmenge vom ausgeübten Druck auf den Applikator.

Intramuskuläre Testosteronapplikation

Intramuskulär verabreichbares Testosteron steht als Testosteronpropionat, -enanthat, -cypionat, -undecanoat, -buciclat und 19-Nortestosterondecanoat zur Verfügung. Die aus der Pharmokokinetik resultierenden Applikationsabstände lassen derzeit nur das Testosteronenanthat und das Testosteronundecanoat als sinnvolle Medikation zu. Beide Präparate sind in Deutschland erhältlich.

Testosteronenanthat

Intramuskuläre Injektionen von 250 mg Testosteronenanthat alle 18–28 Tage ermöglichen eine ausreichende Substitution. Problematisch sind die am Anfang zu beobachtenden supra-physiologischen Peaks und die subphysiologischen Testosteronspiegel am Ende des Zyklus, sodass innerhalb einer 3-wöchigen Behandlungsdauer etwa 8 Tage unphysiologische Testosteronkonzentrationen vorliegen. Aufgrund des langjährigen Einsatzes gilt das Medikament aber als erprobtes Pharmakon zur sicheren Substitution schwerer Testosterondefizite, es ist in zahlreichen Handelsformen erhältlich.

Testosteronundecanoat

Seit 2005 steht in Europa und vielen Ländern weltweit Testosteronundecanoat zur Injektion bereit [27, 28]. In Deutschland ist es unter dem Namen Nebido® (1000 mg Testosteronundecanoat = 632 mg Testosteron in 4 ml) zugelassen. Es wird nach einer Aufsättigung, d. h. einer einmaligen Injektion nach einem 6-wöchigen Abstand, intramuskulär alle 10–12 Wochen verabreicht. Beim Testosteronundecanoat wird Undecansäure zur Veresterung an der Position 17 β verwendet. Diese Veresterung garantiert eine hohe Lipophilie und damit über den gesamten Therapiezeitraum ausreichend hohe Testosteronspiegel unter Vermeidung supra-physiologischer Peaks zu Beginn und subphysiologischer Werte am Ende des Injektionszykluses.

Die Verwendung von Testosteronundecanoat wurde in einer Studie als ebenso sicher wie die Verwendung von Testosteronenanthat bewertet, jedoch mit einer wesentlich geringeren Frequenz der Applikation und „geglätteten“ Testosteronspiegeln [29]. In der Praxis bewährt hat sich zumindest während des ersten Jahres der Therapie die Kontrolle der Testosteronspiegel gegen Ende des empfohlenen Injektionsintervalles. Nach eigenen Erfahrungen profitiert eine nicht geringe Zahl von Patienten von einem 10-wöchigen Injektionsintervall.

Monitoring, Risiken und Nebenwirkungen

Die Hormonersatztherapie bei hypogonadalen Männern führt je nach klinischem Ausgangszustand zum physiologischen Normalzustand der testosteronabhängigen Gewebe bzw. zu deren erstmaligen Ausdifferenzierungen. Demzufolge finden sich bei Beginn der Erkrankung typische klinische Mangelerscheinungen, an deren Veränderungen das Ansprechen auf die Therapie verifiziert werden kann. Auch sollte man unbedingt eine Überdosierung vermeiden, die sich u. a. auch in einem erhöhten Estradiolspiegel niederschlagen könnte. Behandlungsziel sollte es sein, Testosteron und Estradiol im Referenzbereich zu stabilisieren.

Die Testosteronsubstitutionstherapie bewirkt bei jüngeren Männern mit einem Hypogonadismus zunächst eine physiologische Stimulation des Prostatagewebes mit Größenzunahme bis zum Erreichen eines altersgerechten Volumens assoziiert mit einer Normalisierung des Ejakulatvolumens.

