

1 Unerfüllter Kinderwunsch: Fertilitätsstörungen des Mannes

Hans-Christian Schuppe, Gerhard Haidl, Falk R. Ochsendorf,
Uwe Paasch und Frank-Michael Köhn

1.1 Einleitung

Die Prävalenz eines zumindest temporär unerfüllten Kinderwunsches bei Paaren im reproduktionsfähigen Alter wird für unsere Region mit 10–15% angegeben, nach epidemiologischen Schätzungen sind weltweit mehr als 80 Millionen Menschen betroffen (Nachtigall 2006; Boivin et al. 2007). Hinsichtlich der Ursachen resultiert eine ungewollte Kinderlosigkeit aus weiblichen und/oder männlichen Infertilitätsfaktoren, hierbei ist eine wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau zu beachten (Nieschlag 2009). So werden Fertilitätsstörungen bei einem Partner durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident. Häufig findet man in der andrologischen Sprechstunde jedoch mehr oder minder starke Einschränkungen bei beiden Partnern, bei fehlender Kompensationsmöglichkeit addieren sich die Faktoren zu einer deutlich herabgesetzten Konzeptionswahrscheinlichkeit. Ebenso ist bei gravierenden Störungen aufseiten eines Partners, z.B. Verschlüssen im Bereich der Samenwege oder der Tuben, keine Kompensation möglich. Mit Hilfe von Modellen lässt sich die Konzeptionswahrscheinlichkeit bei einem Paar abschätzen und die Beratung bezüglich etwaiger Behandlungen verbessern (s. Tab. 1; Snick et al. 1997).

Eine Infertilität liegt definitionsgemäß vor, wenn bei einem Paar trotz regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft eingetreten ist (Rowe et al. 2000). Bezogen auf das Paar oder den einzelnen Partner wird zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterschieden, je nachdem ob früher bereits einmal eine Schwangerschaft induziert wurde. Im Deutschen wird synonym der Begriff Sterilität gebraucht, die Zeugungsunfähigkeit des Mannes auch als *Impotentia generandi* bezeichnet.

Bei mindestens der Hälfte der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch ist mit Fertilitätsstörungen aufseiten des Mannes zu rechnen, die auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein können (s. Abb. 1; s. Tab. 2). Nach ihrer Lokalisation lassen sich

Tab. 1 Modell zur Abschätzung der kumulativen Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt bei infertilen Paaren (nach Snick et al. 1997), A: Basis-Prognose in Abhängigkeit vom Zeitraum der Verlaufsbeobachtung; B: Einflussgrößen (6-Faktoren-Modell); ein Wert aus dem Tabellenteil A wird mit den Faktoren der individuell zutreffenden günstigen/ungünstigen Prognose-Kriterien multipliziert (Beispiel: Primäre Infertilität, Dauer 1 Jahr, Partnerin 28 Jahre, Oligozoospermie $\geq 27,4\% \times 1,5 \times 1,4 \times 0,6 = 34,5\%$).

A	Monate	Wahrscheinlichkeit (%)
	3	13,0
	6	18,9
	12	27,4
	24	41,9
	36	46,2
B	prognostisches Kriterium	Multiplikations-Faktor
	sekundäre Infertilität	1,5
	Infertilität < 24 Monate	1,5
	Alter der Frau < 30 Jahre	1,4
	eingeschränkte Ejakulatqualität*	0,6
	Ovulationsstörungen	0,4
	Tubenfaktor	0,1

