



ANDROLOGIE  
zentrum zürich

# Was Sie schon immer über Spermien wissen wollten

Eine Einführung in die moderne Andrologie

**Tipp: Über die verlinkten Titel im Inhaltsverzeichnis (Seiten 2-4) gelangen Sie direkt auf den entsprechenden Inhalt.**

Dr. med. Christian Sigg | Andrologie Zentrum Zürich | Regensbergstrasse 91 | 8050 Zürich  
dr.sigg@bluwin.ch | [www.andrologie.ch](http://www.andrologie.ch) | [www.maennerarzt.ch](http://www.maennerarzt.ch)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b> Kurze Geschichte der Andrologie _____	<b>05</b>	<b>7.</b> Spermatogenese, Fertilisation und ihre möglichen Störungen _	<b>12</b>
<b>2.</b> Zuständigkeitsbereiche der Andrologie _____	<b>06</b>	Spermatogenese _____	<b>12</b>
<b>3.</b> Braucht es im Zeitalter der IVF noch eine andrologische Therapie? _____	<b>07</b>	Fertilisation _____	<b>13</b>
Eine Rangliste der Kosteneffizienz _	<b>07</b>	Akrosomenreaktion _____	<b>13</b>
<b>4.</b> Andrologische Abklärung: ein Flussdiagramm _____	<b>08</b>	<b>8.</b> Wie werden Spermien beweglich? _____	<b>16</b>
<b>5.</b> Bedeutung der multifaktoriellen Ursachen der männlichen Sterilität _____	<b>09</b>	<b>9.</b> Und nach dem Durchdringen der Eihülle: Job getan? _____	<b>17</b>
<b>6.</b> Sexuelle Störungen als Ursache der Sterilität _____	<b>10</b>	Bedeutung des Spermatozoen-zentrosoms _____	<b>17</b>
Erektile Dysfunktion _____	<b>10</b>	<b>10.</b> Interpretation eines modernen Spermioграмms _____	<b>18</b>
Ejakulationsstörungen _____	<b>10</b>	WHO Normen _____	<b>18</b>
		Funktionstests _____	<b>19</b>
		Ablauf der Spermatozoenaktivierung _	<b>20</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>11.</b> Von der Problematik der Spermien-Morphologie _____	21
Störungen der ziliären Strukturen _____	22
WHO Klassifizierung _____	23
Tygeberg-Klassifizierung _____	23
IMSI _____	25
<b>12.</b> Intakte Spermatozoen-DNA – der Schlüssel zur erfolgreichen Fertilisierung _____	26
Defekte des Chromatin-Packaging _____	26
Apoptose _____	27
Oxydativer Stress _____	28
Genomstörungen _____	28
mtDNA _____	28
<b>13.</b> Moderne SCSA-Tests _____	30
<b>14.</b> Und was, wenn ganze Chromosomen betroffen sind? _____	32
<b>15.</b> Bedeutung des Seminalplasma _____	33
<b>16.</b> Immunologische Ursachen der männlichen Sterilität _____	34
<b>17.</b> Medizinisch bedingte Ursachen der Sterilität _____	35
<b>18.</b> Systemerkrankungen und Sterilität _____	37
<b>19.</b> Genetische Störungen _____	39
Heterosomale Störungen _____	42
Autosomale Störungen _____	42
Mitochondriale Störungen _____	42
<b>20.</b> Chromosomale Abnormitäten der Spermien _____	42

# Inhaltsverzeichnis

<b>21.</b> ...und der Lebensstil? _____	<b>43</b>
Nikotin _____	<b>43</b>
Hitze _____	<b>43</b>
Adipositas _____	<b>44</b>
<b>22.</b> Varikozele – wann und wie behandeln? _____	<b>45</b>
<b>23.</b> Endokrine Ursachen _____	<b>46</b>
Hypogonadotroper Hypogonadismus _____	<b>46</b>
Rolle der Endocrine disruptors _____	<b>46</b>
<b>24.</b> Äussere Faktoren _____	<b>48</b>
<b>25.</b> Das idiopathische OAT Syndrom _____	<b>50</b>
<b>26.</b> Azoospermie – wie weiter? _____	<b>51</b>
Obstruktive Azoospermie _____	<b>51</b>
NOA (Nicht Obstruktive Azoospermie) _____	<b>51</b>
<b>27.</b> Nekrozoospermie – eine Übersicht _____	<b>52</b>
<b>28.</b> Ungewollt kinderlos – wie gehen Männer damit um? _____	<b>54</b>
Andrologie – das unbekannte Wesen? _____	<b>54</b>
Drei Hauptgründe der Kinderlosigkeit _____	<b>55</b>
Der biologisch-biographische Konflikt der Männer _____	<b>55</b>
Typologie der Kinderwunsch-Motive _____	<b>56</b>
Drei Stärken des Kinderwunsches _____	<b>57</b>
Der andrologische Risikopatient _____	<b>57</b>
<b>29.</b> Blick in die (sehr) nahe Zukunft _____	<b>59</b>

# 1. Kurze Geschichte der Andrologie

Die Andrologie ist eine der jüngsten medizinischen Disziplinen. Der Name leitet sich vom griechischen **Andros** ab, gleichzusetzen mit Mann, Aushebung oder Zeugung und zielt auf die normalen Funktionen (Physiologie) und Erkrankungen (Pathologie) des männlichen Reproduktionstraktes. Nach den Normen und Vorstellungen der Weltgesundheitsorganisation WHO ist die Andrologie damit das eigentliche Pendant zur Gynäkologie.

Erstaunlicherweise findet sich bereits 1891 im JAMA ein Artikel mit dem viel sagenden Titel: «Andrology as a speciality» – der Beitrag und die darin enthaltenen visionären Vorschläge wurden aber bald vergessen. Der Begriff der Andrologie wurde 1951 schliesslich vom Bonner Gynäkologen (!) Harald

Siebke in die Literatur eingeführt und war viele Jahrzehnte mit der Venerologie und Dermatologie verbunden, so in Ägypten, der Schweiz und in Deutschland.

Heute sind die Andrologen – auch in der Schweiz – in nationalen Gesellschaften organisiert und zusammengeschlossen in der International Society of Andrology mit weit über 10'000 Mitgliedern. Eine ganze Reihe von Journals berichten regelmässig über die wissenschaftlichen und praktischen Aktivitäten der Andrologie.

## 2. Zuständigkeitsbereiche der Andrologie

Nach modernen Auffassungen gehören heute zahlreiche **Zuständigkeitsbereiche** zur Andrologie:

1. Männliche Fertilität und Sterilität
2. Erektile Dysfunktionen und sexuelle Störungen
3. Aging male und Hormonersatztherapien
4. Entzündungen und Infektionen des männlichen Reproduktionstraktes
5. Testikuläre Probleme
6. Prostata-Erkrankungen
7. Primärer und sekundärer Hypogonadismus
8. Gestörter Pubertätsverlauf
9. Prävention und Rehabilitation
10. Arzneimittelnebenwirkungen
11. Umwelteinflüsse
12. Kryopreservation von Spermien und Hodengewebe

13. Forensische Vaterschaftsnachweise
14. Familienplanung
15. Männliche Kontrazeption
16. Andrologische Basisforschung

Es muss das unverrückbare Ziel der Andrologie sein, als eigenständige Disziplin in der Medizin anerkannt zu werden, um so der Stellung des «Männerarztes» tatsächlich auch gerecht zu werden. Das stetig zunehmende Interesse der Männer an Gesundheitsfragen wird in der deutschsprachigen Schweiz mit der Internet-Plattform [www.maennerarzt.ch](http://www.maennerarzt.ch) wahrgenommen, die als erste nationale Anlaufstelle Informationen zu allen männer-spezifischen Themen liefert und Kontakte zu Andrologen herstellt.

### 3. Braucht es im Zeitalter der IVF noch eine andrologische Therapie?

Im Zeitalter der nahezu explodierenden Kosten der medizinischen Versorgung, aber auch des stetig sich ausweitenden Therapieangebots müssen immer auch Fragen nach der Ökonomie und der Kosten-Effektivität einer jeden Behandlung gestellt werden.

Die anfänglich steigenden Erfolgszahlen der IVF-Methoden haben zudem die Frage aufgeworfen, ob eine eigentliche andrologische Behandlung überhaupt noch Sinn macht bzw. ob es nicht besser wäre, jedes Paare mit unerfülltem Kinderwunsch direkt der Assistierten Reproduktionsmedizin zuzuführen?

Die Kalkulationen der Kosten einer Behandlung pro Geburt zu ermitteln scheint komplex und schwierig, dennoch haben sich zahlreiche Studien mit diesem

Problem befasst. Frank Comhaire hat 2006 eine verblüffend einfache Methode zur Anwendung gebracht, um die Kosten einer Behandlung zu ermitteln: Dabei werden die Kosten der verschiedenen Therapien durch ihre Erfolgsrate geteilt.

Unter diesen Aspekten betrachtet findet sich eine erstaunliche Rangliste der Kosteneffektivität der folgenden «Methoden» zur Behandlung der männlichen Infertilität:

1. Tamoxifen / Testosteron-Therapie
2. IUI
3. Varikozelenbehandlung
4. nur ärztliche Beratung (Tender loving care)
5. IVF

Vorausgesetzt, die einer Behandlung zugeführten Männer sind andrologisch untersucht

und wissend um die Häufigkeit der spezifischen andrologischen Diagnosen, zeigen moderne Schätzungen, dass bei männlicher Subfertilität nur rund 80 Schwangerschaften mit einem Aufwand von über einer Million Euro erzielt werden können, wenn IVF die primär eingesetzte Behandlung darstellt. Dem stehen rund 300 Schwangerschaften bei nach WHO-Richtlinien behandelten subfertilen Männern gegenüber.

Damit steht fest, dass auch unter ökonomischen Gesichtspunkten kein Weg an einer korrekten andrologischen Untersuchung und bei männlicher Subfertilität auch nicht an einer Behandlung vorbeiführen darf!

Lit: Comhaire F; Mahmoud A: economic cost and cost effectiveness In Schill WB (ed): Andrology for the Clinician Springer 2006 pp7-9.

# 4. Andrologische Abklärung: ein Flussdiagramm

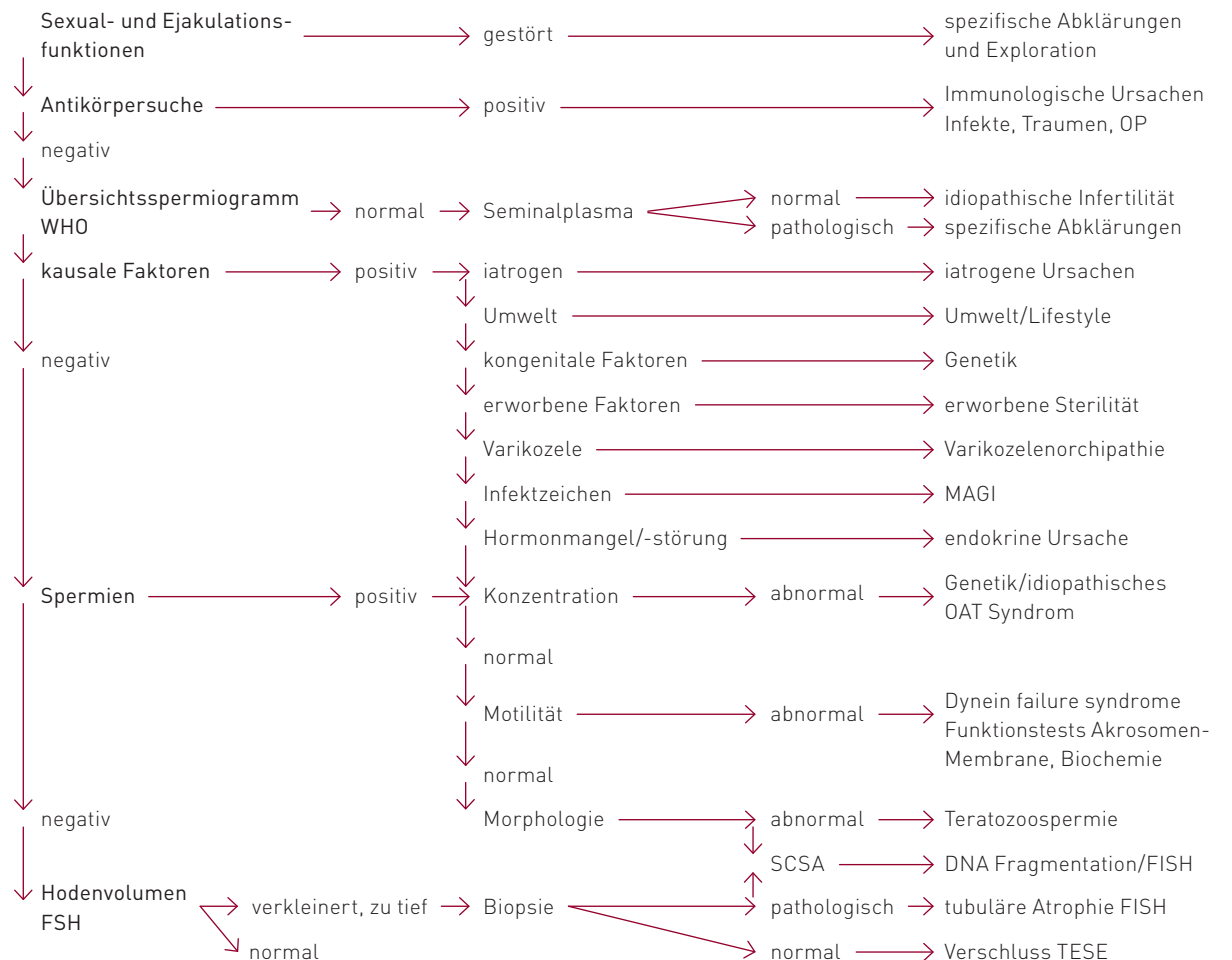
## Wichtig zu wissen:

jede andrologische Untersuchung muss systematisch erfolgen

Immer noch werden bei unerfülltem Kinderwunsch in vielen Fällen zuerst die Frauen und erst später die Männer untersucht. Es ist deshalb besonders wichtig und unerlässlich, dass andrologische Konsultationen systematisch durchgeführt werden, um sexuelle Dysfunktionen, spermatologische Probleme, Arzneimittelnebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen, chronische Infekte und biochemische sowie endokrinologische Probleme zu erfassen. Die Diagnose der idiopathischen abnormalen Spermaqualität kann nie mit kausalen Faktoren unterlegt werden,

dagegen können oftmals mehrere dieser kausalen Geschehen wie Varikozele, MAGI (Male accessory gland infection) und Autoantikörper gleichzeitig vorkommen. Gerade wegen der Häufigkeit an idiopathischen Krankheitsbildern empfiehlt es sich, immer eine systematische Untersuchungsordnung einzuhalten, wozu sich das von der WHO 2006 publizierte Flussdiagramm gut eignet. Im Folgenden wird diese Vorgehenshilfe durch moderne Untersuchungsschritte wesentlich ergänzt:

### Modifiziertes WHO Flussdiagramm nach Sigg



# 5. Bedeutung der multifaktoriellen Ursachen der männlichen Sterilität

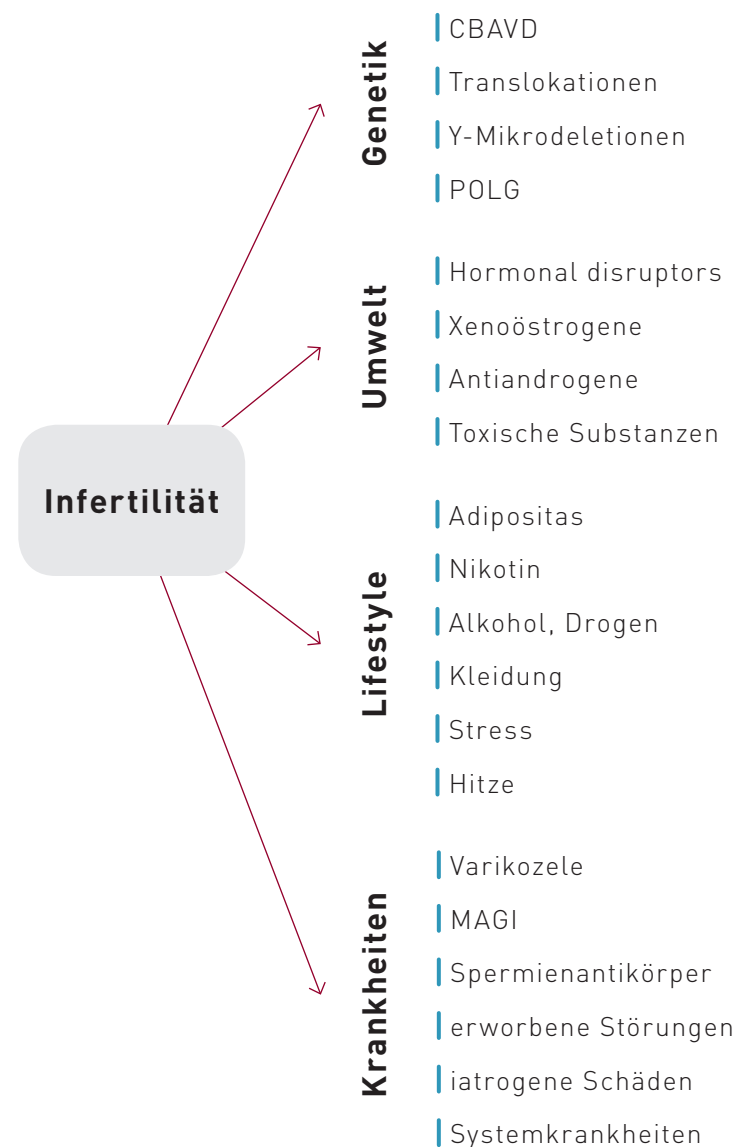
## Diagnose und Management

### Wichtig zu wissen:

- | die männliche Sterilität ist meist multifaktoriell bedingt
- | Umwelteinflüsse sind von grösster Bedeutung
- | exogene Schäden führen vielfach zu bleibenden und schweren genetischen Störungen

Männliche Subfertilität (verringerte Zeugungsfähigkeit) wird in sehr vielen Fällen multifaktoriell ausgelöst und unterhalten. Zunehmend häufig sind genetische Faktoren, die in der Wichtigkeit aber von den Lifestyle Faktoren immer noch weit übertroffen werden. Dass umweltbedingte Einflüsse eine entscheidende Rolle spielen können, ist heute unbestritten, und ihre Diagnose und Elimination sind deshalb grundlegend wichtig.

Damit ergeben sich bei den multifaktoriellen Einflüssen vier Hauptgruppen:



## 6. Sexuelle Störungen als Ursache der Sterilität

### Wichtig zu wissen:

- | 1% aller Sterilitätsfälle entstehen durch sexuelle Störungen
- | die hohe Zahl erektiler Dysfunktion bei Kinderwunschpatienten (18%) ist meist situativ und nicht organisch bedingt
- | die bei jüngeren und wenig erfahrenen Männern häufige Ejaculatio praecox kann medikamentös behandelt werden
- | bei retrograder Ejakulation können aus dem Urin gewonnene Spermien für die IVF verwendet werden

Mindestens 1% aller Fälle ungewollter Kinderlosigkeit mit männlicher Ursache sind auf sexuelle Störungen zurückzuführen. Von besonderer Bedeutung ist aber auch, dass Potenzstörungen oftmals als Folge der Infertilität (Verarbeitungsprobleme) nicht nicht als deren primäre Ursache auftreten.

Grundsätzlich muss unterschieden werden zwischen

- | Erektionsstörungen
- | Ejakulationsstörungen

Von **erektiler Dysfunktion** spricht man, wenn die Stärke und Dauer der Erektion nicht genügen, um die Penetration zu ermöglichen. Dazu kann eine anfänglich intakte Erektion kommen, die aber frühzeitig wieder zusammenfällt. Zu geringe LH- oder Testosteronmengen (endokrine ED), Gefäss-

erkrankungen (vaskuläre ED) oder Erkrankungen des Rückenmarkes bzw. der peripheren Beckennerven (neurogene ED) können zusammenspielen. So gelten Diabetes mellitus, Hypertonie, periphere Gefässerkrankungen und Rauchen als Hoch-Risikofaktoren. Wichtig zu wissen: Nach längerer Zeit ohne Erektionen wird die Muskulatur des Corpus cavernosum fibrosiert (vernarbt),

womit der Wahrheitsgehalt des Männerspruches «Use it or lose it» belegt ist!