Funktionelle Sexualstörungen

Eine erektile Dysfunktion (ED) liegt vor, wenn 6 Monate kein Geschlechtsverkehr (GV) durchführbar war oder 70 % der GV-Versuche wegen mangelnder Erektion misslangen. Risikofaktoren für eine erektile Dysfunktion stellen u. a. Diabetes mellitus, Kardiopathien, Hypertonie, Rauchen, Alkoholabusus und Depressionen dar. Hypoandrogenämie und lokale Penisfaktoren haben relativ selten eine pathogenetische Relevanz für die ED. Ein Testosteronmangel wurde nur bei 4 % der Patienten mit ED < 50 Jahren vorgefunden. Die ED kann auch Ausdruck einer Partnerschafts- oder Persönlichkeitsstörung sein oder aufgrund von beruflicher Überlastung und kritischen Lebensereignissen einsetzen. Die Prävalenz der Patienten mit ED wurde in der Vergangenheit überschätzt. In Deutschland ist mit einer Gesamtprävalenz der ED von etwa 19 % in der Altersgruppe von 30–80 Jahren zu rechnen, wobei allerdings nur 7 % der Fälle aufgrund des Leidensdruckes behandlungsbedürftig sind. Die somatische Diagnostik umfasst im Wesentlichen Screeninguntersuchungen für die angeschuldigten somatischen Risikofaktoren und bildet die Basis für therapeutische Ansätze: Minimierung von Risikofaktoren, Pharmakotherapie mit Yohimbin, Phosphodiesterase-5-Hemmern (Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil), Apomorphin und gegebenenfalls einer Androgensubstitution, unterstützt von einer psychologischen Sexualtherapie. Darüber hinaus sind lokale Applikationen von Prostaglandin E1 (Alprostadil) und operative Maßnahmen möglich.

Adipositas

In den vergangenen Jahren wurde in klinischen Studien gezeigt, dass der BMI negativ mit der Serumkonzentration des Gesamttestosterons sowie in geringerem Ausmaß mit dem bioverfügbaren Testosteron korreliert [30]. Die Folge davon sind auch Verschlechterungen der Spermienfunktionen auf molekularer Ebene [31, 32]. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die unter einer Langzeit-Testosterondeprivation leiden, ein erhöhtes Risiko für eine Dyslipidämie, Insulinresistenz, Hypoglykämie und ein metabolisches Syndrom aufweisen [33, 34].

■ **Relevanz für die Praxis**

Die Diagnostik und Therapie des Mannes ist ein häufiges und komplexes Problem der täglichen Routine. Die Fertilitätsdiagnostik umfasst bedarfsweise angepasst die detaillierte Anamnese sowie die klinische Untersuchung mit Staturerhebung, Ejakulat- und Hormondiagnostik, genetische Untersuchungen und die Analyse von Biopsiematerial. Prinzipiell mögliche Lösungswege bei unerfülltem Kinderwunsch sind die Akzeptanz des Spontanverlaufs, die rationale oder empirische medikamentöse Therapie, operative Maßnahmen und assistierte Fertilisierungstechniken.

Literatur:

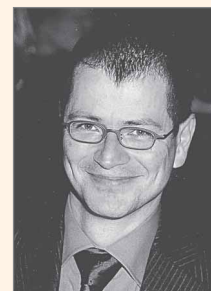
1. Butler D. The fertility riddle. *Nature* 2004; 432: 38–9.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811–6.
3. Nieschlag E, Behre HM. *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996.
4. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadovsky R. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002; 77: 873–82.
5. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* 2007; 39: 203–15.
6. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, Bergmann M, Weidner W, Haidl G. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 2008; 40: 84–91.
7. Haidl G, Allam JP, Schuppe HC. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 2008; 40: 92–6.
8. Kohn FM, Haidl G. [Andrologic diagnosis]. *Hautarzt* 2002; 53: 761–79.