* Basis-Spermiogramm nach WHO-Empfehlungen, s. Tab. 3

angeborene oder erworbene Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden (Dohle et al. 2005; Tüttelmann u. Nieschlag 2009). Einschränkungen der Hodenfunktion treten darüber hinaus auch infolge primär nicht die Reproduktionsorgane betreffender Erkrankungen auf. Veränderungen der endokrinen Hodenfunktion, die zu einem Androgenmangel (s. Kap. II.11) führen, gehen in der Regel mit einer Infertilität einher, während bei Störungen der Spermatogenese die Androgenproduktion zumeist nicht beeinträchtigt ist. In der andrologischen Sprechstunde zählen der Maldescensus testis, Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes sowie die Varikozele zu den häufigsten Ursachen einer eingeschränkten männlichen Fertilität. In vielen Fällen führt ein Summationseffekt mehrerer ätiopathogenetischer Faktoren zu dem Endpunkt einer Schädigung des Keimepithels. Angesichts dieser komplexen, multifaktoriellen Genese männlicher Fertilitätsstörungen lässt sich in bis zu einem Drittel der Fälle trotz eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren („idiopathische Infertilität“). Die Identifizierung anlagebedingter struktureller und funktioneller Defekte mit Hilfe moderner molekulargenetischer Analysen reduziert diesen Anteil allerdings zunehmend (Barroso et al. 2009; Steger et al. 2010).

- Libido/Erektion
- Endokrine Regulation
- Androgenbiosynthese und -metabolismus, Wirkung am Androgenrezeptor
- Spermatogenese
- Spermienfunktion
- Erektion/Emission/Ejakulation

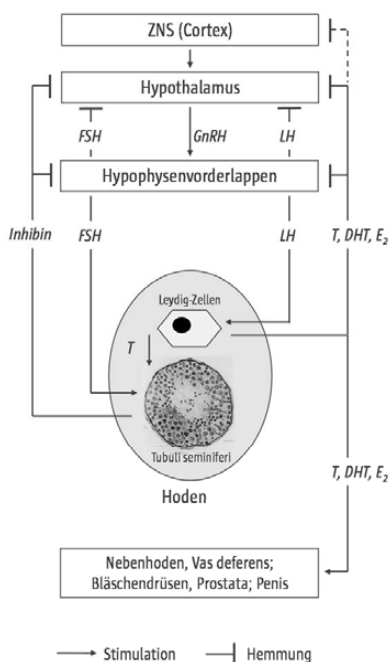


Abb. 1 Funktionen und endokrine Regulation des männlichen Reproduktionssystems (GnRH = Gonadotropin-freisetzendes Hormon (pulsatile Sekretion); LH = luteinisierendes Hormon (pulsatile Sekretion); FSH = Follikel-stimulierendes Hormon; T = Testosteron; DHT = Dihydrotestosteron; E₂ = Östradiol)

Störungen der Spermatogenese und der Spermienfunktionen können auf hypothalamisch-hypophysärer Ebene, testikulär oder posttestikulär entstehen (s. Abb. 1).

Die Betreuung des infertilen Paares verlangt von Beginn an eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, auch im Zeitalter der modernen Methoden der assistierten Reproduktion sollte die Untersuchung des Mannes die Identifizierung möglicher Ursachen einer Fertilitätsstörung zum Ziel haben sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit ermöglichen. Darüber hinaus erfordern gerade Maßnahmen der assistierten Reproduktion und die damit verbundenen Belastungen nicht selten eine besondere psychosomatische Begleitung der betroffenen Paare. Eine umfangreiche andrologische Abklärung bereits nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches ist dagegen nur dann gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche Einschränkung der Fertilität ergeben.

Bei nicht ausreichender gynäkologisch-andrologischer Kooperation besteht die Gefahr, dass selbst kausale Therapieoptionen aufseiten des Mannes ungenutzt bleiben.