Gerade bei jüngeren Kinderwunschpatienten kommt eine situative ED in bis zu 18% der Fälle vor. Da kaum je vaskuläre noch neurogene Störungen dahinter stecken, ist der Erfolg einer (meist nur kurzzeitigen) Behandlung mit PDE-5-Inhibitoren (Viagra, Levitra, Cialis) fast garantiert und kann wesentlich zur Entspannung der Situation beitragen.

Unter den **Ejakulationsstörungen** ist der vorzeitige Samenerguss die weitaus häufigste Form. Soziale Faktoren, Erwartungshaltung und geringe sexuelle Erfahrung spielen hier eine wesentliche Rolle. Die medikamentöse Behandlung mit Selektiven Serotonin-Re-uptake-Inhibitors (SSRI) gelingt sehr

oft und durchaus befriedigend, sollten die sog. Squeeze-Methode oder anästhesierende Gels nicht den gewünschten Effekt haben. Die vielfach geklagten Abschwächungen der Ejakulation, Abnahme des Volumens und verzögerte Ejakulationen finden sich fast ausschliesslich bei älteren Männern und sind als physiologisch anzusehen, zumal sie die Zeugungsfähigkeit per se nicht herabsetzen.

**Fehlt das Ejakulat** bei erhaltenem Orgasmusgefühl völlig, muss zwischen einer retrograden Ejakulation oder der echten Anejakulation unterschieden werden:

- | Anejakulationen sind nach Rückenmarksverletzungen, bei Parkinsonismus, nach Operationen mit Lymphdrüsenentfernungen oder Aortenaneurysmen zu beobachten.

Selten aber handelt es sich um religiöse bzw. soziale Gründe: Junge Männer lernen zu masturbieren, ohne zu ejakulieren (z.B. bei tantrischen Praktiken oder als Onanierverbot bei orthodoxen Juden) und führen damit zu einer Dekonditionierung des Ejakulationsreflexes, der schliesslich völlig ausbleiben kann.

■ Retrograde Ejakulationen dagegen beruhen immer auf einer Störung des Blasenhalses, wobei neurogene, anatomische oder iatrogene (postoperative) Ätiologien zu unterscheiden sind. Je nach Ursache kann ein Samenerguss durch Medikamente normalisiert werden, oder aber aus dem Urin isolierte Spermien kommen für die Insemination/IVF zum Einsatz.

Der Androloge kann bei paraplegischen Patienten zu Rate gezogen werden, teils um die Fertilität zu erhalten, teils wegen Potenzproblemen. Bei diesen Patienten sind geringere Spermienqualitäten zu beobachten durch vermehrte Infekte, erhöhte Körpertemperatur und fehlende Ejakulationen. Mittels Vibratoren oder durch Elektrostimulation lassen sich in vielen Fällen Spermien gewinnen, die für eine ICSI Behandlung genügen.

# 7. Spermatogenese und Fertilisation und ihre möglichen Störungen

## Wichtig zu wissen:

- | die Spermatogenese umfasst die Bildung der Spermien von der Stammzelle bis zur reifen Form
- | Störungen der Mitose, der Meiose oder der Chromatinkondensation können Ursache der Sterilität sein
- | äussere Faktoren können die Spermiation (Freisetzung der Spermien ins Tubulus-Lumen) stören und zur Sterilität führen
- | die Fertilisation ist die Verschmelzung der haploiden Gameten zur diploiden Zygote
- | Infertilität kann durch Akrosomenstörungen, fehlende Hyperaktivierung oder Mitochondrienstörungen bedingt sein
- | Fehlen der Dynein-Arme oder Desorganisation der Axonemenstruktur führt zum teilweisen oder vollständigen Motilitätsverlust (NSFA Syndrom)

Die **Spermatogenese** umfasst die ganze Bildung der Spermien von der Teilung der Stammzellen bis zur reifen Form. Grundsätzlich werden drei Phasen unterschieden, die sich auch in der Lokalisation innerhalb des Hodens unterschiedlich anordnen:

1. Mitose und Proliferation der diploiden Spermatogonien
2. Meiose der tetraploiden Spermatozyten
3. Umwandlung der haploiden Spermatiden in Spermien (auch Spermiogenese genannt)

Innerhalb der Hodenkanälchen – die eine Gesamtlänge von 700 Metern erreichen – liegen die Spermatogonien ausser. Die A-Spermatogonien sind die eigentlichen Stammzellen, die

B-Spermatogonien dagegen teilen sich und jeweils eine wird zum Spermium weiterentwickelt. Alle tetraploiden Zellen werden als Spermatozyten bezeichnet. Die Meiose ist der kritische Punkt der Spermatogenese mit Austausch von Genmaterial und anschliessender Reduktion des Chromosomenmaterials. Die sekundären Spermatozyten enthalten noch einen haploiden Satz, jedoch in doppelter Ausführung und teilen sich endlich in die haploiden Spermatiden. Spermatiden teilen sich nicht mehr und durchlaufen einen Reifungsprozess, bei dem unterteilt wird in Golgi-, Kappen-, Akrosom- und Reifungsphase: In der **Golgi-** und der **Kappenphase** formt sich aus dem Akrosomenbläschen die Kopfkappe mit ihren zahlreichen komplexen Proteinen und Enzymen,

die später zeit- und ortsgerecht freigesetzt werden müssen.

In der **Akrosomenphase** kondensiert das Chromatin, indem die Histone durch Protamine ersetzt werden, wodurch eine äusserst kompakte Kopfform entsteht.

Das restliche Zytoplasma wird in der **Reifungsphase** ausgestossen und von den Sertolizellen resorbiert. Diese werden dabei zur Produktion von Interleukinen, Inhibin und androgenbindendem Protein angeregt, was einen neuen Spermiogenese-Zyklus auslöst.

Die **Spermiation** ist die Freisetzung der reifen Spermien ins Tubuluslumen. Wichtig zu wissen ist, dass an diesem Prozess Plasminogen-Aktivatoren beteiligt sind und der ganze Prozess äusserst sensibel gegen hormonelle und äussere

Veränderungen wie Temperaturschwankungen und Toxine aller Art ist.

Der ganze Ablauf der Spermatogenese ist genau festgelegt und umfasst sechs Stadien, die bis zum fertigen Spermium viermal durchlaufen werden. Ein derartiger Zyklus dauert beim Menschen 16 Tage, insgesamt damit 64 Tage.

Beim Menschen bestimmen letztlich die Zahl der B-Spermatogonien und die Zahl der Zellen, die die Meiose durchlaufen, wie viele Spermien entstehen.

Störungen der Mitose oder der Meiose führen damit zu einer Oligozoospermie.

**Störungen der Chromatinkondensation können Ursache einer Infertilität sein, wenn der Histonersatz ungenügend abgelaufen ist.**

**Äussere Faktoren wie Toxine, Hormone oder Hitze sind geeignet, die Spermiation zu stören, was sich im Ejakulat als Vermehrung unreifer Keimzellen mit Residualkörpern oder aber als akute Oligozoospermie zeigt (z.B. Fieberzustände über 38.5 °C führen regelmässig und schnell zu Verminderungen der Spermienzahlen).**

### **Fertilisation**

**Definition: Verschmelzung der beiden haploiden Gameten zu einer diploiden Zygote mit anschliessender Neukombination des Erbgutes und Entstehung eines neuen Individuums.**

Spermien durchdringen den Zervikalmucus unterschiedlich schnell, wobei abnorme Kopfformen eine Erschwernis darstellen. Prostaglandine aus

dem Seminalplasma fördern Kontraktionen des Uterus und die Peristaltik auf der Seite des dominanten Follikels. Bemerkenswerterweise arretiert die Tubenflüssigkeit die Spermienbewegungen, was erst durch Follikelflüssigkeit wieder aufgehoben wird. Welche entscheidende Rolle das Progesteron dabei schliesslich spielt, ist immer noch unklar.

Während die Spermien den weiblichen Genitaltrakt durchlaufen, müssen von ihrer Oberfläche Hemmstoffe entfernt werden, die verhindern sollen, dass gewisse Reaktionen zu früh und unkontrolliert ablaufen. Manche dieser Dekapazitationsfaktoren erhalten die Spermien in den Nebenhoden, andere stammen aus den Samenblasen. Findet dieser **Kapazitation** genannte Reinigungs-

vorgang nicht statt, sind die Spermien nicht befruchtungsfähig. Zur Hauptsache handelt es sich bei den entfernten Substanzen um Cholesterole, die in der Spermienmembran reichlich vertreten sind. Die Kapazitation ist weiter die Voraussetzung für die Hyperaktivierung und die **Akrosomenreaktion**.

Treffen Spermien im Tubulus auf eine Eizelle, müssen sie zuerst zwei Umgebungsschichten durchstossen:

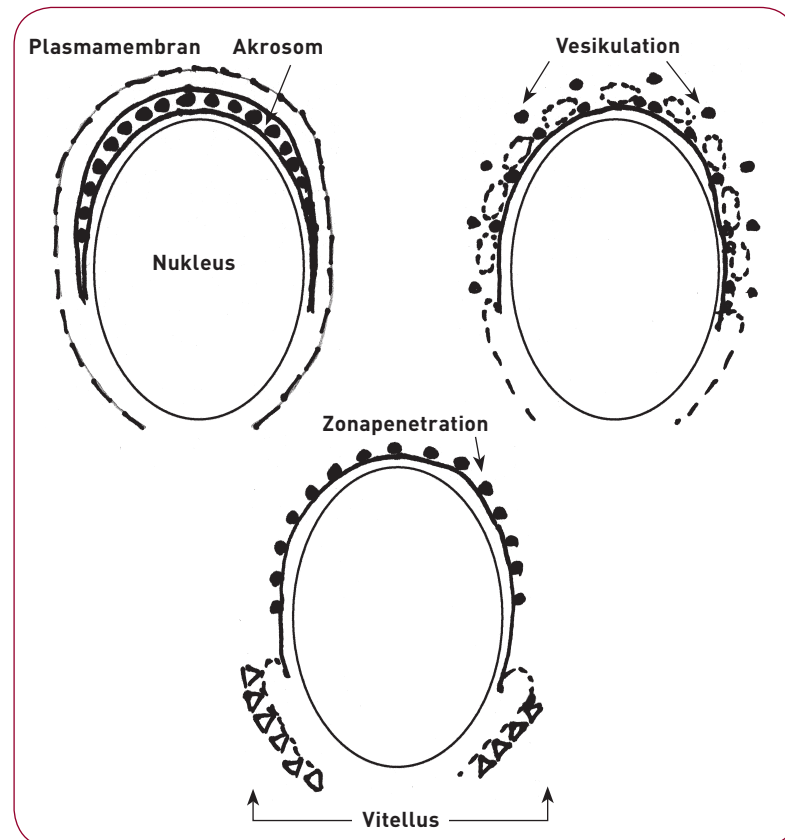
Die äussere Hülle besteht aus Granulosa-Zellen mit sehr viel Hyaluronsäure, die innere Schicht aus einem Netzwerk von Proteinen, der Zona pellucida (ZP1 bildet dabei das eigentliche Rückgrat, ZP2 und ZP3 koppeln aussen an). Spermien haben reichlich Hyaluronsäure, was ihnen die Passage durch die Granulosaschicht ermög-

licht. Akrosin schliesslich ermöglicht den Durchtritt durch die Zona pellucida.

Entscheidend sind nun aber nicht nur diese beiden Enzyme der Spermienakrosomen, sondern das Durchstossen der Zona pellucida ist eine aktive Leistung der Spermienbeweglichkeit. Sie entfalten hier die sogenannte **Hyperaktivierung**, die aus bis zu 600 Hz schnellen, sehr kurzen und heftigen Kopfbewegungen besteht und den Durchtritt ermöglicht. Der ganze Prozess benötigt Glukose, das im Seminalplasma reichlich enthalten ist.

Trotz heftiger Bewegungen können sich die Spermien aber an der Eizelle nicht festmachen; dies gelingt erst durch Kontakt des Zona-pellucida-Proteins ZP3 und ZP-Rezeptoren auf den Spermien. Interaktionen

zwischen den Rezeptoren und ZP1-3 lösen schliesslich die Exozytose des Akrosins aus:

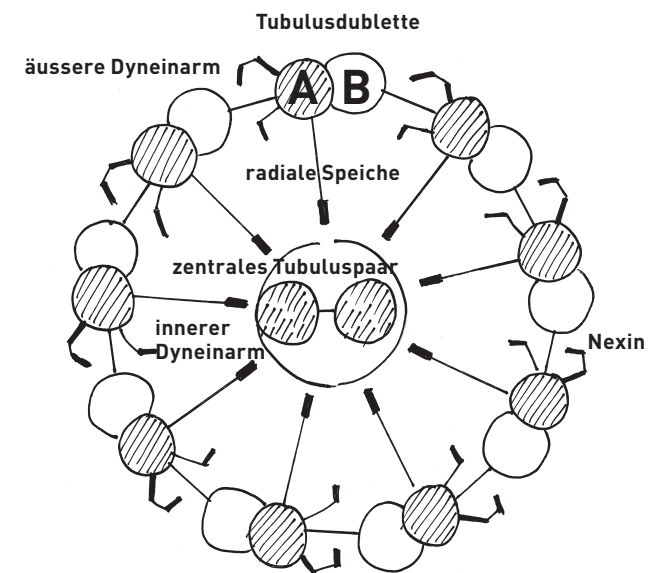


Infertilität kann somit durch fehlende Hyaluronsäure in den Akrosomen, durch fehlendes oder mangelndes Akrosin, durch ungenügende oder fehlende Hyperaktivierung als auch durch mitochondriale Störungen oder Glukosemangel bedingt sein.

Die eigentliche Motilität erhalten die Spermien durch die im oberen Teil von Mitochondrien umfasste Axonemenstruktur: Alle Säuger haben die gleiche Axonemenstruktur der Spermien, nämlich kreisförmige neun Doppeltubuli und zwei zentrale Mikrotubuli. Zur Mitte hin befindet sich eine radiär angeordnete Speiche. Untereinander sind die neun äusseren Tubuli mit Nexin verbunden und besitzen je einen äusseren und inneren Dyneinarm. Bewegung, entsteht wenn die Dyneinarme

einer Seite durch ATPase aktiviert werden und das Flagellum sich verbiegt – anschliessend erfolgt die gleiche Bewegung auf der Gegenseite, was zur oszillierenden Motilität führt. Fehlen die Dyneinarme oder die zentralen Tubuli oder aber existiert

eine Desorganisation der Axonemenstruktur, so sind die betroffenen Spermien unbeweglich. Elektronenoptisch lassen sich diese Strukturstörungen nachweisen und klassifizieren.



Auf dem Weg in den perivitellinen Raum ändert sich nun die Akrosomenstruktur: Es kommt zur Fusion der äusseren Akrosomenmembran mit der Plasmamembran, wobei sich Membran-Antigene von der Spermien-Spitze nach hinten verschieben. Anschliessend bilden sich akrosomale Enzymvesikel, die freigesetzt werden und gleichzeitig wandern zahlreiche Proteine vom hinteren zum vorderen Kopfbereich. So kommt es schliesslich zum endgültigen Zustand mit freigelegtem Membranbereich und neuen Strukturen sowohl im vorderen Kopfbereich, der die Zona penetriert, als auch im hinteren Kopfbereich, in dem die Bindung an den Vitellus erfolgt.

Eine zu frühe, unvollständig ablaufende Akrosomenreaktion, eine fehlende Anordnung der Oberflächenadhäsionsmoleküle oder Enzymmangel können Ursachen einer Infertilität sein.

## 8. Wie werden Spermien beweglich?

Im Nebenhoden nehmen vom Kopf zum Schwanz hin pH, Kalzium, cAMP und Phosphodiesterasen zu. Erst durch diese Veränderungen erlangen die Spermien ihre Beweglichkeit und die Flagellenbewegungen

werden koordiniert. Um aber allfälligen Energieverlusten vorzubeugen, sind die Spermien im Nebenhoden wie auch im Hoden unbeweglich. Die Natriumkonzentration wird hier tief gehalten, um einen

natriuminduzierten pH-Anstieg zu verhindern. Erst nach der Ejakulation erst setzt der hohe pH-Wert des Seminalplasma die Motilität schlagartig in Gang. Eigentliche Akrosomeninhibitoren verhindern zudem

während der Nebenhodentpassage, dass eine frühzeitige Akrosomenreaktion stattfindet.

### Wichtig zu wissen:

- | Spermien im Hoden sind kaum oder nicht beweglich
- | erst während der Passage durch den Nebenhoden erlangen sie die typischen Bewegungsmuster
- | ejakulierte Spermien sind immer ein Gemisch aus verschiedenen Subpopulationen und sind deshalb nie homogen, sondern immer unterschiedlich beweglich
- | beim Menschen sind die Spermien im mittleren Abschnitt des Nebenhodens am beweglichsten und verlieren ihre Motilität durch Alterung im letzten Abschnitt. Deshalb erhöht eine kurze Karez die Motilität!
- | das Speichervermögen des Nebenhodens ist bereits nach zwei Wochen erschöpft

## 9. Und nach dem Durchdringen der Eihülle: Job getan?

### Wichtig zu wissen:

Während der Befruchtung muss aus zwei haploiden Zellen ein diploides, teilungsfähiges Individuum entstehen. Spermien tragen nicht nur den väterlichen Erbteil, sondern besitzen auch eine Reihe von Organellen und Signalen für die Embryonalentwicklung. Die Fertilisierung läuft in vier Schritten ab:

1. Spermienwanderung durch den weiblichen Genitaltrakt
2. Kapazitation (Reinigung der Spermien)
3. Akrosomenreaktion
4. Penetration

Der väterliche Beitrag zur Konzeption besteht in einer Reihe von Signalen an die Eizelle zur Einleitung der Meiose. Der ganze Vorgang wird Oozytenaktivierung genannt und ist die Voraussetzung zur Embryonalentwicklung.

Die reife, nicht fertilisierte Eizelle hat ein spindeliges Zentrosom in der sekundären Meiose. Erst die Penetration des Spermiums löst die zweite meiotische Teilung aus, wobei das Polkörper-

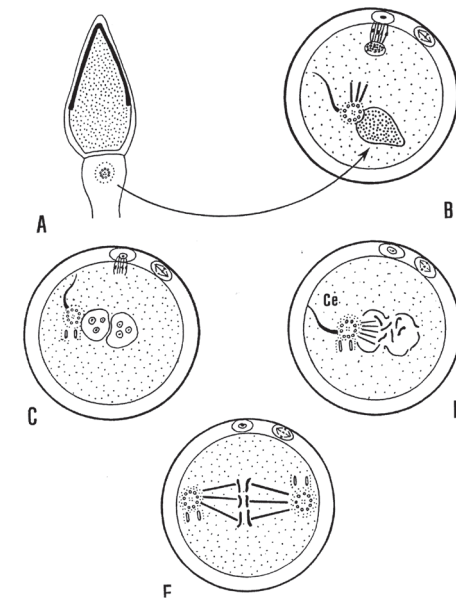
chen und der weibliche Pronukleus entstehen. In dieser Zeit dekontendiert der Spermienkopf, und die Protamine werden durch Histone ersetzt. Es bildet sich der männliche Pronukleus.

Das väterliche Zentrosom organisiert nun die Ausbildung von sternförmig arrangierten Mikrotubuli, die als Leitbahnen der Fusion der beiden Pronuklei dienen. Mit der Ausrichtung der

beiden Chromosomenanteile in einer gemeinsamen Metaphasenplatte schliesst die Syngamie ab.

Eine zentrale Rolle bei der Konzeption kommt damit dem väterlichen Zentrosom zu (die Abbildung zeigt die Schritte

A-F der Zentrosomenfunktion). Infertilität kann damit durch eine gestörte Zentrosomenbildung oder -struktur ausgelöst werden, allerdings aber auch durch fehlende oder inkomplette Dekondensation des väterlichen Pronukleus.