9. Haidl G. [The childless couple in the doctor's office. Examination of the male]. *MMW Fortschr Med* 2003; 145: 35–6.
10. Ochsendorf F, Kohn FM, Haidl G, Glander HJ, Schill WB. [Main symptom: unfulfilled wish to have children]. *Hautarzt* 2002; 53: 466–70.
11. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2009 [Epub ahead of print].
12. World Health Organization. *Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. 4th ed. Cambridge University Press, New York, 1999.
13. Paasch U, Grunewald S, Glander HJ. Medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der männlichen Infertilität. *J Urol Urogynäk* 2007; 14: 13–8.
14. Nenoff P, Schulze M, Schulze I, Handrick W, Maysen P, Herrman J, Paasch U. Differenzialdiagnose Balanitis im Zweifel Biopsie. *Uro-News* 2007; 8: 2–7.
15. Haidl G. Management strategies for male factor infertility. *Drugs* 2002; 62: 1741–53.
16. Dondero F, Glander HJ. Standards for sperm banking. *Cell Tissue Bank* 2000; 1: 87–90.
17. Schreiber G. Spermakryokonservierung als Fertilitätsreserve. *derm* 2007; 12: 396–402.

18. Tostain JL, Blanc F. Testosterone deficiency: a common, unrecognized syndrome. *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 388–96.
19. Danner C, Frick J. Androgen substitution with testosterone containing nasal drops. *Int J Androl* 1980; 3: 429–35.
20. Kohn FM, Schill WB. A new oral testosterone undecanoate formulation. *World J Urol* 2003; 21: 311–5.
21. Korbonits M, Kipnes M, Grossman AB, Striant SR: a novel, effective and convenient testosterone therapy for male hypogonadism. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1073–80.
22. Mazer N, Fisher D, Fischer J, Cosgrove M, Bell D, Eilers B. Transfer of transdermally applied testosterone to clothing: a comparison of a testosterone patch versus a testosterone gel. *J Sex Med* 2005; 2: 227–34.
23. Alberti I, Grenier A, Kraus H, Carrara DN. Pharmaceutical development and clinical effectiveness of a novel gel technology for transdermal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2005; 2: 935–50.
24. Chik Z, Johnston A, Tucker AT, Chew SL, Michaels L, Alam CA. Pharmacokinetics of a new testosterone transdermal delivery system, TDS-testosterone in healthy males. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 275–9.
25. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Longstreth J, Berman N. Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4500–10.
26. Behre HM, Heinemann L, Morales A, Pexman-Fieth C. Rationale, design and methods of the ESPRIT study: Energy, Sexual desire and body Proportions with AndroGel, Testosterone 1 % gel therapy, in hypogonadal men. *Aging Male* 2008; 11: 101–6.
27. Testosterone Undecanoate-Schering AG. *Drugs R D* 2004; 5: 368–9.
28. Harle L, Basaria S, Dobs AS. Nebido: a long-acting injectable testosterone for the treatment of male hypogonadism. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6: 1751–9.
29. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Int J Impot Res* 2009; 21: 1–8.
30. Diaz-Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, Wang C. Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2009; 21: 89–98.
31. Grunewald S, Paasch U, Kriegl TM, Heidenreich F, Roessner C, Glander HJ. Obesity-related impairment of human sperm quality. *Hum Reprod* 2009; 24 (Suppl): i33.
32. Kriegl TM, Heidenreich F, Kettner K, Pursche B, Hoflack S, Grunewald S, Poenicke K, Glander HJ, Paasch U. Identification of diabetes- and obesity associated proteomic changes in human spermatozoa by difference gel electrophoresis. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 660–670.
33. Hakimian P, Blute M Jr, Kashanian J, Chan S, Silver D, Shabsigh R. Metabolic and cardiovascular effects of androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008; 102: 1509–14.
34. Rurik I. Evaluation on lifestyle and nutrition among Hungarian elderly. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 33–36.

Prof. Dr. med. habil. Uwe Paasch

Geboren 1965. 1989–1995 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig und an der Monash University, Melbourne. 1995 Approbation, 1996 Promotion summa cum laude. 1995–2001 Ausbildung zum Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Leipzig. 1999 Clinical Andrologist der European Academy of Andrology. 2002 Oberarzt, Promotion zum doctor medicinae habitatus und Venia legendi im Fach Dermatologie/Venerologie/Allergologie. 2003 Zusatzbezeichnung Allergologie, 2006 Zusatzbezeichnungen Andrologie und Dermatohistologie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)