Tab. 2 Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen*

hypothalamisch-hypophysäre Störungen

hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert; Kallmann-Syndrom)

Hypopituitarismus

Hyperprolaktinämie

Testeschäden

genetisch bedingte Störungen (z.B. Klinefelter-Syndrom; Deletionen des Y-Chromosoms)

Maldescensus testis

Infektionen/Entzündungsreaktionen

Spermatogenese-schädigende Faktoren (Hitze, ionisierende Strahlen, Genussgifte, Pharmaka, Umweltchemikalien, Allgemeinerkrankungen)

vaskulär bedingte Störungen (Torsion, Varikozele)

Hodentumoren

idiopathische Störungen

posttestikuläre Störungen

Obstruktionen (anlagebedingt, z.B. Congenitale bilaterale Aplasie des Vas Deferens [CBAVD]; erworben)

Infektionen/Entzündungsreaktionen (Samenwege/akzessorische Drüsen)

Nebenhodenfunktionsstörungen

Spermaimmunopathie (Spermatozoen-Autoantikörper)

Störungen der Samendeposition

Emissions- und Ejakulationsstörungen

erektiler Dysfunktion

Hypospadie, Phimose, Penisdeformationen

* Androgenrezeptor- sowie Enzymdefekte sind hier nicht berücksichtigt

1.2 Andrologische Diagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch

Die Untersuchung des Ejakulates ist von zentraler Bedeutung bei der Beurteilung der männlichen Fertilität, die andrologische Diagnostik hierauf zu reduzieren, ist jedoch ärztlich nicht vertretbar. Dies wird beispielsweise anhand eines Vergleiches mit der Hämatologie deutlich, die sich keinesfalls nur auf das Blutbild beschränken darf.

Die Infertilitätsdiagnostik umfasst eine ausführliche allgemeine und spezielle Anamnese, die körperliche Untersuchung, Sonografie, ausgewählte Hormonanalysen, basale Ejakulatanalysen sowie bedarfsweise eine erweiterte Labordiagnostik hinsichtlich Spermienfunktionen und Bestandteilen des Seminalplasmas, ggf. weitere Zusatzuntersuchungen wie Hodenbiopsie und humangenetische Diagnostik (Köhn et al. 2010).

1.2.1 Anamnese

Bei der Erstkonsultation eines Paares mit unerfülltem Kinderwunsch sollte genügend Zeit für ein ausführliches Gespräch mit beiden Partnern gegeben sein. Neben dem

Alter des Patienten und seiner Partnerin sowie der Dauer der Partnerschaft sind Angaben zur Dauer des Kinderwunsches, zu gynäkologischen Befunden der Partnerin (Zyklus, Ovulation, Tubendurchgängigkeit), vorausgegangenen reproduktionsmedizinischen Behandlungsmaßnahmen und eventuell bereits vorhandenen Kindern oder Schwangerschaften und deren Verlauf (Abort, Interruptio, Extrauterin gravidität) in derselben oder auch früheren Partnerschaften von Bedeutung. Wichtig sind darüber hinaus Informationen zum Einsatz von Antikonzeptiva und zur Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs. Zur Beurteilung der Chancen auf eine spontane Konzeption sind gezielte Fragen zum Kenntnisstand des Paares über Grundlagen der Befruchtung notwendig. Als mögliche Fehlerquellen finden sich nicht selten Unkenntnis oder Irrtümer über Ovulation und optimalen Zeitpunkt sowie Häufigkeit des für eine Konzeption notwendigen Geschlechtsverkehrs (der ideale Zeitpunkt liegt vor dem erwarteten Anstieg und postovulatorischen Maximum der morgendlichen Körpertemperatur in der sog. Basaltemperaturkurve). Andererseits müssen mögliche Beeinträchtigungen des Geschlechtsverkehrs eruiert werden, auch die möglichen negativen Auswirkungen des unerfüllten Kinderwunsches auf Partnerschaft und Sexualleben. Schließlich kann sich eine Störung der Interaktion zwischen den Partnern hinter dem Vorstellungsgrund „Kinderwunsch“ und der Frage nach Maßnahmen der assistierten Reproduktion verbergen. Nicht zuletzt sind Familien- und Sozialanamnese zu beachten (Kinderlosigkeit bei nahen Verwandten, hereditäre Krankheiten, berufliche oder private Stressfaktoren).