# 10. Interpretation eines modernen Spermioграмms

## 1. Übersichtsspermioogramm

Die Untersuchungen eines Ejakulates sollten – um die Ergebnisse verschiedener Labors vergleichbar zu machen – nach den Richtlinien der WHO erfolgen. Basis bildet das Handbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervix-Schleim-

Interaktionen. Auf die detaillierte Beschreibung der Methoden kann hier somit verzichtet werden, da dieses Handbuch in jedes Labor gehört.

Die Beurteilung eines Ejakulats kann grob in «wahrscheinlich fertil – subfertil – infertil» erfolgen, wobei die Diagnose der Infertilität bei positivem Nach-

weis einzelner Spermien immer noch mit grosser Zurückhaltung zu stellen ist (siehe Kasten unten).

### Sollwerte eines Ejakulats nach WHO

Ejakulatvolumen	> 2 ml
pH	> 7.2
Spermienkonzentration	> 20 Mio./ml
Spermiengesamtzahl	> 40 Mio./Ejakulat
Motilität	> 50% a+b oder →25% a
Morphologie	> 30% normale Formen
Vitalität	> 50% eosin-negative Spermien
MAR-Test	< 40% positiv
Leukozyten	< 1 Mio./ml
a-Glukosidase	> 11 mU/Ejakulat
Zitrat	> 52 pmol/Ejakulat
Saure Phosphatase	> 200 pmol/Ejakulat
Fruktose	> 13 umol/Ejakulat
Zink	> 2.4 pmol/Ejakulat

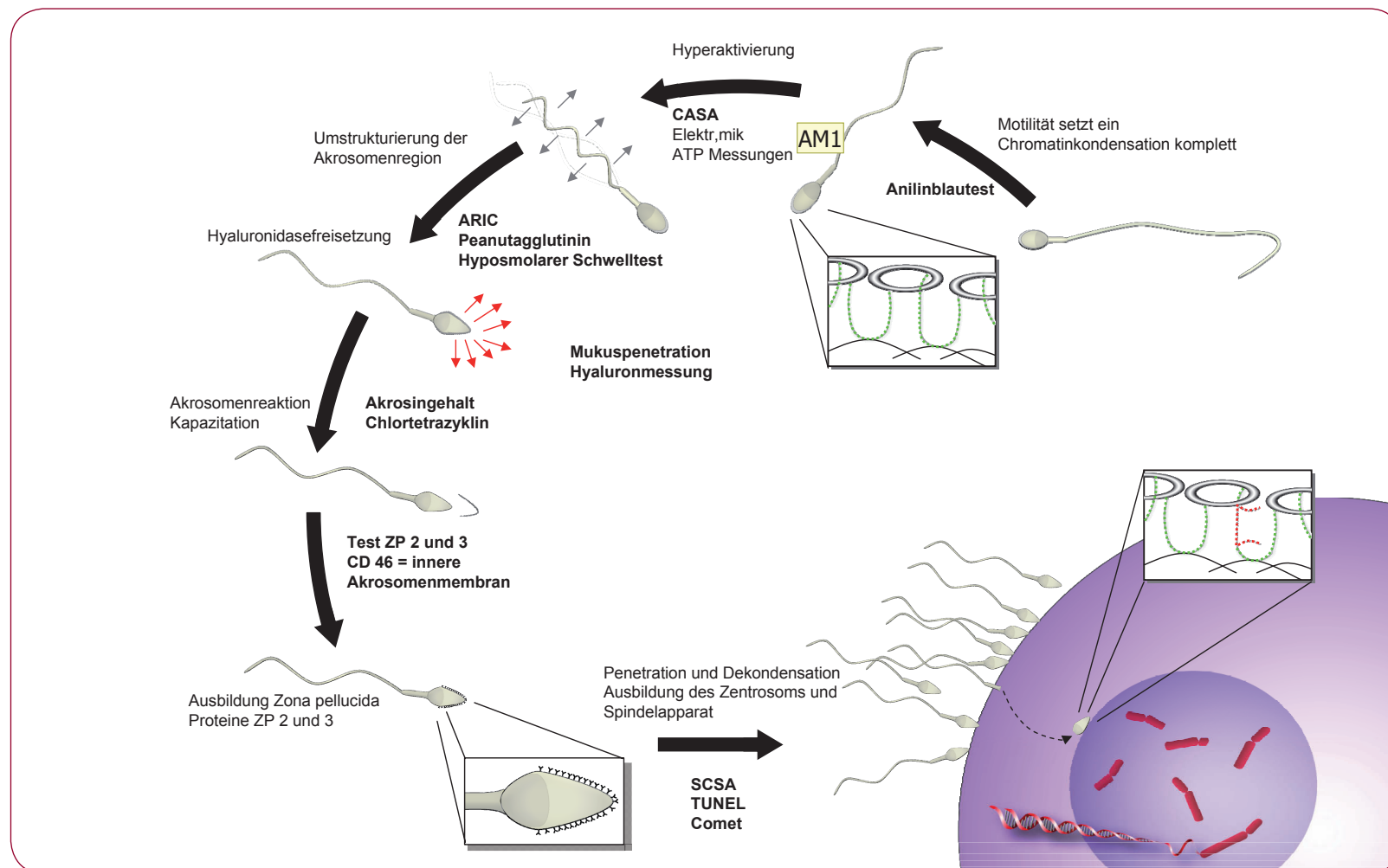
### Wichtig zu wissen:

- | das Basisspermioogramm erlaubt keine eigentliche Fertilitätsdiagnose
- | das Basisspermioogramm dient zur Festlegung der weiteren Funktionsanalyse
- | die postejakulatorischen Funktionsveränderungen der Spermien bedingen die Durchführung der Funktionstests
- | ein Übersichts-Spermioogramm allein bei unklarer oder länger dauernder Sterilität ist obsolet

	infertil	subfertil	fertil
Konzentration in Mio./ml	3	30	> 40
Motilität Grad a WHO %	3	25	> 30
Grad a motile Spermien in Mio./ml	0.3	8	> 10
Morphologie normal	4	14	> 30
Leukozyten	< 1 Mio./ml		
Ejakulatvolumen	mindestens 2 ml		
pH	7.2 – 7.6		
MAR-Test	> 40%		



Das nebenstehende Schema zeigt den Ablauf der Spermienaktivierung nach der Ejakulation bis hin zur Ausbildung des Spindelapparates und der Dekondensation mit den heute möglichen, als wertvoll eingestuft und etablierten Funktionstests.



# 11. Von der Problematik der Spermatozoen-Morphologie

## Zwei Klassifikationen setzen sich durch

### Machen morphologische Untersuchungen überhaupt Sinn?

Das «normale Spermium» – zwei Klassifikationen setzen sich durch:

| WHO-Klassifikation

| Tygeberg-Klassifikation

Wo liegen die definitiven Vor- und Nachteile der beiden Systeme?

WHO: Klassifikation versus Strict-Criteria – ein Glaubenskrieg in der Andrologie?

### Einleitung

Obschon in der modernen Fortpflanzungsmedizin heute weitgehend Einigkeit darüber besteht, dass die Spermatozoenmorphologie eng mit dem Fertilisierungspotenzial korreliert ist, sind die Methoden zur Identifizierung der normalen Spermien immer noch wider-

sprüchlich und keineswegs exakt definiert. Im Folgenden sollen deshalb die wichtigsten beiden Systeme gegenübergestellt und kritisch beleuchtet werden. Dies soll dem andrologischen «Anwender» erlauben, sich in der scheinbar widersprüchlichen Kriterienvielfalt zurecht zu finden.

Eine Durchsicht der in der Literatur zur Verfügung stehenden Daten zeigt zwar, dass entscheidende morphologischen Eckpunkte wie Spermiengrösse, die normale abgeflachte Form, die Akrosomengrösse, sowie Form und Grösse des Mittel- und Schwanzstückes seit Jahrzehnten definiert und bekannt sind, der Cut-off für Normalität der Spermienpopulation eines Ejakulates offensichtlich im Laufe der Jahrzehnte aber einen beachtlichen Rückgang

erkennen lässt! Zwar könnte diese Phänomen teilweise darauf zurückzuführen sein, dass heute vermehrte strikte Kriterien zur Anwendung gelangen, dennoch ist die Abnahme der Zahl normal geformter Spermien eindrücklich und stimmt nachdenklich. So konnte kürzlich in einer Untersuchung am Spendergut einer Samenbank in der Schweiz (Lugano) dieses Phänomen auch für die Schweiz nachgewiesen werden.

### Machen morphologische Untersuchungen überhaupt Sinn?

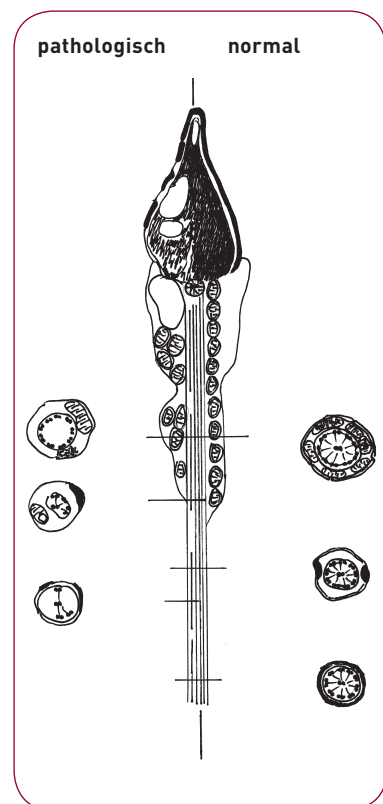
Immer wieder muss sich die Andrologie die ketzerische Frage gefallen lassen, welchen Sinn die morphologischen Untersuchungen der Spermien tatsächlich haben? Kann aufgrund des Prozentsatzes ab-

normer Spermien wirklich auf das Fertilisierungspotenzial rückgeschlossen werden?

Normale äussere Aspekte der Spermien sind nicht einfach mit intaktem Befruchtungspotenzial gleichzusetzen. Nicht alle normalen Spermien können eine Eizelle fertilisieren. Patienten mit einem Immotile-Cilia-Syndrom beispielsweise besitzen äusserlich unauffällige Samenzellen, können aber genauso wenig zum Erfolg kommen wie die ebenfalls normal erscheinenden diploiden oder anderweitig chromosomal aberrierten Spermien. Sogenannt abnorme Spermien aber sind (abgesehen von den akrosomenlosen Formen selbstverständlich) unter Umständen durchaus mit gutem Fertilisierungspotenzial versehen.

Die Untersuchung der Spermatozoenmorphologie stellt dennoch nach wie vor einen grundlegenden Bestandteil der Spermaanalyse bei Fertilitätsabklärungen dar. Leider werden bis heute dazu fixierte und luftgetrocknete Präparate verwendet, so dass die Morphologie unabhängig und isoliert von den kinematischen Gegebenheiten, den Vitalitätstests, den Akrosomenfunktionen und den weiteren Funktionstests interpretiert wird. Hier muss – einmal mehr – die Forderung aufgestellt werden, die Spermien in ihrer Komplexität in allen Aspekten zu evaluieren. Erst wenn es gelingt, Methoden zur Anwendung zu bringen, die an einem einzigen Spermium alle Facetten der Analysen inklusive Morphologie und Funktionen erfassen, wird die individuelle

Samenuntersuchung neue Dimensionen der Aussagekraft erhalten!

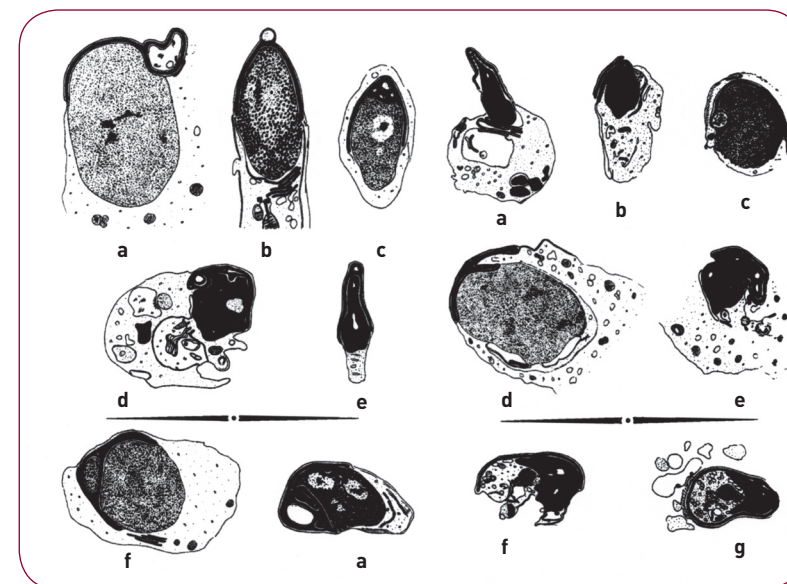


### Störungen der ziliären Strukturen

Die ersten Untersuchungen zur menschlichen Spermienmorphologie datieren aus den 60-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts. Die Vielfalt der Erscheinungsformen wurde bereits früh dokumentiert, erst in den 70-er Jahren aber setzte sich die Erkenntnis durch, dass das Auftreten vermehrter abnormer Formen auch mit verminderter Schwangerschaftsrate korreliert sein könnte. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, dass die ersten Normwerte den Cut-off bei 60% unauffälligen Formen ansetzten – ein Wert, der Jahrzehnte Gültigkeit hatte und der eindrücklich beweist, wie large offensichtlich die früheren Kriterien angewendet wurden (dies im Gegensatz zu heute, da möglicherweise eine

gegenreformatorische Bewegung die Auswertung zur anderen Seite hin verfälscht! Hier können einzig automatisierte, computergestützte Analysen die Lösung bieten, wie nachfolgend erläutert wird.) Berühmte Namen der früheren Andrologie wie MacLeod, Hotchkiss, Gold, Hafez, Kremer und nicht zuletzt Schirren sind untrennbar mit diesen grundlegenden ersten Analysen und Publikationen verbunden.

Unter den zahlreichen in der Literatur bisher erschienenen Färbemethoden (eine Übersicht ist bei Sigg und Hornstein im Handbuch «Das Spermiozytogramm» erschienen) haben sich definitiv die Papnicolau-Färbung oder eine sehr einfache und empfehlenswerte Variante (Diff-Quick) durchgesetzt. Zusätzliche Informationen er-



lauben Färbungen wie die Shorr-Färbung oder die Triplestain-Methoden – die jedoch bereits über den Routineeinsatz hinausgehen. Kategorisch und klar abzulehnen ist die Untersuchung der Morphologie an ungefärbten Spermien, da die

Strukturen keineswegs zuverlässig erfasst werden können. Immer wieder muss auch die Forderung gestellt werden, dass morphologische Untersuchungen nur an gewaschenen Spermien vorgenommen werden sollen.

### Zwei Klassifikationen setzen sich durch

Zwei Klassifikationen – unter den zahlreich in der Literatur vorgeschlagenen Varianten – vermochten sich weltweit durchzusetzen; die WHO-Klassifikation sowie die Tygeberg-Klassifikation. Die beiden Methoden weichen in entscheidenden Punkten voneinander ab und sollen deshalb hier in ihren Grundzügen, den Verschiedenheiten und den empfohlenen Anwendungsgebieten dargestellt werden:

#### WHO-Klassifikation

Die klassische Fortsetzung oder gewissermassen die Quintessenz der in früheren Jahrzehnten vorgeschlagenen Schemata war und ist die WHO-Klassifikation der Spermienmorphologie. Die erste Version erschien

1970 und wurde 1980, 1987 und später 1992 überarbeitet. Das Prinzip basiert auf der von MacLeod vorgeschlagenen Einteilung. Bereits 1971 bestanden Bestrebungen, die Vielfalt der klassifizierten Formen (und damit auch die Fehlerquellen) zu reduzieren und zu vereinfachen. 1990 rutschte der Cut-off für normale Spermien von den ursprünglichen 60% auf 50% ab, um schliesslich in der heute gültigen Fassung (gemäss der Consensus-Conference) auf 30% reduziert zu werden.

Die WHO-Klassifikation hat sich stets – den ursprünglichen Empfehlungen von Eliasson folgend – darum bemüht, neben den Kopfanomalien auch die übrigen Fehlbildungen gleichzeitig mitzuerfassen. Jounanet schlug dazu 1987 den sog. multipile anomlies index vor,

den die WHO schliesslich – auch in der aktuellen Fassung – als Teratozoospermie-Index TZI aufgenommen hat. Damit wird versucht, die durchschnittliche Zahl der Defekte pro abnormem Spermium zu definieren und zu erfassen. Die Berücksichtigung der Mittelstückveränderungen, der Zytoplasmareste, der Schwanzstückstörungen oder der Halsstückveränderungen isoliert und ohne Bezug auf die alles entscheidende Kopfstruktur ist – wie sich schliesslich gezeigt hat – unerheblich und deshalb kommt diesem TZI in der morphologischen Beurteilung eine aussordentliche Stellung zu.

Betrachtet man die Entwicklung, die die WHO-Klassifizierung in den verschiedenen Auflagen genommen hat, zeichnet sich eindeutig ein Trend zur

einfacheren und strikteren Anwendung ab, der sich klar den Tygeberg-Kriterien zuwendet.

#### Tygeberg-Klassifikation

Die Tygeberg-Klassifikation basiert – dies ist den wenigsten Anwendern bewusst – auf einem Schema, das an im Postkoitaltest identifizierten Spermien erarbeitet wurde. Diese Klassifikation basiert demnach nicht auf einer eigentlichen physiologischen Auswahl, sondern entstand gewissermassen nach einer Vorauswahl im Fertilisierungsablauf. Die Fähigkeit des Zervikalmukus zur Elimination abnormer Formen war schon lange bekannt – betrachtet man Spermien im PCT, ist diese Phänomen in eindrücklicher Weise nachvollziehbar. Die Tygeberg-Strict Criteria for an ideal normal spermatozoa – basierend

auf Spermien aus dem internen Zervikalmund – zeigen eine fast einheitliche Population, im Gegensatz zu Abstrichen aus dem Endozervikalkanal oder dem unteren Abschnitt der Zervix. Im Gegensatz zu allen anderen Klassifikationen werden bei der Tygeberg-Klassifikation alle Borderline-Abnormitäten oder auch nur geringste Abweichungen als abnorm eingestuft.

Die Klassifikation erfolgt nach Beschreibung und genauen Massen: Die Form der Spermienköpfe ist leicht langgestreckt und die Konturen gut erkennbar. Die Länge misst 4-5  $\mu\text{m}$ , die Breite 2.5-3.5  $\mu\text{m}$ . Die Kopfbreite misst zwei Drittel bis drei Fünftel der Kopflänge. Das Mittelstück muss axial ansetzen und misst maximal 1  $\mu\text{m}$  in der Breite. Erstaunlicherweise werden Zytoplasmareste erst

bei einem Volumen von mehr als 30% (in Relation zur Kopfgrösse) als abnorm eingestuft. Zahlreiche Untersuchungen konnten belegen, dass die durch die Tygeberg-Klassifikation als normal taxierten Spermien besser an die Zona pellucida binden. Grosse Bedeutung wird bei der Auswertung der Grösse und der Form des Akrosoms geschenkt. Untersuchungen zur Fertilisierungskapazität von Spermien mit normal grossen bzw. zu kleinen Akrosomen (selbst bei normaler Kopfgrösse) bewiesen die Bedeutung dieser enzymtragenden äusseren Hüllen. Damit erfuhr auch das anfänglich so einfache und strikte Tygeberg-System eine komplexere Erweiterung in Form des Akrosomen-Index. Dieser unterscheidet normale, zu kleine, abnorm gefärbte

und amorphe Akrosomen. Der Akrosomen-Index erfasst den Prozentsatz der normalen Akrosomen und der Cut-off liegt gemäss aktuellen Analysen bei 15%. Finden sich weniger Akrosomen – normale Spermien – bleibt die Fertilisierung in der Regel aus.