Für die Beurteilung potenziell fertilitätsschädigender Faktoren aufseiten des Mannes ist mit Blick auf die Entwicklung der Hoden und der Spermatogenese der Einwirkungszeitpunkt von großer Bedeutung (intrauterin – postnatal – peripuberal – adult). Jahre bis Jahrzehnte zurückliegende Erkrankungen bzw. richtungsweisende Beschwerden lassen sich allerdings zum Zeitpunkt der Untersuchung oft nicht mehr eruieren. Besonders zu beachten sind prä- oder perinatale Komplikationen, ein früherer Hodenhochstand (uni- oder bilateral? Spontandescensus? Zeitpunkt und Art der Therapie?) sowie Erkrankungen, Verletzungen und Operationen im Bereich des Beckens bzw. der Genitalorgane (z.B. Hernie/Herniotomie, Vasektomie, retroperitoneale Eingriffe). Gezielt sollte nach lokalen Infektionen und Entzündungsreaktionen des Genitaltrakts gefragt werden, vor allem sexuell übertragbaren Infektionen. Ebenso relevant sind systemische Infektionen und ihre möglichen Komplikationen wie z.B. eine Mumps-assoziierte Orchitis. Im Zusammenhang mit hochfieberhaften Infekten ist darüber hinaus eine vorübergehende Suppression der Spermatogenese zu berücksichtigen, die Anamnese sollte entsprechende Ereignisse in den letzten 6 Monaten vor der Ejakulatuntersuchung erfassen. Schließlich bergen Stoffwechselkrankheiten wie Diabetes mellitus, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, arterielle Hypertonie, neurologische Krankheitsbilder sowie schwer verlaufende Allgemeinerkrankungen insgesamt das Risiko einer Fertilitätsminderung. Ebenso können zahlreiche Medikamente zu einer Beeinträchtigung der Spermatogenese führen (z.B. Zytostatika, Hormone einschl. Anabolika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antihypertensiva; Krause 2008).

Neben den ärztlich verordneten Pharmaka dürfen Eigenmedikationen einschließlich leistungssteigernder Präparate wie z.B. anaboler Steroide nicht übersehen werden (s. Kap. II.18). Weitere fertilitätsschädigende Noxen stellen Genussgifte (Nikotin- und Alkoholkonsum, Rauschmittel), genitale Hitzeexposition (z.B. heiße Vollbäder, Sau-

na- und Solariumsbesuche, sitzende Tätigkeit) und berufs- bzw. umweltbezogene Expositionen (z.B. Pestizide, Lösungsmittel, Schwermetalle) (s. Kap. II.2).

Die andrologische Untersuchung ermöglicht es dem Mann, Sexualstörungen anzusprechen. Die Anamneseerhebung sollte daher immer gezielte Fragen nach Libido-, Erektions-, Ejakulations- und Orgasmusstörungen sowie der Partner- oder Situationsabhängigkeit dieser Beschwerden beinhalten. Situative Erektionsstörungen treten nicht zuletzt im Rahmen der behandlungsbezogenen psychischen Belastungen auf, insbesondere bei der Abgabe des Ejakulats für Methoden der assistierten Reproduktion. Die aufgeführten Beeinträchtigungen der Vita sexualis können darüber hinaus subjektive Symptome eines Testosteronmangels sein: Neben Abnahme der Libido und Erektionsstörungen umfassen diese depressive Stimmungslage, Abnahme der allgemeinen Aktivität, Lustlosigkeit, Hitzewallungen und Nachlassen der Muskelkraft, eventuell auch Verminderung der sekundären Körperbehaarung und Rasurfrequenz (s. Kap. II.11).

1.2.2 Klinische Untersuchung

Beim Allgemeinzustand ist insbesondere auf Symptome zu achten, die Hinweise auf einen Androgenmangel oder hormonelle Störungen im Bereich der Hypophysen-Gonaden-Achse geben: Größe, Gewicht, Body Mass Index (BMI), Taillenumfang, Bauchumfang, Körperproportionen (eunuchoider Hochwuchs), Fettverteilung (maskulin? feminin?), Entwicklung der Muskulatur, Kopf- und Bartbehaarung sowie die Verteilung und Intensität der Körper-, Scham- und Achselbehaarung. Zum Status gehört auch eine Untersuchung der Brust (s. Kap. II.12).

Der Genitalstatus beinhaltet vor allem die palpatorische Untersuchung des Skrotalinhalts: Erfasst werden Lage, Konsistenz und Größe der Hoden (normal: skrotale Lagerung, prall-elastische Konsistenz, Volumen ≈ 12 ml, Bestimmung mittels Orchidometer nach Prader und/oder sonographisch), Nebenhoden (korrekte Anlage, Indurationen, Zysten, Spermatozelen?), Samenleiter (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, CBAVD?), Plexus pampiniformis (Varikozele?) sowie weitere, zumeist mit einer Schwellung einhergehende Veränderungen im Skrotum (Spermatozele, Hydrozele, Skrotalhernie?). Sowohl bei der Palpation der Hoden als auch der Nebenhoden sollte auf Druckschmerzhaftigkeit bzw. Berührungsempfindlichkeit geachtet werden, bei inhomogener Konsistenz bzw. Verhärtungen der Hoden muss in jedem Falle mittels Sonografie ein Tumor ausgeschlossen werden. Die digitale rektale Untersuchung gibt Auskunft über Größe (Volumen), Konsistenz (etwas weicher als der angespannte Daumenballen), Abgrenzbarkeit, Verhärtungen und Druckschmerzhaftigkeit der Prostata, die Bläschendrüsen sind palpatorisch nicht zu erfassen. Bei der Untersuchung des Penis werden nach Zurückstreifen der Vorhaut die Eichel sowie das innere Präputialblatt auf das Vorliegen einer Phimose oder Balanitis beurteilt, die Harnröhrenöffnung inspiziert (Epi- oder Hypospadie?) und evtl. Schwellkörperveränderungen erfasst (Deviationen, Verhärtungen?) (s. Kap. II.16).

Das Gesamthodenvolumen korreliert mit der Gesamtzahl der Spermien im Ejakulat, soweit keine Störungen im Bereich der Nebenhoden oder ableitenden Samenwege vorliegen.

Die körperliche Untersuchung des andrologischen Patienten sollte durch eine sonographische Untersuchung des Skrotalinhalts ergänzt werden: Über die Bestimmung

des Hodenvolumens hinaus lassen sich Echostruktur von Hoden und Nebenhoden beurteilen sowie nicht palpable pathologische Befunde identifizieren, insbesondere Neoplasie-verdächtige Veränderungen oder umschriebene echodichte Areale, auch als „Mikrolithiasis testis“ bezeichnet. Bei bestimmten Fragestellungen, wie z.B. zentralen Verschlüssen der Samenwege oder V.a. Adenexitis ist eine transrektale Sonografie der Prostata und der Bläschendrüsen hilfreich. Die Strömungsverhältnisse im Plexus pampiniformis lassen sich mittels Ultraschall-Doppler- oder farbkodierter Duplex-Sonografie erfassen. Während eines Valsalva-Manövers wird der Patient gebeten, nach Einatmen die Luft anzuhalten und zu pressen. Bei Varikozelen wird über dem Plexus pampiniformis ein Strömungsgeräusch, d.h. Reflux, abgeleitet. Die Doppler-basierten Verfahren dienen auch zur Beurteilung der Penisarterien bei erektiler Dysfunktion, ggf. nach intrakavernöser Injektion vasoaktiver Pharmaka (z.B. Prostaglandin E₁).



Bei 0,5–1% der Patienten, die primär wegen Fertilitätsstörungen untersucht werden, findet sich ein Hodentumor. Bis zu 5% der infertilen Männer weisen in der Skrotalsonografie sog. testikuläre Mikrokalkifikationen auf, die mit einem Carcinoma-in-situ assoziiert sein können (Pierik et al. 1999; van Casteren et al. 2009).