#### **Wo liegen die definitiven Vor- und Nachteile der beiden Systeme?**

Die klinische Bedeutung der Tygeberg-Kriterien liegt in den prognostischen Aussagen bezüglich Ausgang einer IVF-Therapie. Mit mehr als 15% morphologisch normalen Formen ist die Fertilisierungsrate 82.5%, bei 14% normalen Spermien und weniger aber nur 37%. Krueger definiert schliesslich zwei Subgruppen der Spermien aufgrund morphologischer

Kriterien: das sogenannte G-Pattern (gemäss Tygeberg-Kriterien) zwischen 5 und 14% und einer Fertilisierungsrate von rund 70% und dem P-Pattern mit normalen Spermien unter 4% und einer Fertilisierungsrate unter 7%.

Die prognostische Aussagekraft – bezüglich IVF – der WHO-Klassifizierung ist weitaus geringer. Dies hängt mit einiger Sicherheit aber mit den bekannten inter- und intraindividuellen Variationen der Beurteilung zusammen, die mit dem WHO-System eben immer noch möglich sind. Erste eigene Untersuchungen zum Vergleich der klassischen Auswertung der WHO-Kriterien und einem automatisierten computergesteuerten Messsystem zeigen, dass einige entscheidende Fehlerquellen auf diese Weise

eliminiert werden können.

Eine grosse Untersuchung befasste sich mit der Frage, ob die WHO-Klassifikation – wenn sie exakt angewendet wird – wesentlich von der Tygeberg-Klassifikation abweicht. Erstaunlicherweise zeigte sich dabei, dass die Differenzen minimal sind. Dies belegt aber in eindrücklicher Weise auch, dass die beiden Systeme durchaus Verwandtschaften aufzuweisen haben und sich in wesentlichen Belangen nicht unterscheiden (abgesehen von der Tatsache, dass die WHO-Klassifikation der Vielfalt der Veränderungen an den einzelnen Spermien gerechter wird, während die Tygeberg-Klassifikation einfacher zu erlernen und durchzuführen ist). Mit dem AI hat sie zudem eine bedeutsame Dimension miterfasst.

Die WHO-Einteilung ermöglicht es aber – im Gegensatz zu der Tygeberg-Klassifikation – eine Diagnose aufgrund einzelner Fehlbildungen zu stellen. Erwähnt seien hier stellvertretend nur die Globozoospermie, die Decapitated spermatozoa, abaxiale Ansätze, Tail coiling und Stiff-tail-Syndrom.

Die Zukunft wird mit Sicherheit eine Synthese der beiden Systeme zur Anwendung bringen, das einfach und reproduzierbar zu handhaben ist und sich eventuell mehr dem Tygeberg-System zu- und von der klassischen WHO-Analyse abwenden wird. Der Einsatz von optischen Messsystemen – wie er heute bereits bestens erprobt und kommerziell erhältlich ist – muss kategorisch gefordert werden. Zu gross sind die Fehlerquellen in den androlo-

gischen spermatologischen Untersuchungen, als dass es auch nur im Ansatz zulässig wäre, ein Analyse-Kriterium wie die morphologische Untersuchung mit offensichtlich hervorragender prognostischer Bedeutung in irgendeinerweise zu vernachlässigen.

Spermienfaktoren mit negativen Auswirkungen auf die embryonale Entwicklung sind vor allem durch verminderte Spermienreife bedingt. Dazu zählen die Fragmentationen der Spermien, die auch aufgrund morphologischer Hinweise diagnostizierbar sind:

Die Intrazytoplasmatische Morphologisch Selektierte Spermien Injektion IMSI läuft bei sehr hoher Vergrößerung der Spermien ab und lässt Vakuolen und Kopfdefekte erkennen, die sich einer anderen Beurteilung

entziehen. Es besteht eine sehr hohe Korrelation zwischen Kopfvakuolen und DNA-Fragmentation.

# 12. Intakte Spermatozoen-DNA – der Schlüssel zur erfolgreichen Ferilisierung

## Wichtig zu wissen:

- | Spermien haben **keinen DNA-Repair**
- | Spermien besitzen **zwei verschiedene Arten von DNA**
- | vor allem **gestörtes Packaging** der nDNA führt zur Sterilität
- | oxydativer Stress verursacht massive **nDNA-Fragmentationen**
- | die **abortive Apoptose** ist eine der wichtigsten Sterilitätsursachen
- | Untersuchungen und quantitative Messungen der mitochondrialen **Spermien-DNA** gehören zur modernen Spermienanalyse

Bei jedem 6. Paar mit Kinderwunsch bleibt die Schwangerschaft aus und neueste Studien aus 2003 belegen gar eine deutliche Zunahme der ungewollten Kinderlosigkeit. Immer häufiger sind Störungen der Samenzellbildung als Ursache zu identifizieren, so dass die andrologischen Fälle heute mehr als die Hälfte aller Sterilitätsfälle ausmachen.

In der Abklärung der männlichen Sterilität ist und bleibt das Spermiogramm die wichtigste Untersuchung. Zwar lassen sich mit der Routineuntersuchung gewisse quantitative und qualitative Informationen gewinnen, dennoch steht heute aber fest, dass Morphologie und Motilität keineswegs die Grundlage der modernen Spermienanalyse sein können. Vielmehr erlauben

erst Einsichten in die molekularbiologischen und genetischen Vorgänge der Spermiohistogenese eine Beurteilung des Fertilisierungspotenzials eines Ejakulats.

**Eine der zentralen Fragen ist dabei, welche Rolle die DNA-Integrität bei der Fertilisierung spielt?**

Zuallererst muss die wenig bekannte Tatsache in Erinnerung

gerufen werden, dass Spermien zwei unterschiedliche Typen von DNA besitzen:

1. **nDNA** ist im Kern lokalisiert und wird auch als Genom bezeichnet
2. **mtDNA** liegt im Mittelstück der Spermien und ist für die ATP und damit für die Bewegungen und Motilitätsfunktionen verantwortlich

Beide DNA Typen arbeiten gewisser Massen Hand in Hand mit dem Ziel der Fertilisierung, und beide sind für eine enorme Zahl an verschiedenen Funktionen verantwortlich, von denen jede einzelne bei Versagen zur Sterilität führt.

### nDNA

Grundsätzlich kann die nDNA auf vier Ebenen beeinträchtigt werden:

1. gestörtes Chromatin-packaging
2. Apoptose
3. oxydativer Stress
4. genetische Veränderungen

### 1. Defekte des Chromatin Packaging

mDNA in somatischen Zellen bestehen aus sog. Nukleosomen. Diese ringförmigen Strukturen sind auf Histonen aufgebaut und zu sog. Solenoiden zusammengefasst. Damit vergrößert sich das Chromatinvolumen erheblich. Im Gegensatz zu den somatischen Zellen muss das Chromatin der reifen Spermien nun aber äußerst kompakt sein, was nur mit tief greifenden Umstrukturierungen der DNA möglich ist: Zunächst werden die Chromosomen im nukleären Annulus verankert. Dies garantiert,

dass die nDNA in einer Form an die Eizelle abgegeben werden kann, die von jener akzeptiert wird. Anschliessend erfolgt die spezifische Anordnung und Organisation der Chromosomen in der Matrix des Spermienkopfes. Am Ende folgt die Kondensation der nDNA in kleinste doughnut-artige Formationen unter (weitgehendem) Austausch der Histone durch Protamine.

Sehr wichtig ist zu wissen, dass beim Menschen zwei verschiedene Protamintypen bestehen: **P1 und P2**. Beim **fertilen** Mann sind beide in **gleichem** Ausmass vorhanden – Störungen dieses Gleichgewichtes führen zur Infertilität. P1 und P2 gemeinsam ist die grosse Anzahl positiv geladener Stellen, die es erlauben, an die negativ geladenen Strukturen des menschlichen Genoms

anzudocken. So entsteht eine äussert dicht gepackte DNA, die zudem durch Disulfidbrücken zwischen den Cysteinresiduen der Protaminmoleküle enorm stabil wird (Nukleo-Protamin-Komplex). Das Volumen wird auf einen Sechstel (!) der ursprünglichen Grösse reduziert und die durch die Disulfidbrücken erreichte Stabilität ersetzt den bei Spermien völlig fehlenden Repair-Mechanismus (sog. Packaging)

Allerdings bleiben beim Menschen ca. 15% der Histone bestehen – im Gegensatz zu anderen Spezies, die einen nahezu vollständigen Austausch durch Protamine bewerkstelligen. Diese 15% lösen später die eine Stunde dauernde Dekondensation aus. Damit wird klar, dass auch ein zu weitgehender Histonersatz beim Menschen

Ursache einer Infertilität sein kann.

Neben einem **unvollständigen Histon-Ersatz** sind vor allem Störungen der Ringformationen der nDNA von klinischer Bedeutung. **Topoisomerase II** ist eines der Schlüsselenzyme, die sog. Nicks formiert und untereinander verbindet. Arbeitet die Topoisomerase II ungenügend, entstehen single strand oder double strand Fragmentationen der nDNA, was zusätzlich als Beginn der Apoptose angesehen werden kann/muss.

## 2. Apoptose

Die Apoptose hat beim Menschen zwei entscheidende natürliche Funktionen:

1. Sie **beschränkt** die Zahl der Spermatoziden auf ein Mass, das von den Sertolizellen in der Entwicklung umfasst

und unterstützt werden kann.

2. Sie **eliminiert** defekte und inkomplett ausgebildete Spermien.

Somatische Zellen, die die Apoptose durchlaufen, zeigen als klassische Indikatoren dieses Prozesses Phosphatidylserin, Fas Expression, nDNA-Brüche und vermehrte Caspase-Aktivität. Ist der Apoptose-Prozess einmal angelaufen, kann er im Sinne eines **Alles-oder-Nichts** nicht mehr rückgängig gemacht werden.

Bei **infertilen** Männern finden sich deutlich höhere Zahlen an Spermien mit teilweise degradiertem nDNA im Vergleich zu fertilen Probanden. In der modernen andrologischen Literatur wird dies als **«abortive Apoptose»** bezeichnet und zwei mögliche Gründe für dieses

Fehlverhalten angeführt:

- | Infertile Männer produzieren nicht genügend Spermien, um die Sertolizellen ausreichend zur Fas-Bildung anzuregen
- | oder das fas-induzierte Signal wird ungenügend übertragen

Zudem gilt als erwiesen, dass während der Chromatinkondensation immer eine gewisse Zahl von nDNA-Brüchen im Genom auftreten, und damit ist noch unklar, ob diese Fragmentationen durch abortive Apoptose oder inkomplette Chromatinkondensation entstehen. Ob auch ungenügende oder fehlende Telomerase zur Anhäufung von double-strand Brüchen der abgetrennten nDNA und damit ebenfalls zum Bild der «abortiven Apoptose» führt, bleibt ebenfalls noch zu klären.

### 3. Oxydativer Stress

Der hohe Gehalt ungesättigter Fettsäuren in den Akrosomen-Membranen macht die Spermien gegenüber aggressiven reaktiven Sauerstoffspezies ROS äusserst empfindlich. Dazu kommt, dass die anti-oxydative Abwehrkapazität der Spermien durch Verlust des Zytoplasmas bei der Formgebung der reifen Spermien massiv eingeschränkt ist.

Die wichtigste Quelle der ROS sind Leukozyten im Seminalplasma. Daneben aber bilden die Spermien selber auf verschiedenen Wegen auch nicht unerhebliche Mengen an ROS:

1. Verlust von Elektronen aus Mitochondrien
2. NADPH-Oxydase in den Spermien
3. Verminderte Nitrit-Oxyd-Synthetase

Exogene Faktoren können aber wesentlich zur verstärkten ROS Bildung beitragen: Pestizide als Endocrine disruptors und vor allem Nikotin und die bei Rauchern vermehrte Leukozytenzahl im Seminalplasma sind hier als erwiesene und klinisch bedeutsame Faktoren anzuführen, die über ROS-Bildung zu Chromatidefekten führen.

ROS führen bei Spermien zu Schäden an Mitochondrien und vor allem aber zu Störungen der Chromatinpackings. ROS haben physiologischerweise wichtige Aufgaben bei der Proteinsynthese, der Spermien-differenzierung als auch bei der Kapazitation. Bei fertilen Männern wird die ROS-Bildung durch die antioxidativen Funktionen des Seminalplasmas gesteuert und kontrolliert. Zu hohe Werte oder ungenügende

Abwehrmechanismen aber führen zur Infertilität.

### 4. Genomveränderungen

Jede Veränderung am menschlichen Genom in den Spermien kann zu minimalen bis hin zu katastrophalen Veränderungen führen. Grundsätzlich sind **drei unterschiedliche Typen** aufzuführen:

1. **Chromosomale Aneuploidien** und gestörte Rearrangements
2. **Mikrodeletionen**
3. **Einzel-Gen-Defekte**, die zur Infertilität führen (heute sind 300 Gene identifiziert, die an der normalen Fertilität beteiligt sind)

Negative Effekte der Spermien nDNA auf den Embryo lassen sich heute in **frühe und späte Auswirkungen** unterteilen:

Die **frühen negativen Wirkungen** entstehen durch Zentrosomendestruktion oder ungenügende bzw. fehlende Oozytenaktivierung. Sie sind durch gestörte nDNA-Integrität verursacht und werden vor der Aktivierung der embryonalen Genomexpression (4 Zell Stadium) beobachtet.

Die **späten Auswirkungen** sind durch Aneuploidie, abnormes Packaging oder nDNA-Schäden verursacht und betreffen die (spätere) väterliche Genexpression. Aufgrund der aktuellen Erkenntnisse scheint keine negative Korrelation zwischen nDNA-Fragmentation und frühen paternalen Schäden zu bestehen. Da aber in vielen Ländern der Embryotransfer am dritten Tag und damit vor dem Einsetzen der

späten paternalen Schäden durch **nDNA-Fragmentation** stattfindet, werden diese Auswirkungen möglicherweise nicht zu erfassen. Dies ist ein weiteres Argument für einen Blastozystentransfer, bei dem diese Schädigungen eventuell nachweisbar werden könnten.

### mtDNA

Die mtDNA ist vollständig in den Mitochondrien lokalisiert und dient fast ausschliesslich der ATP-Bildung. Wesentliche Unterschiede zur nDNA bestehen im Fehlen von Introns, und damit hat jede Mutation der mtDNA die Gefahr einer Schädigung der ganzen Zelle. Zudem ist die Replikationsrate viel schneller als bei der nDNA und damit auch die Mutationsrate (fast 100-mal höher).

Zusammenhänge zwischen Motilitätsstörungen und veränderter mtDNA sind seit den Arbeiten von Ruiz-Pesini erwiesen. Sog. Large Scale Deletionen sind bei Astheozoospermien ausserordentlich häufig während Small Scale Deletionen möglicherweise im Kodon ein Stopp-Signal setzen. Immotile Spermien besitzen zudem deutlich weniger mtDNA-Kopien als motile. Bis heute ist unklar, ob Deletionen an mtDNA bei älteren Männern tatsächlich häufiger sind, wie dies erste Arbeiten haben vermuten lassen.

**Besonders interessant ist nun aber die Tatsache, dass epididymale Spermien weniger (und nicht wie vermutet mehr) mtDNA-Deletionen als testikuläre Spermien aufweisen und für die ART damit mindestens ebenbürtig sind.**

Da die mtDNA im Gegensatz zur nDNA keinerlei Schutzmechanismen besitzt, ist sie im Mittelstück der Spermien den negativen Einflüssen des oxydativen Stress vermehrt ausgesetzt. So erklärt man sich heute die Schäden an der mtDNA im Sinne der Fragmentation und damit die sehr häufigen apoptotischen Prozesse (wobei festzuhalten ist, dass die Apoptose sich an Mitochondrien im Gegensatz zu anderen Zellorganellen sehr leicht erkennen lässt und damit vielleicht auch «überdiagnostiziert» wird). Dass dieser Prozess durch primäre mtDNA-Fragmentation in Gang kommt, muss zudem ebenfalls in Erwägung gezogen werden.

**Gretchenfrage:  
Wie verschwindet eigentlich die väterliche mtDNA aus dem Embryo?**

Jede mitochondriale DNA stammt bekanntlich von der Mutter – die Wege, auf denen die väterliche mtDNA eliminiert wird, sind aber noch nicht genau bekannt. Eine Theorie scheint sich aber durchzusetzen, die auf der **Ubiquitination** beruht: Dabei werden Ubiquitin-tags an Proteine angekoppelt und wirken als Marker der späteren Destruktion. Beim Menschen ist dieses Ubiquitin-**Prohibin**, das aus der inneren Mitochondrienmembran stammt und für die spätere Zerstörung der mtDNA bestimmt ist. Entscheidend ist, dass Prohibin die Ubiquitination in Gang bringt, bevor das Spermium die Eizelle fertilisiert, da andernfalls auch

die mütterliche mtDNA abgebaut würde!

# 13. Moderne SCSA Tests

Mit dem **SDS-Test** werden nun fluoreszenzoptisch die Dekondensationsstadien eines Ejakulats erfasst und quantifiziert. Auf diese Weise gelingt es, wichtige und für die klassische Therapie verwertbare Hinweise zu erhalten. Zudem erlaubt die Bestimmung der Anzahl im SDS-Test normaler Spermien prognostische Aussagen über die Verwertbarkeit eines Ejakulats für die IVF.

**Acridin Orange (AO)** wird zur Unterscheidung von Spermien mit normalen oder abnormen Chromatinstrukturen verwendet. In zahlreichen Studien wurde diese Substanz bereits zur in situ-Untersuchung der Nukleinsäuren eingesetzt. AO bindet an Nukleinsäuren und andere Makromoleküle. Bei geringen Konzentrationen ergibt die monomere AO-Form ein grünes

Fluoreszenzsignal aber bei höheren Konzentrationen ergeben sich durch Aggregationen und Polymerisationen Farbstoffinteraktionen und Verschiebungen der Fluoreszenzfarbe nach gelb bis rot. Ein AO-Molekül interferiert grün mit jedem dritten Basenpaar einer DNA-Doppelhelix, rot dagegen mit denaturierter oder einsträngiger DNA. Normale Spermien-Chromatinstrukturen ergeben damit ein grünes, denaturierte oder einsträngige Formen ein gelbes oder rotes Signal.

Zusammen mit dem bereits seit langem in die andrologische Routinediagnostik eingeführten **Anilin-Blau-Test** ist es damit möglich, sowohl den Kondensationsstatus (AB), den Dekondensationsstatus (SDS) als auch die Chromatinstrukturen fluoreszenzoptisch zu erfassen.

Alle diese Untersuchungsmethoden erlauben Aussagen über Vorgänge innerhalb der Chromatinstrukturen, die mit den klassischen Routinemethoden nicht erfasst werden können und die als unabhängige Vorgänge der Fertilisation enorm wichtige Zusatzinformationen liefern.

Die spermatologische DNA-Fragmentation stellt nun den aussagekräftigsten Marker der Apoptose dar und wird durch

abnorme Endonukleaseaktivität durch Protein-Fas vermittelt. Erhöhte Werte (über 10%) fanden sich bei Paaren mit habituellen Aborten, bei sog. unexplained infertility als auch bei Teratozoospermien. Weitere Zusammenhänge wurden mit gestörter Motilität der Spermien, mit verminderter Fertilisierungsrate bei IVF und normaler Embryoentwicklung beobachtet. In zahlreichen Arbeiten zeichnen sich Werte von

30% Spermien mit geschädigter Chromatinstruktur als Grenzwert ab, die eine verminderte Zeugungsfähigkeit oder geringere Chancen bei IVF-Therapien bedeuten.

Die **TUNEL-Methode** erlaubt die Erfassung der DNA-Fragmentation durch die terminale desoxynukleotidyl-transferase-vermittelte Desoxyuridintriphosphat-Biotin-Färbung. Die DNA-Fragmentation lässt – unabhängig von der Sperma-

## Übersicht über die aktuellen Untersuchungsmethoden

Untersuchungen zum Zustand des Spermienchromatins und seinem Funktionsstatus sind damit routinemässig möglich geworden:

1. **Kondensation** (Histon/Protamin-Ersatz) Anilin-Blau-Test oder Chromomycin A3 oder Toluidin-Blau-Test
2. **Dekondensation** (SDS-Test)
3. Semiquantitative Bestimmung der **Doppelhelixveränderungen** (Acridin-Orange-Test)
4. Semiquantitative Bestimmung der **DNA-Fragmentation** und Apoptose (TUNEL-Methode)

tozoenmorphologie oder Spermindichte – Aussagen über die Ejakulatqualität zu, insbesondere bei sog. unexplained infertility, bei Abortgeschehen als auch vor einer IVF-Behandlung. Die Methode eignet sich ausgezeichnet, das sog. IVF-Pattern zu ergänzen und hat in die moderne andrologische Diagnostik Einzug gehalten.

### **Sperm Chromatin Structure Assays – wann sind sie anzuwenden?**

Die Einführung dieser Methoden in die andrologischen Abklärungen hat die diagnostische und prognostische Aussagekraft massiv verbessert bzw. in einem biologisch entscheidenden Bereich erweitert. Die Kernstrukturanalysen sind bei folgenden Indikationen durchzuführen:

| Sog. unexplained infertility (WHO)

| Isolierte sog. monomorphe Teratozoospermien

| Schwere idiopathische OAT-Syndrome

| Als zwingend integrierender Bestandteil von IVF-Therapien

### **Wie sind DNA-Schäden in Spermien zu behandeln?**

Da leicht einzusehen ist, dass Fragmentationen weder an nDNA noch an mtDNA behoben werden können, muss die ART sich darauf konzentrieren, ideale Spermien zu selektionieren und vor allem keine neuen DNA-Schäden zu setzen. Endocrine disruptors, Hitze und Nikotin gehören hier an erster Stelle als exogene Faktoren erwähnt, die es zu eliminieren gilt. Der schützende Effekt der Antioxidantien wurde dabei lange un-

terschätzt und eine antioxidative Therapie zwei Monate vor einer ART gilt heute als Goldstandard.

Die immer noch praktizierte Methode, testikuläre Spermien anstelle von epididymalen für die ART einzusetzen, basiert auf der Annahme, dass die nDNA-Fragmentation im Hoden geringer und die mtDNA von besserer Qualität sei. Moderne Untersuchungen belegen aber genau das Gegenteil, so dass sich hier ein Umdenken anzubahnen scheint.

Die lange Zeit wegen angeblich ungenügender prognostischer Aussagekraft geschmähte Morphologie hat heute erneut grösste Bedeutung erlangt: Aufgrund morphologischer Kriterien lassen sich ICSI taugliche Spermien identifizieren. Allerdings gelingt dies nur mit

extremen Vergrößerungen über 6000x (die klassische Lichtmikroskopie versagt hier den Dienst).

Schonende Aufbereitungsverfahren mit möglichst wenigen oder keinen Zentrifugationsschritten lassen die ROS-Belastung durch im Seminalplasma vorhandene Leukozyten auf ein Minimum absinken. Auch die sofortige Zugabe von Medium zum Ejakulat soll die Bindung von Bakterien an die Spermienoberfläche verhindern. Ob die Kultur von Hodenbiospien während 48 Stunden tatsächlich die DNA-Fragmentation vermindert, bleibt noch zu beweisen.

Für jede ICSI-Behandlung muss es das Ziel sein, Spermien ohne nDNA- oder mtDNA-Fragmentation zu isolieren und zu verwenden. Ein modernes

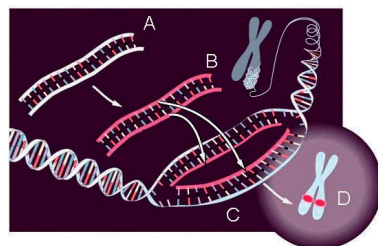
Verfahren, um an diese Zellen zu gelangen, basiert auf der Tatsache, dass reife Spermien grosse Mengen an «chaperone protein HspA2» exprimieren. Sie können durch eine Hyaluronsäurebindung erfasst werden, und ein kommerzielles Kit ist bereits erhältlich (Sperm Hyaluronan Binding Assay HBA). Es hat sich gezeigt, dass derart isolierte Spermien zusammen mit den Beurteilungskriterien der hochauflösenden Morphologie den Ausgang einer ICSI-Behandlung positiv beeinflussen können und die beiden Methoden dürften in sehr naher Zukunft Aufnahme in das Konzept des IVF-Patterns finden.

# 14. Und was, wenn ganze Chromosomen betroffen sind?

Spermien sind haploid, haben also einen einfachen Chromosomensatz. Grundsätzlich können ganze Chromosomen fehlen oder dupliziert sein:

- | Aneuploidie: Einzelne Gene fehlen oder sind überzählig
- | Diploidie: zwei vollständige Chromosomensätze
- | Disomie: ein Chromosom doppelt vorhanden

Der Nachweis dieser Störungen wird mit einer fluoreszenzoptischen Markierung von sogenannten DNA-Sonden geführt, der FISH (Fluoreszenz In Situ Hybridisierung). Heute ist der Nachweis mehrere Chromosomen an einem einzigen Spermium möglich.



In jedem gesunden Ejakulat finden sich Störungen, und zwar 0.1% Disomien 1, 12, 15, 18 und 21 oder auch 0.4% Disomien XX und XY.

Eine Liste der häufigsten Ursachen der Aneuploidien der Spermien ist äusserst bemerkenswert:

1. Jede Infertilität (besonders nach erfolgloser IVF) zeigt vermehrt Aneuploidien
2. Schwere Oligozoospermien
3. Ausgeprägte Motilitätsstörungen der Spermien

4. Zunehmendes Alter der Männer
5. Gehäufte Aborte in der Vorgeschichte
6. Teratozoospermien
7. Raucher
8. Umweltbelastungen
9. Medikamente (z.B. Finasterid)

## Wie gross wird das Risiko für Aneuploidien?

- | Bei unklarer Sterilität bis 4%
- | Bei gestörter Motilität bis 5.5%
- | Bei Teratozoospermien bis 10%
- | Bei Kryptozoospermie bis 13%
- | Bei zunehmendem Alter der Männer bis 17%
- | In Kombination bis 75%

Infertilität allein stellt bei Männern damit bereits ein erhöhtes Risiko für Chromosomenstörungen dar und jeder andrologische Risikopatient muss vor einer ICSI einer SCSA- und einer FISH-Untersuchung unterzogen werden.

# 15. Bedeutung des Seminalplasmas

## Wichtig zu wissen:

- | Männer mit normalen Spermien, aber Veränderungen des Seminalplasmas können infertil sein
- | Störungen des Seminalplasmas haben meist mehrere Ursachen, betreffen die sogenannten akzessorischen Drüsen und sind gut behandelbar
- | bei normalem Postkoital-Test sind intrauterine Inseminationen meist erfolgreich

Störungen des Seminalplasmas liegen bei Männern mit sehr guter Spermienzahl und -funktionen aber veränderter Zusammensetzung, vermehrten Leukozyten oder Agglutinationen ohne Nachweis von Spermien-Antikörper vor. Immer müssen Varikozelen, chronische Infekte und Medika-

menten-Nebenwirkungen ausgeschlossen werden. Das Seminalplasma besteht aus Sekreten der Nebenhoden, der Prostata und der Samenblasen: Die erste Ejakulatfraktion liefern Prostata und Nebenhoden (=0.5 ml) mit einem pH von 6.5, gefolgt vom alkalischen Sekret der Samenblasen (1-5 ml). Nach

30 Minuten wird das Ejakulat flüssig durch die enzymatische Tätigkeit des PSA.

### Mögliche Störungen:

- | Volumen unter 1.5 ml (Parvisemie)
- | Volumen über 6 ml (Polysemie)
- | abnormer pH-Wert
- | fehlende Verflüssigung durch mangelnde PSA-Aktivität und ungenügende Freisetzung der normalen Spermien

### Welche Auswirkungen haben Störungen des Seminalplasmas auf die Spermien?

1. Die veränderte Osmolarität führt zu verkürzter Lebensdauer
2. Spermienfunktionen und Chromatinstabilität sind gestört
3. Die Fähigkeit des Semi-

nalplasmas zur Neutralisierung von reaktiven Sauerstoffspezies ROS ist deutlich vermindert, so dass bei oxydativem Stress die Spermienmembrane Schaden nehmen und zudem DNA-Brüche auftreten.

### Behandlungen bei abnormem Seminalplasma

Grundsätzlich lassen sich die abnormen Verhältnisse nicht behandeln – die an Zahl, Funktionen und im Aussehen normalen Spermien können aber für eine intrauterine Insemination mit ausgezeichneten Erfolgchancen verwendet werden (bis zu 90% Schwangerschaften nach drei Zyklen):

1. Sperma direkt in 3% Humanalbumin-Flüssigkeit ejakulieren (ca. 1:1) nach vorgängiger mehrtägiger

peroraler Therapie der Männer mit Antioxydantien (Vitamin C 1000 mg und Vitamin E 300 mg/die)

2. Bei Hyperviskosität zusätzliche Verflüssigung durch Alpha-Chymotrypsin

# 16. Immunologische Ursachen der männlichen Sterilität

## Wie kommt es zur Immunreaktion gegen Spermien?

Spermien haben ein anderes chromosomales Outfit als somatische Zellen. Sie tauchen zudem erst nach der Pubertät auf und werden so vom Immunsystem als fremd erkannt. Dies bedingt vom ersten Tag an eine

vollständige Isolation vom Immunsystem. Im Hoden ist dazu die perfekt funktionierende Blut-Hoden-Schranke installiert, die durch die extrem starken Zell-zu-Zell-Verbindungen der Sertolizellen gebildet wird. In den ableitenden Samenwegen, vor allem den Neben-

hoden, werden die Epithelzellen durch spezielle immunsupprimierende Barrieren von allen Reaktionsmöglichkeiten ausgeschlossen (allerdings sind die tight-junctions im Nebenhoden weitaus weniger stark als im Hoden selbst).

Antispermien-Antikörper (ASA) kommen als Resultat einer Zerstörung der Blut-Hoden-Schranke zustande:

- | als Folge einer ungenügenden Immunsuppression

- | als Folge einer Verletzung Traumen, Infekte, Torsionen, Tumore, Varikozelen und Vasektomien können so diesen Prozess in Gang setzen.

Routinemässige Testungen gegen ASA gehören heute zwingend zu jeder Fertilitätsabklärung. Allerdings kann keiner der heute verfügbaren Tests 100% aller ASA-Immunklassen nachweisen.

Ungeachtet der übrigen Spermienfunktionen führen Oberflächenantikörper der IgG-Klasse zur verminderten Fertilität. Heute gilt ein Grenzwert von 40% aller Spermien als positives Resultat im MAR-Test. ASA

beeinträchtigen die Spermienmigration, führen zu abnormen Akrosomenreaktionen und sind begleitet von exzessiven Mengen an ROS mit nachfolgenden Störungen der DNA, der axonemalen Proteine und der Spermienmembrane.

Die medikamentöse Therapie der ASA hat selbst bei Patienten ohne Infekte oder Verschlüsse in der Vorgeschichte versagt. Intrauterine Inseminationen vermögen die zytotoxischen Einflüsse der ASA zu eliminieren, und nach 3-6 IUI-Zyklen sind Schwangerschaftsraten von 9% erreicht worden.

Bei schlechter Spermienqualität und einem MAR-Test von mehr als 80% ASA stellt die ICSI-Methode der Wahl dar, falls vorausgegangene IUI-Zyklen mit Chymotrypsinvorbehandlungen der Spermien erfolglos waren.

### Wichtig zu wissen:

- | Spermienantikörper können nach Traumen, Infekten, Entzündungen oder Verschlüssen auftreten
- | Sie sind sehr häufig Ursache einer Subfertilität, stören die Spermienfunktionen und durch exzessive Mengen an reaktiven Sauerstoffspezies auch die DNA der Spermien
- | Liegt ihre Konzentration über 50% der Spermien, sind spezifische Therapien und Intrauterine Inseminationen angezeigt
- | Mehr als 80% antikörper-beladene Spermien bedingen eine ICSI Behandlung
- | Bei Azoospermiepatienten lassen Werte von 40% im Serum zur TESE raten

# 17. Medizinisch bedingte Ursachen der Sterilität

## Wichtig zu wissen:

- | zahlreiche Medikamente führen zu verminderter Spermienzahl, Störungen der Spermienfunktionen oder Störungen des Spermientransportes
- | die Kenntnis dieser Medikamenten-Nebenwirkungen sind heute bei jeder Behandlung von Männern mit potenziellem Kinderwunsch entscheidend
- | bei jeder Medikamentenabgabe sind auch Männer nach ihrer Familienplanung zu befragen
- | vor jeder Chemo- oder Radiotherapie ist die Frage nach einer prophylaktischen Kryokonservierung von Spermien zu stellen

Das ärztliche Wirken kann – als ungewollte Nebenerscheinung – die männliche Fertilität auf verschiedene Art und unterschiedlichen Ebenen nachhaltig negativ beeinflussen:

1. Medikamente
2. Hormone und Hormonantagonisten

3. chirurgische Eingriffe
4. physikalische Therapien
5. Spermienveränderungen bei Aufbereitungsverfahren

Die **Nebenwirkungen von Medikamenten** können nach ihrem Angriffspunkt unterteilt werden.

### Verminderung der Spermio-genese:

Zytostatika, Androgene, Antian-drogene, Oestrogene, Progesterone, Glukokortikoide, Anaboli-ka, Cimetidine, Spironolactone, Ketokonazole, Antibiotika, Sala-zopyrine, Schmerzmittel, Anti-emetika, Antiepileptika.

### Störungen der Spermienfunk-tionen (Details in Klammern):

Kalziumkanalblocker (Hyper-aktivierung), Antiepileptika (Motilität), Sulphasalazine (Mo-tilität), Antibiotika (Motilität) Amantidine (Spermien-Eizell-Interaktionen), Alpha- und Beta-Blocker (Motilität).

### Störungen des Spermien-transportes:

Guanethidine, Reserpin, Me-thyldopa, trizyklische Antide-pressiva, Phentolamine.

### Chirurgische Eingriffe mit nachfolgenden Störungen der Fertilität:

- | Hodenbiopsien führen obligat zur passageren Bildung von ASA, daneben aber auch zur Verminderung der Anzahl der Leydigzellen bis hin zur latenten oder manifesten

Leydigzell-dysfunktion

- | iatrogene Obstruktionen der Samenwege können nach Herniotomien oder Hydroze-lenresektionen beobachtet werden

- | Eingriffe am Blasen-hals (bei Prostataektomien oder frühkindlichen Inzisionen) oder auch retroperitoneale Lymphadenektomien führen zur Aspermie

- | Urinkatheter können als Komplikation zu Strikturen führen, so dass später Eja-kulat und Urin gemischt wer-den, was zu Störungen der Spermienfunktionen führt

**Röntgenbehandlungen** der Genitalregion sind für meist ir-reversible Spermienstörungen verantwortlich. Eine Belastung von mehr als 36 Gy zerstört die anwesenden Spermien definitiv

und führt zumindest zu einer vorübergehenden Spermiogenese-Störung.

**Besonders wichtig zu wissen:**

Auch Laboraufbereitungen können zu vermehrter ROS-Produktion und daraus resultierender DNA-Fragmentation führen! Sowohl alle Zentrifugationsschritte wie auch die Kryokonservierung müssen deshalb angepasst werden:

- | Auffangen des Ejakulats im Aufbereitungsmedium
- | Vorbehandlung mit und Zugabe von Antioxydantien
- | Gradientenzentrifugationen zur Gewinnung des höchsten Anteils morphologisch idealer Spermien
- | Isolierung von Spermien ohne DNA-Fragmentationen.

# 18. Systemkrankheiten und männliche Sterilität

## Wichtig zu wissen:

- | Neben genetischen und endokrinen Ursachen können Infektionen, Organversagen, Adipositas und Medikamente die Fertilität nachhaltig zerstören
- | Da Tumortherapien zu nDNA-Störungen führen, muss jedem Mann vor einer aggressiven Therapie eine Kryokonservierung der noch vorhandenen Spermien angeboten werden

Die Häufigkeit und Schwere einer organischen Systemerkrankung bestimmen u.a. wie massiv die Fertilität bei solchen Patienten beeinträchtigt wird. Grundsätzlich können Fieber über 38.5 Grad Celsius die Spermien-DNA beschädigen und viele Toxine die Spermiogenese bis zu sechs Monate über die Abheilung hinaus stören.

Vor allem die infektiöse Prostatitis führt bekanntlich als Komplikation zur Orchitis, aber auch Coxsackie-Viren und Herpesviren können eine Sterilität bedingen. HIV-Infekt führt zu primärem und später sekundärem Hypogonadismus mit Leukozytopenie und Zytokinfreisetzung bis hin zu opportunistischen Infekten und den negativen Auswirkungen des sehr häufigen Anabolikamissbrauchs in fortgeschrittenen Stadien der

Krankheit. Einzelne Zentren bieten heute Inseminationen bei serodiskordanten Paaren nach antiretroviraler Therapie mit minimalem (minimiertem?) Infektrisiko an.

Chronische Niereninsuffizienz stört die Spermienfunktionen und führt oft über einen spermatogenic arrest zum Sertoli Cell Only Syndrom. Nebenhodenzysten sind zudem bei Niereninsuffizienz häufig. Vermindertes Testosteron und LH, erhöhtes FSH, Prolaktin und Oestrogen komplizieren das Krankheitsbild weiter und waren Anlass zum Einsatz von Antiöstrogenen (allerdings mit bescheidenem Erfolg). Die immunsuppressorische Therapie bei diesen Patienten mit Kortisonen kann die Spermiogenese weiter schädigen, Cyclosporin A dagegen hat in bisherigen

Untersuchungen keine negativen Wirkungen auf die Spermien gezeigt.

Da Tumorbehandlungen zu Störungen der nDNA führen können, sollte bei jedem Patienten mit Kinderwunsch eine vorgängige Kryokonservierung in Betracht gezogen werden. Ob sich die Asservierung von Hodengewebe bei Jugendlichen zur späteren In vitro-Spermienkultur und Nachreifung durchsetzen wird, bleibt abzuwarten.

### Übersicht der Auswirkungen von Systemerkrankungen auf die Fertilität des Mannes (modifiziert nach Hargreave 1994)

#### Infekte

Parotitis epidemica	Orchitis
HIV	Spermiogenese
Tuberkulose	Orchitis/Verschluss
Bilharziose	Verschluss
Gonorrhoe	Verschluss
Chlamydien	Verschluss
Filariasis	Verschluss
Typhoid	Orchitis
Influenza	Orchitis
Brucellose	Orchitis
Syphilis	Orchitis
Pemphigus foliaceus	Azoospermie

#### Endokrine Störungen

Thyreotoxikose	Hormonstörungen
Diabetes mellitus	Spermiogenese/Ejakulation
Leberzirrhose	Estrogenvermehrung
Nierenversagen	Leydigzellinsuffizienz

#### Neurologische Störungen

Paraplegien	erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen
-------------	--

#### Genetische Störungen

Kartagener-Syndrom	immotile Spermien
zystische Fibrose	Vas deferens-Agenesie
Klinefelter-Syndrom	Azoospermie
Androgen-Rezeptor-Defizit	Genitale Hypoplasie
Zoeliakie	Spermiogenese
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	Zystadenome im Nebenhoden

#### Pulmonale Erkrankungen

Bronchiektasien	immotile Zilien
chronische Sinusitis	immotile Zilien

# 19. Genetische Störungen

IVF und ICSI/TESE haben heute Sterilitätstherapien gerade in den Fällen möglich gemacht, die früher als definitiv steril gelten mussten. Schon lange

war zwar bekannt, dass bei diesen Männern gehäuft chromosomale und genetische Abnormalitäten zu finden waren, doch war dies früher von rein

akademischem Interesse. Heute aber wird von jedem Reproduktionsmediziner ein spezifisches Wissen verlangt, zumal Männer mit unauffälliger Konstitution

genetische Störungen einzig in den Keimbahnlinien aufweisen können und dies nur durch genetische Untersuchungen an Spermien nachweisbar ist!

## Wichtig zu wissen:

- | ICSI und TESE ermöglichen heute Sterilitätstherapien bei Männern mit massiv reduzierter Spermienzahl, die in bis zu 18% der Fälle genetische Störungen aufweisen
- | die Tatsache, dass genetische Störungen nur die Keimzelllinie betreffen und bei unauffälliger Konstitution einzig in den Keimzellen und nicht im peripheren Blut erkennbar sind, verlangt vor jeder ICSI-Therapie eine sorgfältige genetische Untersuchung und Beratung
- | Klinefelter-Syndrom 47 XXY ist die häufigste Abnormalität der Heterosomen mit Azoospermie oder bei Mosaikformen-Kryptozoospermie. ICSI sind mit TESE-Methode bei 50% der Fälle möglich
- | bis zu 90% der Männer mit Azoospermie haben Mikrodeletionen im Y-Chromosom, die bei einer ICSI-Behandlung zwingend auf die Söhne übertragen wird
- | Männer mit Mutationen im CFTR-Gen leiden an kongenitaler Aplasie der Samenwege als Minimalform einer zystischen Fibrose. Die Partnerninnen dieser Männer sind auf asymptotische Trägerinnen dieser äusserst häufigen Mutation (1:25) vor einer ICSI-Behandlung zu untersuchen.
- | Präimplantationsdiagnostik mittels FISH-Methode betreffend Klinefelter Syndrom, Trisomien und Homozygotien im CFTR-Gen an Embryonen können das Risiko bei ICSI-Therapie minimieren und sind zu fordern.

## Chromosomale Störungen und männliche Infertilität

### Heterosomale Störungen

Das Klinefelter-Syndrom (KS) ist die häufigste Sex-Chromosom-Abnormität und kommt bei 0.07% aller Neugeborenen vor. Wählt man Patienten mit Azoospermie macht das KS aber 10% aus! Der Phänotyp kann äusserst stark variieren vom eunuchoiden bis zum athletisch-behaarten Mann. Immer aber sind die Hoden klein, fehlen die Spermien, ist FSH hoch und Inhibin B tief. KS-Patienten zeigen zudem ausgeprägte Veränderungen der Leydigzellen, so dass jede Biopsie zur Spermengewinnung zu einer Verschlechterung der Testosteron Versorgung führen muss. Bei 50% aller Patienten mit reinem KS und Azospermie

können Spermien aus einer Hodenbiopsie zur ICSI-Methode gewonnen werden. Männer mit Mosaikformen zeigen unterschiedliche Spermindichte und damit eben auch variable Zelllinien. FISH-Präimplantationsdiagnostik kann in diesen Fällen die Normalität der verwendeten Spermien belegen. Festzuhalten bleibt, dass Spermien bei KS-Männern gehäuft Trisomie 21 aufweisen.

Nota bene: Die Tatsache, dass eine Reihe von Untersuchungen bei ICSI-Kindern erhöhte Abnormitäten der Hetersomen fanden, konnte bis heute nur unbefriedigend erklärt werden. Unter den möglichen Erklärungen sind auch KS mit aneuploider Keimzelllinie ohne Veränderungen des Karyotyps im peripheren Blut. Zudem dürften wohl die Mosaikfälle von KS

unter den Patienten mit schwerem OAT-Syndrom häufiger sein als bisher angenommen, denn bei der routinemässigen Karyotypisierung können derartige Fälle leicht übersehen werden.

### Autosomale Störungen und männliche Infertilität

Autosomale Störungen kommen zwar heute bei Patienten mit Azoospermie oder schweren OAT-Syndromen häufig vor und in jedem Verdachtsfall mit verminderter Spermienzahl und kongenitaler Anomalie sind sie zu suchen – insgesamt aber stellen die autosomalen numerischen und strukturellen Störungen in dieser Patienten-gruppe eine Minderheit dar.

## Gendefekte und männliche Infertilität

**X-linked:** Die wichtigste Form ist das Kallmann-Syndrom (hypogonadotroper Hypogonadismus mit Anosmie) neben allen Varianten des – wahrscheinlich meist unterdiagnostizierten – Androgen-Insensivitäts-Syndroms (von Männern mit geringer Spermio-genese-störungen mit hohem Testosteron und normalem LH bis hin zur Testikulären Feminisierung).

**Y-linked:** Spermien sind einer lebenslangen Teilung ausgesetzt, zeigen aber keinen Reparaturmechanismus und das Y-Chromosom wurde wegen fehlender Translokationen (kein Gegenspieler!) in den vergangenen 150 Millionen Jahren um die Hälfte kleiner. Bei bis zu 18% der Männer mit Azoospermie oder schwerer Oligozoosper-

mie können Mikrodeletionen im Y-Chromosom gefunden werden, wobei die AZFa-c-Gruppe die meisten Fälle (95%) stellt. Bis heute finden sich keinerlei Hinweise darauf, dass Männer mit Y-Mikrodeletionen andere gesundheitliche Nachteile aufweisen würden. Da es aber nur ein Y-Chromosom gibt, wird der Defekt bei einer ICSI-Therapie zwingend auf alle Söhne übertragen. Im Zeitalter der ICSI gehört die Y-Mikrodeletion-Testung in allen Fällen von Patienten mit Spermienzahlen unter einer Million zum Routineprogramm.

### Was sagen wir unseren Patienten?

Eine Aufklärung ist zwingend: Y-Mikrodeletionen werden nie Töchtern, aber immer den Söhnen weitergegeben. Es gilt als

erwiesen, dass diese Knaben zwar mit erheblichen Fertilitätsproblemen belastet sein werden, sonst aber keinerlei zusätzliche gesundheitliche Risiken aufweisen.

#### **Andere Gen-Defekte:**

Die zystische Fibrose-CF, eine fatale autosomal-rezessive Krankheit, stellt unter Kaukasiern die häufigste genetische Erkrankung dar: 1 von 25 ist Träger rezessiver Gene, die am Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator CFTR mitwirken. Eine milde Form der CF führt zu einer Aplasie des Ductus deferens, dem CABVD Syndrom, mit Azoospermie, kleinem Ejakulatvolumen und tiefem pH-Wert. Klinische Konsequenzen ausser der Infertilität hat diese Variante der CF für die betroffenen Männer nicht.

#### **Was sagen wir unseren Patienten?**

100% der CABVD-Patienten zeigen Mutationen im CFTR-Gen. Wenn die Partnerin ebenfalls Trägerin einer Mutation ist, sind die Kinder einer ICSI-Behandlung in 25% der Fälle heterozygot und in 50% homozygot. Zeigt die Partnerin keine der bekannten Mutationen, so liegt das Risiko bei 0.4% doch eine unbekannt Mutation aufzuweisen (1:40). CFTR homozygote Babies können heute im Zusammenhang mit ICSI bei der CFTR-Präimplantationsdiagnostik identifiziert werden.

#### **Mitochondriale Abnormitäten**

Mitochondrien besitzen bekanntlich ihr eigenes Genom mtDNA, das immer von der mütterlichen Linie stammt. Menschliche mtDNA wird

durch eine DNA-Polymerase repliziert. Diese POLG wird auf dem Chromosom 15 codiert und unterschiedliche Allele (Abweichungen vom Wildtyp mit je 10 CAG Triplets (10/10)) sind mit Störungen der Spermienmotilität und Oligozoospermie verbunden. In 9% der Fälle mit schwerem OAT-Syndrom sind Heterozygotien oder Mutationen nachweisbar. Spezifische molekularbiologische Untersuchungen des POLG-Genes sind bei unklaren oder schweren Motilitätsstörungen der Spermien angezeigt.

## 20. Chromosomale und DNA-Abnormitäten der Spermien

Die aktuellen genetischen Untersuchungen werden fast ausnahmslos an Leukozyten und nicht an Spermien vorgenommen. Da aber die Keimzelllinie unabhängig vom blutbildenden System genetische Störungen aufweisen kann, müssen so zwangsläufig Befunde übersehen werden.

Während der Spermiogenese und Spermiohistogenese finden komplexe Veränderungen der Chromatinstrukturen statt, die unterschiedliche Generationen von Nukleoproteinen und spezifische lamelläre Anordnungen betreffen. Die nukleären Proteine der Spermien sind zunächst sehr einfach und enthalten grosse Mengen von Arginin. Zysteinüberbleibsel sind ebenfalls zahlreich vorhanden und werden während der Spermienreifung im Hoden und

teilweise auch im Nebenhoden ausgetauscht. So zeigen beispielsweise bei der Ratte 100% der Zysteine im Hoden freie SH-Gruppen, im Nebenhoden schliesslich aber alle Disulfidformen. Dieser Wandel der Bindungen und Austausch von Nukleoproteinen äussert sich in zahlreichen, der jeweiligen Entwicklungsstufe entsprechenden charakteristischen histochemischen Färbungen und zunehmender Resistenz der DNA gegenüber thermischen und chemischen Denaturationen und Dekondensationen. Beim Menschen werden zur Kernkondensation 85% der Histone durch Protamine P1 und P2 ersetzt. Die verbleibenden 15% sogenannter Nukleohistonkomplexe initiieren später die Dekondensation. Dieser entscheidende Vorgang nimmt

speziesspezifisch unterschiedliche Zeit in Anspruch und dauert beim Menschen nach Mikroinjektion 30-60 Minuten. Schliesslich sind 95% der Nukleone dekondensiert und nun in der Lage, Sauerstoff aufzunehmen und damit auch den ATP-Level erheblich anzuheben. Diese Aktivitäten spielen sich bemerkenswerter Weise ohne das Zutun der Akrosomen- oder anderer Membrane, Zellorganellen oder Proteine ab. Die zunehmende Zahl von Disulfidbindungen innerhalb der Kernprotamine führt zu einer verbesserten Stabilität der Spermienköpfe. Sie zeigen später im reifen Zustand unterschiedliche Resistenz gegenüber Detergenzien, so vor allem Natrium Dodecylsulfate oder NDS in Verbindung mit disulfidbindungsreduzierenden Agenti-

en wie Dithiothreitol (DTT). Unreife Spermien dekondensieren schneller und vollständiger als reife Spermien.

Heute bestehen keine Zweifel mehr daran, dass die nDNA keineswegs wie bisher angenommen «undurchlässig» sind, sondern vielmehr aufgrund verschiedenartigster Schädigungen single-strand (ss) als auch double-strand (ds) Brüche aufweisen. Diese nDNA-Schäden korrelieren mit der männlichen Subfertilität, und mehrere Theorien befassen sich mit der Entstehung dieser Brüche:

- | abortive Apoptose
- | inkompletter Repair von topoisomerase-induzierter Nicks während des Histon – Ersatzes durch Protamine
- | ROS bedingte Brüche an reifen Spermien
- | Einflüsse endogener Nukle-

asen, die in der Lage sind, Chromatin zu verdauen

## 21. ...und der Lebensstil?

### Nikotin

Obschon Raucher sich stark mutagene Substanzen zuführen, scheint die Spermatogenese erstaunlicherweise gegen diese toxischen Einflüsse resistent zu sein: Die Spermienzahl wird zwar um 17% verringert,

die Fertilitätsrate rauchender Väter ist aber nicht wesentlich vermindert (im Gegensatz zu derjenigen rauchender Frauen, die bei 30% liegt).

Raucher haben aber eine signifikant höhere Leukozytenzahl im Ejakulat, was zwangs-

läufig zu einem klinisch erheblichen oxydativen Stress führen muss. Auch die Häufung von urethralen Infekten bei Rauchern setzt denselben negativen Prozess in Gang. Die signifikante Häufung von DNA-Brüchen der Spermien

von Rauchern sind klinisch von grösster Bedeutung.

Da Frauen rauchender Männer geringere Schwangerschaftschancen bei IUI und IVF haben, mussten noch weitere Effekte des Nikotinabusus vermutet werden: Die durch Rauchen aus-

gelösten nDNA-Schäden führen zur vermehrten Aneuploidie der Chromosomen 1, 7, X und Y. Damit ist erwiesenermassen ein erhöhtes Risiko für Krebs, Geburtsfehler und genetische Störungen der Nachkommen rauchender Väter verbunden.

Schliesslich aber geben rauchende Eltern auch ein erhebliches Fertilitätsrisiko an ihre Söhne weiter: Wenn Mütter in der Schwangerschaft rauchen, zeigen 50% der Söhne später Einschränkungen der Spermienqualität.

### Hitze

Sitzende Arbeitsweise ist heute weit verbreitet und neben äusserer Hitze (Bäcker, Hochofenarbeiter u.a.) führt auch die veränderte Lebensweise zu einer messbar höheren Hodentemperatur (0.7 °C durch-

### Wichtig zu wissen:

- | Raucher schädigen die Spermien durch gestörte Membranfunktionen und nDNA Veränderungen bis zur Aneuploidie
- | Raucher haben höhere Leukozytenzahlen im Ejakulat mit hoher ROS Konzentration
- | Alkohol führt erst bei grösseren Trinkmengen zu Fertilitätsstörungen
- | Kaffee konnte kein negativer Einfluss auf Spermien nachgewiesen werden
- | Adipöse Männer haben oft schlechte Spermienwerte, erhöhte Oestrogene durch vermehrte periphere Aromatisierung und zeigen gehäuft Heterozygotien im POLG Gen mit Auswirkungen auf die Spermienbeweglichkeit
- | Adipöse Männer haben vermehrt DNA Fragmentationen der Spermien
- | Umgebungswärme (Sitzheizungen im Auto) und sitzende Arbeit sind als Risikofaktoren zu berücksichtigen

schnittlich höher bei 8 Stunden sitzender Arbeit]. Dies allein bewirkt zwar keine Spermatogenese-Störung, kann aber individuell einer der entscheidenden Co-Faktoren sein. Die Empfehlungen lauten deshalb heute, sitzende Arbeit zu unterbrechen, Wärme zu meiden und z.B. Sitzheizungen im Auto nur kurz zu aktivieren.

#### **Hochfrequente elektromagnetische Wellen**

Die Exposition gegenüber hochfrequenten elektromagnetischen Wellen HHF ist im Zeitalter der mobilen Telephonie enorm. Gesicherte Daten über Schäden an Spermien liegen nicht vor, auch wenn militärmedizinische Untersuchungen an Radar-exponierten Männern zu gewisser Vorsicht mahnen lassen.

#### **Alkohol**

Alkohol führt über Leberfunktionsstörungen und toxische Effekte auf die Leydigzellen zu Einschränkungen der Spermatogenese – dies allerdings erst bei sehr grossen Mengen (diverse Studien belegen keine negativen Einwirkungen bei 15-20 Drinks pro Woche...).

#### **Kaffee**

Mehr als drei Tassen Kaffee führen zu einer Steigerung der DNA-Fragmentation der Spermien – die genauen Mechanismen allerdings sind noch nicht erkannt.

#### **Adipositas**

Männer einer Fertilitätssprechstunde sind häufiger übergewichtig bzw. adipös als eine Vergleichspopulation und zeigen vermehrt ungünstige Ess-

gewohnheiten. Seitdem Studien belegen konnten, dass bei adipösen Männern die Spermienqualität schlechter ist, dass Alpha-Linolensäure aber die Spermien positiv beeinflusst, bei Adipositas die periphere Aromatisierung von Testosteron zu Estrogen übermässig abläuft und bei Adipositas gehäuft Heterozygotien im mitochondrialen POLG-Gen zu finden sind, gilt das Übergewicht bei männlicher Fertilität eindeutig als Risikofaktor. Ursächlich dürfte dabei die gestörte Fähigkeit zur Thermoregulation der adipösen Männer entscheidend sein. Die ständige prädiabetische Stoffwechsellage bei Obesitas wird als Ursache der gesteigerten DNA-Fragmentation der Spermien in dieser Patientengruppe betrachtet.

Grundsätzlich gelten BMI-Werte < 19 bzw. > 30 in der Andrologie als korrekturbedürftig.

## 22. Varikozele – wann und wie behandeln?

### Wichtig zu wissen:

- | Die Varikozele ist die häufigste Ursache der männlichen Infertilität
- | sie entsteht durch Rückfluss von venösem Blut zu den Hoden
- | sie führt zu Störungen im Hoden und Nebenhoden
- | korrekte Behandlung führt in 80% zu einer besseren Spermienqualität
- | Die Schwangerschaftsrate nach Varikozelentherapie ist (im Vergleich mit unbehandelten Männern) 3-4 mal grösser

### Definition

Die Varikozele bedeutet eine Ausweitung und einen Rückfluss in den Venen vom Hoden zur Nierenvene (links) bzw. unteren Hohlvene (rechts), verursacht durch fehlende Venenklappen. Der dabei entstehende Überdruck im Hodengewebe schadet auch dem Gegenhoden und führt zu verminderter Perfusion, Anhäufung von toxischen Substanzen, vermehrter Kate-

cholaminkonzentration und verminderter Testosteronproduktion sowie einer gesteigerten Apoptose.

Bei jedem Mann mit abnormem Spermio-gramm muss mit Dopplersonographie nach einer subklinischen oder klinischen Varikozele gefahndet werden. Grundsätzlich wird die Varikozele in drei Schweregrade unterteilt.

Die sogenannte Varikozelenorchipathie führt zu typischen Veränderungen im Spermio-gramm, die eine Indikation zur Therapie erlauben:

- | Oligozoospermie
- | Sogenannte taperingformen oder elongated heads
- | Zytoplasmaresten an Mittelstücken
- | vermehrte Desquamation von Keimzellen a und b nach Heller und Clermont

- | Ejakulatvolumen über 6 ml
- | Einschränkungen der Membranstabilität im hyposmolaren Schwelltest
- | verminderte Progressivmotilität VSL in CASA-Messungen
- | vermehrte Apoptose und DNA-Fragmentationen.

### Prognose

Die Varikozele entwickelt sich in der Pubertät, und unbehandelt bleibt der pathogenetische Mechanismus bestehen. Männer mit Varikozele zeigen eine raschere altersabhängige Abnahme der Hodenfunktionen als solche ohne Varikozele, und sie könnte damit durchaus einen wesentlichen Faktor der Aging Male-Problematik sein. Patienten mit subklinischer oder Grad-I-Varikozele und geringem Hodenvolumen haben nur geringe Erfolgchan-

cen einer Therapie. Varikozele, normales Hodenvolumen und tiefe FSH-Werte zeigen sehr gute Operationsresultate (80% Schwangerschaften innerhalb eines Jahres).

Grosse Varikozelen (III), kleine Hoden und hohe FSH-Werte kommen nur auf 30-40% Schwangerschaften kumulativ. In der Therapie hat sich die interventionelle Radiologie durchgesetzt, die als retrograde Phlebographie über die Nierenvene den Weg des Refluxes normalisiert, und es erlaubt, die einzelnen Anastomosen zu verschliessen. Diese Behandlung ist auf beiden Seiten möglich.

# 23. Endokrine Ursachen

## 1. Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH)

Bei einer Reihe von seltenen Krankheiten kommt es zu Defiziten des GnRH oder Gonadotropinen, charakterisiert durch tiefe oder normale Gonadotro-

pine und tiefe Testosteronkonzentrationen. In vielen Fällen lässt sich die Spermatogenese durch hMG/FSH/hCG in Gang bringen.

GnRH Defizite:

- | Kallmann-Syndrom
- | Prader-Willi-Labhardt-Syndrom
- | Isoliertes LH-Defizit (fertiler Eunuch) und andere erworbene Formen bei

Hirntumoren, Traumen, Hämorrhagien

Gonadotropin Defizite:

- | Prolaktinom
- | Empty sella syndrom
- | Infekte/Abszesse der Hypophyse

hohe Estrogenwerte haben verglichen mit einer fertilen Gruppe, so dass Aromatasehemmer in diesen Fällen die Spermiogenese normalisieren können (subklinische Leydigzell-dysfunktion Anderson Typ II).

### Wichtig zu wissen:

- | Hypogonadotroper Hypogonadismus ist eine seltene und behandelbare Ursache der männlichen Infertilität
- | 15% der infertilen Männer zeigen subklinische Leydigzell-dysfunktion
- | zahlreiche chemische Verbindungen unserer Umwelt vermögen als sog. Endocrine disruptors Estrogen-Rezeptoren zu aktivieren oder antiandrogen zu wirken. Sie führen über komplex Störungen der fetalen Sertolizellen zum Testicular Dysgenesis Syndrom TDS, dessen Ausprägung von Hypospadien, Kryptorchismus, ausgeprägten OAT Syndromen. Leydigzell-dysfunktionen und verzögerter Pubertät bis zum erhöhten Risiko für Hoden- und Prostatamalignomen reicht.
- | Endokrine Störungen im engeren Sinne sind bei infertilen Männern auffallend selten (1%)

Seltene funktionelle Störungen:

- | extremes Übergewicht, Anabolika, Alkohol

## 2. Subklinische Leydigzell-dysfunktion

Ca. 15% aller Männer mit Oligozoospermie zeigen zu tiefe Testosteronwerte und erhöhtes LH (!). Bis heute ist unklar, ob die sehr oft nachweisbare Tendenz tiefes T/hohes LH bei ansteigendem FSH Ausdruck eines TDS ist. Bemerkenswert aber, dass Patienten mit subklinischer Leydigzell-dysfunktion

## 3. Die Rolle der Endocrine disruptors

Die zunehmende Zahl von Patienten mit idiopathischem OAT-Syndrom, aber auch mit Kryptorchismus, Hypospadien und Hodentumoren konnte von Skakkebaek als Testicular Dysgenesis-Syndrom (TDS) identifiziert werden. Eine ganze Reihe in die Umwelt freigesetzte und vorkommende Substanzen vermögen Estrogenrezeptoren beim Feten zu aktivieren, andere (wie Phthalate) wirken antiandrogen oder pro-oxydativ. Da das menschliche Hodengewebe

Rezeptoren für Arylhydrocarbon (Dioxin) besitzt, können Hydrocarbone die Spermio-genese beeinflussen, indem sie die normalen endokrinen Routen unterbrechen und be-setzen (z.B. PCB, Herbizide, Insektizide). Entscheidend zu wissen ist, dass die Zunahme des TDS nicht nur auf mütterlicher, sondern ebenso auch auf vermehrter väterlicher Exposition gegenüber den endocrine disruptors beruht.

## 24. Äussere Faktoren

### Male accessory gland infection MAGI

#### Welche Keime lösen eine MAGI aus?

- | N. gonorrhoea
- | C. trachomatis
- | Mykoplasmen
- | Enterococcus
- | b-hämolisierende Streptokokken
- | E. coli

- | Trichomonaden
- | Herpes simplex
- | Candida
- | Proteus
- | Klebsiella

Toxische Einflüsse, Motilitätsstörungen, veränderte Morphologie, Biochemie und vermehrte DNA-Fragmentation sind die direkten Folgen.

### Was löst sonst noch eine MAGI aus?

Funktionelle Irritationen, traumatische Urethritis, Virusinfekte und Allgemeinerkrankungen können das klassische Krankheitsbild der MAGI verursachen.

### Wie kommt es zur MAGI?

Das menschliche Seminalplasma enthält zahlreiche Zytokine, die ein ausbalanciertes Netzwerk bilden. Antientzündliche Zytokine werden von Leukozyten gebildet als Antwort auf Infekte oder Entzündungen. Bei der MAGI ist fast immer ein Infekt die auslösende Ursache, gefolgt von abakterieller Entzündung.

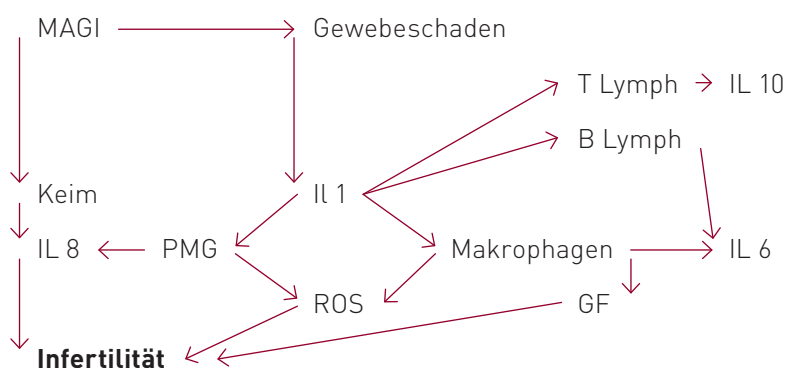
Die Folgen sind:

1. verminderte Membranstabilität (IL 6)
2. Akrosomenfunktionsstörungen (ROS)
3. verminderte Fertilisierung (IL 8)
4. nDNA-Fragmentationen (ROS)
5. fehlende Akrosomenreaktion (ROS)

### Wichtig zu wissen:

- | MAGI ist eine der wichtigsten Diagnosen in der Andrologie
- | Je nach Art (akut/chronisch), Organ (Hoden, Nebenhoden oder ableitende Samenwege) und Infektion sind die Auswirkungen unterschiedlich
- | antibiotische Therapien ohne antientzündliche Komponente reichen nicht aus
- | die Anhäufung von Zytokinen, ROS und GF1 führt zu ausgeprägten Membranschäden und nDNA-Brüchen der Spermien
- | zur Diagnose der MAGI genügt die Bakteriologie allein nicht, zusätzlich sind Entzündungsmarker zu bestimmen

### Auswirkungen von MAGI auf die männliche Fertilität



Je länger der Kontakt zwischen den Entzündungsfaktoren und den weitgehend ungeschützten Spermien ist, desto wahrscheinlicher und ausgeprägter ist der Zellschaden.

Es ist damit entscheidend, dass die betroffenen Organe identifiziert werden können. Da Leukozyten bei MAGI in Spätstadien oft nur in geringer Zahl nachweisbar sind, besteht die Diagnose der MAGI aus der Trias:

- | Bestimmung der Leukozytenzahl (CD 45 positive Zellen)
- | bakteriologische Untersuchung
- | Messung der Zytokine und GF

### Wichtig zu wissen:

#### Kontaktzeit zwischen Spermien und Zytokinen

Gewebe	Tage	Art des Schadens
Hoden	74 d	nur selten manifeste Entzündung, Spermiogenese
Epididymis	7-14 d	ROS-Bildung, Alpha-Glukosidase, Carnitin
Vas deferens	Sekunden	Leukozytenbeimengung
Prostata	Sekunden	PSA-verminderte Verflüssigung
Samenblasen	Sekunden	Volumen pH-Fruktose

## 25. Das idiopathische OAT-Syndrom

### Wichtig zu wissen:

- | bei jedem vierten Mann mit OAT-Syndrom kann keine Ursache identifiziert werden
- | beim idiopathischen OAT-Syndrom handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen mit Einflüssen aus der Umwelt, Genetik, Lifestyle und Ernährung
- | eine milde Form des Testicular Dysgenesis Syndromes ist in den meisten Fällen als Basis der Therapie anzunehmen
- | bei normalem FSH-Wert sind Antiestrogene einzusetzen

Das idiopathische OAT-Syndrom beinhaltet ursächlich nicht zu klärende Einschränkungen der Spermienzahl, der Motilität und vermehrte Fehlformen. Partielle Verschlüsse der ableitenden Samenwege sind immer noch sehr schwierig zu diagnostizieren und dürften einen Teil der Fälle mit idiopathischem OAT-Syndrom ausmachen, was auch die recht hohe Erfolgsquote

antientzündlicher Therapien in dieser Gruppe erklärt.

Moderne Untersuchungen belegen eindrucklich, dass BMI < 19 oder > 30 zu Spermiogenesestörungen führen kann. Infertile Männer konsumieren zudem statistisch signifikant zu wenig essenzielle Fettsäuren der Omega-3-Gruppe, dafür viel zu viele Omega-6-Fettsäuren. Weiter sind die Konzentrationen der

hochungesättigten Fettsäuren in den Spermienmembranen zu tief, was mit einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber oxydativem Stress einhergeht. Die bei adipösen Männern zu beobachtenden hohen Aromataseaktivitäten erklären die guten Resultate der Tamoxifenbehandlungen in dieser Gruppe. Die Behandlung des idiopathischen OAT-Syndroms umfasst

Beratung bezüglich Lebensstil (Kleidung, Hitze, Drogen, Nikotin, Alkohol, Medikamente, sitzende Arbeitsweise), Ernährungsberatung und in Fällen mit mehr als 4% normalen Spermien Tamoxifen für sechs Monate (ev. mit Testosteron kombiniert).

## 26. Azoospermie – wie weiter?

Die Azoospermie ist das vollständige Fehlen von Spermien im Ejakulat und 10% aller Patienten einer Fertilitätssprechstunde gehören in diese Gruppe. Dieser Befund muss von der Anejakulation und der retrograden Ejakulation unterschieden werden. Die Diagnose kann

erst nach Zentrifugation (3000 g für 15 Min.) des Ejakulates und anschließender mikroskopischer Untersuchung gestellt werden.

Man unterscheidet zwischen einer obstruktiven Azoospermie (OA) und einer nicht-obstruktiven Azoospermie (NOA). Die OA

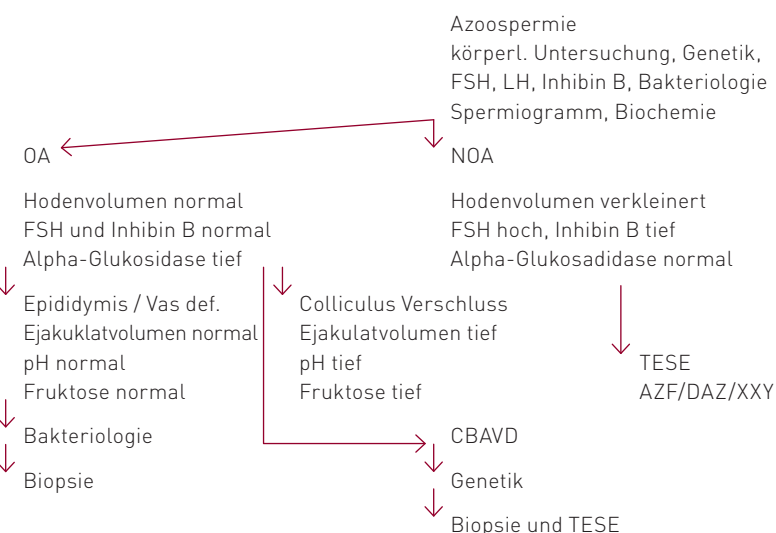
macht im gesamten Krankengut der Azoospermien 20%, die NOA 80% aus.

### Ursachen der NOA:

- | Sertoli Cell Only Syndrom
- | Spermatogenic arrest auf Spermastadienstufe
- | Tubuläre Atrophien durch Kryptorchismus, Zytostatika, Radiotherapien, Hormonstörungen

### Ursachen der OA:

- | Nebenhodenobstruktion (kongenitales Fehlen, Zysten, postinfektiös)
- | Vas deferens (kongenitales Fehlen, CABVD, Vasektomie, Hernienoperationen)
- | Prostata (Zysten, postinfektiös)
- | Intratestikuläre Obstruktion im Rete testis



Der Erfolg einer TESE Behandlung ist davon abhängig, ob es sich um eine OA (TESE über 50% Schwangerschaften) oder NOA (TESE unter 10% Schwangerschaften) handelt.

### Wichtig zu wissen:

- | Azoospermie ist das Fehlen von Spermien im Seminalplasma
- | Die Nicht-Obstruktive Azoospermie hat entweder ein Testicular Dysgenesis Syndrome oder einen genetischen Defekt als Ursache
- | Die obstruktive Azoospermie ist in den meisten Fällen behandelbar
- | Hormonstatus, Ultraschall der Hoden und Genetik sind bei allen Azoospermie-Fällen unabdingbar

# 27. Nekrozoospermie – eine Übersicht

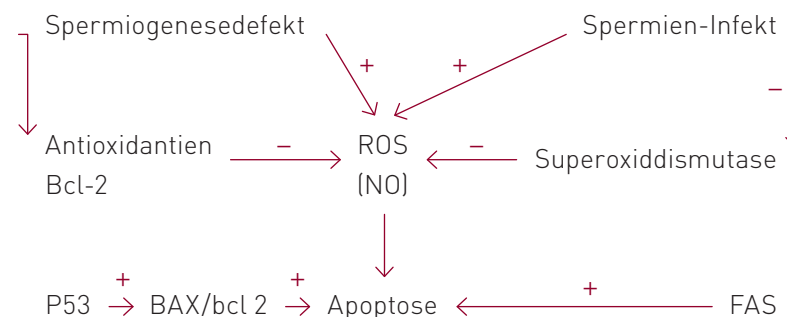
## Ätiologie und Management – ein Update

Die Nekrozoospermie ist immer noch ein wenig verstandenes und erforschtes Phänomen in der Andrologie. Definitionsgemäss sind dabei alle ejakulierten Spermatozoen tot. Nach den gültigen WHO-Normen sollten mindestens 75% der Samenzellen vital sein, und jede Verminderung der Viabilität führt zwangsläufig zu einer

eingeschränkten Fertilität. Die Nekrozoospermie ist insgesamt eher selten und macht in einem andrologischen Untersuchungsgut ca. 0.4% aus.

Bei jeder Form der Nekrozoospermie muss zunächst die Frage gestellt werden, ob hier eine Nekrose oder aber eine krankhaft gesteigerte Apoptose vorliegt. Die beiden Formen unterscheiden sich grundlegend (siehe Kasten unten).

Der pathologisch-anatomische Vorgang, der zur Nekrozoospermie führt, ist in aller Regel sehr komplex. Nach moderner Auffassung steht die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im Zentrum des krankhaften Geschehens und ist an der Aktivierung der Apoptose mitbeteiligt.



### Nekrose

passiver Prozess  
Schwellung der Mitochondrien  
Zytoplasma-Schwellung  
Verlust der DNA  
Hyperthermie, Hypoxie, Infektion, Ischämie  
oder pharmakologische Agentien bzw.  
Irritationen und Genotoxizität

### Apoptose

aktiver Prozess  
mitochondriale Kondensation  
Zytoplasma-Kondensation  
DNA-Fragmentation bis 200 bp  
biologischer Vorgang

### Wichtig zu wissen:

- | Nekrose oder gesteigerte Apoptose können das Phänomen der toten Spermien auslösen
- | Infekte, Hypogonadismus, Hyperthermien und toxische Störungen sind die häufigsten Auslöser
- | persistierende Nekrozoospermie stellt eine Indikation zur assistierten Reproduktionsmedizin dar

Unter den aufgeführten Ursachen stellt die Infektion mit Chlamydia trachomatis die häufigste und wichtigste Form dar. Nicht selten aber handelt es sich bei der Nekrozoospermie nicht um eine isolierte Störung, sondern vielmehr um eine im Rah-

men einer schweren tubulären Veränderung zu beobachtende, zusätzliche Auswirkung, die auf eine pathologische Aktivierung der Apoptoseprozesse bei den testikulären Grundkrankheiten zurückgeht.

### Wie vorgehen?

- | Diagnose und Therapie von Infekten
- | Diagnose und Therapie chronischer nicht-infektiöser Entzündungen (Chronic Male Genital Inflammation CMGI)

- | Elimination von toxischen Produkten
- | Verkürzung der Intervalle zwischen den Ejakulationen
- | bei persistierender Nekrozoospermie sind Hodenbiopsien indiziert

kraft dieser Analysen muss es aber jedem Sterilitätstherapeuten ermöglichen, die weiteren notwendigen Schritte in die Wege zu leiten.

### Ursachen der Nekrozoospermie

1. Infekte (oxidativer Stress, NO, TNF alpha)
2. testikuläre Abnormitäten (hypogonadotroper Hypogonadismus, Alter, oxidativer Stress)
3. Nebenhodenpathologie (Infekte, Obstruktion)
4. Abnormitäten des Seminalplasmas (Karendauer, Interleukine)
5. Spermien-Autoantikörper
6. Hyperthermie
7. Exposition gegenüber toxischen Substanzen
8. In Situ Carinome des Testis
9. mitochondriale Abnormitäten (Mutationen im POLG-Gen)
10. Verlust von Schutzfaktoren gegen Apoptose (bcl-2)
11. Aktivierung von Apoptoseprozessen (BAX)
12. andere Faktoren wie p53-Protein
13. idiopathische Nekrozoospermie

### Weiterführende Diagnostik vor IVF?

Da die Nekrozoospermie eine erhebliche Beeinträchtigung der Chancen einer erfolgreichen ICSI-Behandlung darstellt, sind weiterführende diagnostische Massnahmen, insbesondere FISH Untersuchungen zur Erfassung von chromosomalen Aneuploidien (die den Ausgang einer ICSI-Behandlung wesentlich negativ beeinflussen) angezeigt. Derartige Untersuchungen bleiben Speziallabors vorbehalten – die Kenntnis um die Bedeutung und Aussage-

## 28. Ungewollt kinderlos – wie gehen Männer damit um?

Jedes fünfte Paar in der Schweiz ist heute ungewollt kinderlos und die moderne Statistik geht davon aus, dass 7% aller Männer im Laufe ihres Lebens mit dem Problem der ungewollten Kinderlosigkeit konfrontiert sind. Damit ist dieses Problem sogar noch häufiger als der Diabetes mellitus, der immer-

hin als eigentliche Volkskrankheit bezeichnet wird. In den vergangenen vier Jahrzehnten hat die durchschnittliche Spermienzahl um mehr als die Hälfte abgenommen. Gleichzeitig haben sich aber auch die so genannten Spermienfunktionen, die für die erfolgreiche Fertilisierung entschei-

dend sind, ebenso dramatisch verschlechtert. Obschon sich bekanntlich grosse regionale Unterschiede nachweisen lassen, zeigt sich doch, dass hier ein weltweiter Trend vorliegt.

**Das Problem nimmt zu**  
Beeinträchtigungen der Sper-

matogenese nehmen in allen Formen zu, und auch die Zahl der Keimzelltumoren sowie der Kryptorchismusfälle hat sich mehr als verdoppelt. Resultate von endokrinologischen Studien an Neugeborenen von Müttern, die einer Phthalatexposition ausgesetzt waren, lassen Schlimmes befürchten: Die Testosteronwerte und Inhibin-B-Konzentrationen dieser Kinder waren drastisch tiefer, das SHBG dagegen alters entsprechend viel zu hoch. Alle die so genannten Endocrine disruptores scheinen mit verantwortlich für die immer häufiger und schwerwiegender werdenden Keimzellstörungen zu sein. Eine Reihe von ätiopathogenetischen entscheidenden Faktoren für die Zunahme der andrologischen Probleme sind heute identifiziert und müssen in ei-

ner andrologischen Abklärung evaluiert werden:

- | genetische Veränderungen wie Heterozygotien im POLG-Gen oder Mikrodeletionen im AFZ-Gen
- | verstärkte Apoptose
- | vermehrte Bildung und Wirkung von ROS (reaktiven Oxygen-Species)
- | Störungen der Sperm Chromatin Structure

### **Andrologie – das unbekanntere Wesen?**

Die eigentliche Männerheilkunde ist immer noch eine junge medizinische Disziplin, die ihre Stellung innerhalb der verschiedenen Fachgebiete sucht. Nach wie vor wissen längst nicht alle Ärzte um die Bedeutung und Möglichkeiten dieses Faches, was leider immer noch viel zu oft dazu führt, dass

### **Wichtig zu wissen:**

- | Elternschaft ist immer nicht nur die Frage «ob» sondern vor allem auch «wann»
- | Männer leiden unter der Kinderlosigkeit genau gleich intensiv wie Frauen
- | Zu oft werden auch heute noch Männer auf ein Spermogramm reduziert
- | Die Sterilitätsdiagnose ist eine narzistische Kränkung und bedarf eines eigentlichen Trauerprozesses
- | Jede Sterilitätsabklärung kann ein erheblicher Störfaktor des Sexuallebens sein

Männer auf ein Spermogramm reduziert werden.

Elementare Vorgehensweisen, wie z.B. der zwingend notwendige, gleichzeitige Einbezug beider Partner in die Sterilitätsabklärungen, immer noch nicht genügend nachgelebt. Kaum eine andere medizinische Disziplin ist so anfällig für Kommunikationsstörungen und -defizite, wie ein Beispiel zeigen soll.

### **Weiss sie etwas, was er nicht weiss?**

In einer 2003 durchgeführten Untersuchung an 500 Paaren unseres eigenen Zentrums können wir in einer Befragung nachweisen, dass erhebliche Unterschiede zwischen Mann und Frau in der zeitlichen Wahrnehmung des Kinderwunsches bestehen:

Frauen geben durchschnittlich eine bis zu einem ganzen Jahr längere Kinderwunschdauer an als Männer! Ungenügende Kenntnisse um die weibliche Anatomie und Physiologie, aber auch offensichtlich geringeres Interesse und erhebliche Kommunikationsprobleme konnten als wichtigste Faktoren identifiziert werden. Die Klärung der Zielvorstellungen und der gegebenen Voraussetzungen stellen damit eine der vordringlichsten Aufgaben der Sterilitätssprechstunde dar. Und gerade diese Fragen sollen und dürfen nicht allein mit einem der beiden Partner besprochen werden, sondern verlangen nach einer eigentlichen Teamsitzung.

### **Drei Hauptgründe der Kinderlosigkeit**

Nach den vorher kurz skizzierten und nachweislich massiv zunehmenden medizinischen Gründen treffen heute immer mehr Paare bewusst ihre Entscheidung gegen ein Leben mit Kindern. Das stetig steigende Alter vieler Paare zum Zeitpunkt des aktuell werdenden Kinderwunsches führt auf der einen Seite zu erheblichen medizinischen-genetischen Problemen, andererseits aber entsteht ein gewichtiger Konflikt zwischen biographischen und biologischen Umständen.

**Elternschaft ist nicht immer nur die Frage «ob», sondern vor allem auch «wann».**

Für das betroffene Paar entstehen vier wesentliche Problemkreise, die vor allem die Frauen

in verschiedenen Bereichen betreffen:

- | «Problemkreis biographischer Perspektiven», geprägt durch sichere oder unsichere Berufsaussichten und Karriereplanung
- | «Problemkreis der Vereinbarkeit verschiedener Aktivitäten in verschiedenen Lebensabschnitten», wobei klare Lebenslaufperspektiven (mit häufiger Konsequenz des Entscheides gegen Kinder) dem Entschluss gegen explizite Planung mit entsprechend hohen beruflichen und finanziellen Risiken entgegenstehen
- | «Problemkreis Ressourcen», unter der Bedingung gleicher und gleichwertiger Lebensplanung beider Partner entstehen erhebliche Folgekosten durch die Kinder

| «Problemkreis der begrenzten Handlungskontrolle», der Entscheid gegen Kinder lässt sich heute einfach, billig, aktiv und erfolgreich durchsetzen; der Entscheid für Kinder lässt aber immer Unsicherheiten bezüglich Zeitpunkt und Zukunftsplanung offen

### **Der biographisch-biologische Konflikt der Männer**

Sich mehrende medizinische Probleme im Alter (Punktmutationen), ein enger werdendes Zeitfenster aus sozialen und beruflichen Gründen sowie die oftmals zu beobachtende Verstärkung des Effektes durch erneute Lebenspartnerschaften (serielle Monogamie) führen zu einem erheblichen Konflikt zwischen Biographie und Biologie. Zwar sind mindestens 7% aller Männer im Laufe ihres Lebens

mit derartigen Problemen konfrontiert, doch stellt dies nach geläufiger Meinung kaum je ein Problem dar, haben doch «Männer (nach Auffassung vieler) deutlich geringeren Leidensdruck, klar weniger Verarbeitungsprobleme und durch ihre aktive berufliche Haltung und Planung effiziente Kompensationsmöglichkeiten». Leiden Männer wirklich weniger an Kinderlosigkeit oder leiden sie anders?

### **Wie gehen Männer damit um?**

Zahlreiche Untersuchungen konnten beweisen, dass Männer eigenen Kindern den gleichen Wert zumessen wie Frauen und dass sie unter der Kinderlosigkeit im gleichen Masse leiden. Interessant ist dabei die Tatsache, dass dies sich vor allem in Interviews zeigte, während

beim Ausfüllen von Fragebogen Männer oft die Antworten geben, von denen sie glauben, man erwarte sie von ihnen.

Die leider immer noch viel zu oft praktizierte Sterilitätsmedizin führt meist dazu, dass Männer einzig über ihr Samenprofil beurteilt werden. Eine klinische Untersuchung, ein klärendes Gespräch und eine eindeutige Diagnose mit therapeutischen Optionen fallen weg. Entscheidend zu wissen ist nun, dass die Diagnose einer eingeschränkten Fertilität immer als Angriff auf die Männlichkeit empfunden wird.

### **«Der schwerste Tag im Leben»**

Es gilt längst als erwiesen, dass die Diagnose «Infertilität» eine narzistische Kränkung darstellt, deren Verarbeitung

ein Durchlaufen charakteristischer Stufen eines klassischen Trauerprozesses bedarf. In retrospektiven Befragungen gaben zahlreiche Paare ihrem Kummer über die Tatsache der sich abzeichnenden definitiven Kinderlosigkeit Ausdruck und bezeichneten die Eröffnung der Diagnose als einen der schwersten Tage in ihrem ganzen Leben.

Zum Verständnis der Verarbeitungsprozesse der Männer bei Kinderlosigkeit spielen die Motive, eigene Kinder haben zu wollen, eine Schlüsselrolle und ihre Kenntnis ermöglicht und erleichtert den Zugang zum Patienten als auch die Identifikation allfälliger Risikopatienten.

### **Fünf Typen Kinderwunsch-Motive**

Die einschlägige Literatur kennt fünf unterschiedliche Motive zum Kinderwunsch der Männer:

1. Männer mit guten Kindheitserfahrungen spüren einen inneren Reichtum, den sie weitergeben möchten
2. das Kind als Mittel, selber nochmals in den Genuss mütterlicher Fürsorge zu kommen – durch das Kind selber nochmals Kind sein
3. Idealisierung der Kinder als Gegenpol zur kalten, beruflichen Welt – das Kind als Sonnenschein gegen Einsamkeit und für Wärme im Leben
4. Männern mit wenig oder keiner Erfüllung im Beruf

sollen Kinder dem eigenen Leben Sinn geben – was Papa nicht schaffte, soll der Sohn erreichen

5. nicht die Person des Kindes wird gesucht, sondern es geht darum, die eigene Zeugungsfähigkeit unter Beweis zu stellen – später interessieren die Kinder kaum mehr

Damit zeichnet es sich ab, dass bei der Kinderlosigkeit der Männer zwei unterschiedliche Komplexe nebeneinander stehen:

1. gekränkter Stolz durch die Unfähigkeit zu zeugen (**narzistische Kränkung**)
2. **narzistische Bedürftigkeit** im Kind mangelnden Ausgleich und Fürsorge zu erleben

### **Problem der Kinderwunsch-Fixierung**

Schaffen es Männer nicht, diese narzistische Kränkung und die narzistische Bedürftigkeit zu verarbeiten, besteht die grosse Gefahr der Kinderwunschfixierung. Dieses immer noch viel zu wenig beachtete und vor allem behandelte Krankheitsbild beinhaltet grosse Gefahr einer späteren Suchtentwicklung als auch depressiver Verstimmungen.

Für Männer ist die Verarbeitung des unerfüllten Kinderwunsches eng mit der Psychodynamik des Wunsches selber verbunden: Vor allem die narzistischen Wünsche – auf das Kind gerichtet – sind dabei für die spätere Entwicklung einer Kinderwunschfixierung entscheidend.

### **Wie vorgehen? Die Stärke des Kinderwunsches**

Schon sehr früh sollten deshalb die in die Sterilitätsabklärung einbezogenen Personen versuchen, sich ein Bild vom Typus und der Intensität des Kinderwunsches der Männer zu machen. Dabei kann ein einfaches und sehr hilfreiches System zur Anwendung kommen, wie es von Ittner, Himmel und Kochen beschrieben und erfolgreich angewandt wurde.

Die Stärke des individuellen Kinderwunsches kann grundsätzlich in drei Kategorien eingeteilt werden:

1. **lebensbestimmender Kinderwunsch**  
sehr starker Kinderwunsch, nahezu keine Alternativen und wenn, dann nur kindbezogene Ausweichmöglichkeiten

2. lebensbegleitender Kinderwunsch  
starker Kinderwunsch, die Patienten können aber spontan auch «kindunabhängige» Ziele im Leben benennen
3. **peripherer Kinderwunsch**  
relativ geringe Bedeutung des Kinderwunsches für die derzeitige Lebensgestaltung.

### **Der andrologische Risikopatient – gibt es ihn?**

Die Tatsache, dass sehr viele Männer auch heute noch durch Ärzte auf ein Spermogramm reduziert werden, verunmöglicht jede Kontaktnahme und Einflussnahme vor der Eröffnung der als narzistische Kränkung empfundenen Diagnose. Alle Möglichkeiten einer psychologischen Betreuung und

Behandlung fallen hier weg. Ein derartiges Vorgehen trägt nicht allein die klassischen Züge eines Kunstfehlers, sondern ist über die medizinisch-rechtlichen Aspekte hinaus durchaus für den betroffenen Mann als traumatisierend zu werten.

Eine Reihe von Risikofaktoren zur Identifizierung der kinderwunschfixationsgefährdeten Patienten kennt die Andrologie bereits:

- | schlechtes Spermogramm
- | lebensbestimmender Kinderwunsch
- | mangelnde sexuelle Zufriedenheit
- | mangelnde berufliche Zufriedenheit
- | hohe Arbeitsbelastung
- | reduzierter Gesundheitszustand
- | Ambivalenz gegenüber dem Kinderwunsch

### **Sterilitätsabklärung als Störfaktor des Sexuallebens**

Jeder in der Sterilitätsabklärung arbeitende Ärztin oder Arzt muss sich der Tatsache bewusst sein, dass dies zu erheblichen Störungen des Sexuallebens der Patienten führen kann. 4% aller Männer einer grossen Sterilitätssprechstunde gaben an, während und vor allem auch nach den Abklärungen und Behandlungen an ausgeprägten erektilen Dysfunktionen gelitten zu haben. Besonders die Überforderung des Sexuallebens durch divergierende Zielvorstellungen ist geeignet, Probleme zu schaffen. Das spontane und lustvolle Erleben steht dem gezielten Einsatz der Biologie zum Ovulationszeitpunkt entgegen. Dass nun sehr viele Patienten (Männer zwar mehr als Frauen) zudem kaum

Kenntnis über den Ovulationszeitpunkt haben, erschwert die Sache weiterhin ungemein und muss zu zusätzlichen Problemen führen. Es sind und bleiben die allgemeinen Informationen und Ratschläge wichtig, die oftmals elementares Unwissen beseitigen müssen und erst eine eigentliche Behandlung ermöglichen. Gerade diese Basisgespräche müssen aber zwingend am Anfang aller Bemühungen stehen – wird dieses Vorgehen durch die Reduktion der Männer auf einen simplen Laborbefund verunmöglicht, wird eine grosse und unnötige Nachholarbeit notwendig und sind spätere Komplikationen sehr viel häufiger und schwerwiegender.

#### **Fazit**

1. es ist unerlässlich in die Sterilitätssprechstunde immer beide Partner zur gleichen Zeit und gleich intensiv einzubeziehen
2. die Reduktion der Männer auf ein Spermiogramm beinhaltet grössere Gefahren einer späteren Kinderwunschfixierung und verunmöglicht zudem eine korrekte psychologische Führung und Betreuung sowie medizinische Diagnostik
3. grundsätzlich sind wo immer möglich Interviews standardisierten Fragebögen vorzuziehen
4. Besprechungen und Bewertung der andrologischen Befunde sollten grundsätzlich mit beiden Partnern erfolgen

#### **Kryokonservierung von Spermien – kurzer Abriss**

1776 machte Spallangieri die ersten Beobachten, dass gefrorene Spermien nach dem Auftauen wieder mobil waren. Mitte des 19. Jahrhunderts wurden in der Rinderzucht die ersten Samenbanken angelegt und auch Sperma von Soldaten konserviert, jedoch erst im 20. Jahrhundert konnten nach Verwendung von glycerinhaltigen Gefrierschutzmitteln erste Schwangeschaften erzielt werden (1943).

Heute können die Membranschäden und die Dehydratation mit Zugabe spezifischer Gefrierschutzmassnahmen weitgehend kontrolliert werden.

# 29. Blick in die (sehr) nahe Zukunft

## Proteosomen-Muster der Spermatozoen: Schlüssel zur erweiterten Funktionsdiagnostik

Das klassische Spermiogramm, das sich bekanntlich bis vor kurzer Zeit auf rein beschreibende und nicht auf funktionelle Diagnostik abgestützt hat, gilt heute in der modernen und zeitgemässen Andrologie als überholt und kaum aussagekräftig. Die Einführung von Funktionstestungen der Akrosomenstrukturen, der Flagellencharakteristik sowie vor allem die SCSA (Sperm Chromatin Structure Assays) haben die Situation grundlegend verändert.

Das bessere Wissen über die genetischen Vorgänge bei der Spermatogenese, der Spermatohistogenese, der Spermiation, der Kapazitation und der Fertilisierung ermöglicht das Spektrum des Spermatozoen-Funktionstests im eigentlichen Sinne auszubauen. Die Frage

stellt sich nun, ob sich Genome, Transkriptionsprozesse und Proteome tatsächlich bereits heute schon für die andrologische Diagnostik eignen.

### **Bedeutung der RNA**

Moderne Untersuchungen haben definitiv nachweisen können, dass menschliche Spermien komplexe Populationen von RNA besitzen. Es musste auf der Hand liegen, veränderte Spermien-RNA-Profile als Indikator für männliche Subfertilität einzusetzen. Das RNA-Profil von Spermien fertiler Männer wurde bereits eingehend untersucht (Ostermeyer). Bemerkenswerterweise finden sich kaum Überlappungen zwischen den RNA-Profilen menschlicher Lymphozyten und demjenigen menschlicher Spermien. Dies lässt den Schluss

zu, dass Spermien eine eigene reine RNA-Population haben. Das RNA-Profil menschlicher ejakulierter Spermien spiegelt gewisser Massen die abgelaufene Spermatogenese wider und erlaubt Rückschlüsse auf stattgehabte Störungen und Fehler.

Enttäuschenderweise wurde bisher nicht versucht, das RNA-Profil fertiler Männer mit demjenigen subfertiler Männer zu vergleichen – insbesondere eine eingeschränkte Hyperaktivierung würde sich gut eignen, die Transkription für den Kalziumeintritt in die Zelle und die Aktivierung der intrazellulären Kalziumkanäle zu untersuchen (die so genannte CatSper-Familie).

Die funktionelle Bedeutung der Spermatozoen-RNA ist bis heute noch nicht völlig klar:

Zygoten enthalten wie Spermien bestimmte RNA, die bei nicht-fertilisierten Eizellen nicht zu finden sind! Spermatozoen-RNA dürfte zudem eine entscheidende Rolle bei der Chromatindekondensation spielen.

Die moderne Molekularbiologie macht es möglich, von bestimmten Zellen ganze Mappings der Proteinsynthese-Fähigkeiten zu erstellen. Spermatozoen sind ideal um derartige Proteome zu analysieren, da sie keinerlei Transkriptionsaktivitäten aufweisen. Leider gibt es bis heute nur wenige Untersuchungen zur Natur menschlicher Spermatozoenproteomen – im Gegensatz zu anderen Zellstrukturen. So sind heute bei Chlamydomonas über 250 Flagellenproteine identifiziert. Einige wenige Eiweisse im Tiermodell sind bekannt, die an der Kapazitation

beteiligt sind (so die Phospholipidhydroperoxyd-Glutathion-Peroxidase beim Hamster).

Kürzlich erschienene Arbeiten befassen sich mit Proteinen des Seminalplasmas und den Zona-pellucida-Proteinen.

### **Beispiele für Proteome und Genome mit nachgewiesener Bedeutung in der Andrologie**

#### **Fertillin**

Fertillin ist ein Eiweiss der ADAM-Familie der Spermatozoenmembrane. Calmegin dagegen entspricht einem spezifischen Protein, das aber an ejakulierten Spermien nicht mehr nachweisbar ist. Es scheint, damit als Chaperone für weitere Spermienproteine zu wirken. Der Verlust von Fertillin a oder Fertillin b führt zu Defekten des Eizelltransportes und zu

Störungen der Bindung an die Zona-pellucida oder die Eizellmembrane.

### **Sphingomyelinasen**

Mutationen im Gen der sauren Sphingomyelinase (ASM) führen zum Niemann-Pick-Syndrom. ASM baut Sphingomyelin zu Ceramiden und Phosphorylcholin ab. Rupturen im ASM-Gen führen bei der Maus zu einer ganzen Reihe von Störungen der Spermatozoen. Seminalplasma, Mitochondrien und Akrosomenmembrane werden zerstört, dabei entstehen erhöhte Werte an Sphingomyelin und Cholesterol, was zu Membrandepolarisationen der Spermienmitochondrien führt. Die Akkumulation dieser Lipide bewirkt morphologische Abnormalitäten der Spermienflagellen und verunmöglicht eine voll-

ständige Kapazitation. Es ist bekannt, dass erst der Abbau von Cholesterol an der Spermienmembrane die Kapazitation ermöglicht und dass zu hohe Sphingomyeline durch Membrandefekte die Kapazitation bei der Ratte verunmöglichen.

### **CatSper**

Spermatozoen besitzen unterschiedliche kalzium-permeable Membrankanäle; die CatSper-Kanäle wurden als an der Fertilisierung beteiligt identifiziert. CatSper-Knockout-Mäuse zeigen Spermien, die zwar Akrosomenreaktionen und Kapazitation erkennen lassen, aber nicht in der Lage sind, die Hyperaktivierung auszulösen. CatSper-Proteine sind also entscheidend an der Fähigkeit der Spermienmembrane beteiligt, die Kalziumkanäle zu öffnen.

### **tACE**

Das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) Isoform findet sich in Spermatisden und Spermatozoen tACE. tACE wird in die Akrosomenmembran eingebunden und dort in der Folge proteolytisch abgelöst. Damit wird es möglich, dass sich Spermien vom Epithel des Ovidukts frei machen. Zudem hat ACE mit grosser Wahrscheinlichkeit eine entscheidende Wirkung auf die Zona-pellucida-Bindung.

### **Platelet activating factor (PAF)**

Die genaue Bedeutung dieses an verschiedenen Reaktionen beteiligte Protein für die Fertilisierung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die Zugabe von PAF (bei noch nicht bekannten Mechanismen) bei der intrauterinen Insemination

die Resultate signifikant verbessert.

### **Plasma Membran-Ca-ATPase (PMCA)**

PMCA sind Kalzium-Extrusionspumpen, die während des Kalziumeinstroms zum Einsatz kommen. Vier Gene codieren die vier Isoformen dieses Enzyms, bei dessen Fehlen die Spermien kaum in der Lage sind, den Ovidukt zu durchqueren und später die notwendige Hyperaktivierung zu absolvieren (Kalziumeinströme regulieren bekanntlich die Hyperaktivierung). Die dabei zu beobachtenden Mitochondrien-Veränderungen beruhen auf einem Kalzium-Überschuss bei fehlenden Möglichkeiten, das in die Zelle eingedrungene Kalzium wieder auszuschleusen.

### **Phospholipase C4**

Die Phospholipase sitzt in der Akrosomenregion, und Brüche der PLC4-Gene führen im Tiermodell zu erheblichen Fertilitätsstörungen – die Bedeutung für den Menschen ist aber noch nicht in allen Fragen geklärt. Warum existieren in der Praxis noch keine spezifischen phänotypischen Gene, die Fertilitätsrelevant sind?

Im Tiermodell sind zwar reihenweise derartige Gen-Defekte bekannt, die sich aber auf den Menschen wegen unterschiedlicher Funktionsweise nicht oder nur bedingt übertragen lassen. Zudem sind oft mehrere Gene an der Entstehung spermatologischer Läsionen beteiligt, wie das Beispiel Globozoospermie beweist.

**Damit wird klar, dass erst der Ausbau der humanspezifischen**

spermatologischen Genome und Proteome ein Mapping ergibt, mit dessen Hilfe sich sowohl spezifische Störungen in den Spermien lokalisieren als auch die eigentlichen Defekte erkennen lassen (Kapazitation, Akrosomen-Reaktionen, Hyperaktivität, Depolarisationen usw.).

Copyright 2008 bei Dr. Ch. Sigg; komplette Literatur auf Anfrage beim Verfasser erhältlich.  
Realisiert mit freundlicher Unterstützung von Merck Serono, Zug, August 2008.