1.2.3 Ejakulatdiagnostik

Das Ejakulat stellt einen komplexen Spiegel verschiedener Funktionen des männlichen Reproduktionssystems und ihrer Störungen dar. Der Ejakulatuntersuchung kommt somit eine zentrale Bedeutung bei der Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen zu (Köhn et al. 2010; Schuppe et al. 2010):

- Identifizierung und Lokalisierung möglicher Ursachen
- Erfassung des Schweregrades zugrunde liegender Störungen
- Informationen zum Befruchtungspotenzial der Spermien
- Hinweise auf Therapieoptionen (oder auch fehlende Therapierbarkeit)

Die Frage nach den Labormethoden zur Einschätzung der männlichen Fertilität muss unter Bezugnahme auf das Fertilisierungspotenzial der Spermien in vivo beantwortet werden: Es werden motile, normal geformte Spermien mit intakter Membranzstruktur und -funktion benötigt, die in der Lage sind, die Eizelle zu erreichen, an Eizellstrukturen zu binden, die Eizellhüllen zu penetrieren und mit dem haploiden Chromosomensatz eine normale Embryogenese zu induzieren (Barroso et al. 2009; Steger et al. 2010). Die basale Ejakulatdiagnostik, auch Spermiogramm genannt, umfasst bereits eine Vielzahl makroskopischer, mikroskopischer und biochemischer Parameter (s. Tab. 3), ist jedoch nur der erste Schritt der andrologischen Fertilitätsdiagnostik mit dem Charakter einer Screening-Untersuchung. Ergänzend werden mikrobiologische Diagnostik, immunologische sowie und ggf. weiterführende Spermienfunktionstests durchgeführt, wobei letztere in vitro-Labormodelle von Teilschritten des Fertilisierungsprozesses in vivo repräsentierten.

Tab. 3 Wesentliche Ejakulatparameter („Basisspermiogramm“): Vergleich der bisher verwendeten, Konsensus-basierten Referenzwerte mit Evidenz-basierten Daten aus einer Referenzpopulation fertiler Männer (WHO 1999, 2010; Cooper et al. 2010)

Ejakulatparameter	bisher verwendete Referenzwerte (WHO 1999) ^a	untere Grenzwerte fertiler Männer ^b 5. Perzentile (95% Konfidenzintervall) (WHO 2010)
Verflüssigungszeit	< 60 Minuten	
Volumen	≥ 2 ml	1,5 (1,4–1,7)
pH-Wert	≥ 7,2	
Spermienkonzentration	≥ 20 x 10 ⁶ /ml	15 (12–16)
Gesamt-Spermienzahl	≥ 40 x 10 ⁶	39 (33–46)
Motilität ^d	≥ 50% progressiv motile Spermien [Kategorien a + b] oder ≥ 25% rasch progressiv motile Spermien [Kategorie a]	32 (31–34) [a + b] = [PR]
Globalmotilität		40 (38–42) [a + b + c] = [PR + NP]
Morphologie	≥ 15% [„strict criteria“]	4 (3,0–4,0) [„strict criteria“]
Vitalität (Eosin-Test) ^c	≥ 50% lebende Spermatozoen	58 (55–63)
Leukozyten	< 1 x 10 ⁶ /ml	
Membrangebundene Spermien-Antikörper (z.B. MAR-Test) ^c	< 50% der motilen Spermatozoen mit anhaftenden Partikeln	

^a Die bisher verwendeten Referenzwerte basierten nicht auf methodisch gesicherten Untersuchungen an ausreichend großen Referenzpopulationen fertiler Männer/Väter.

^b Paare mit einer „time-to-pregnancy“ bis zu 12 Monaten (Cooper 2010; WHO 2010)

^c fakultative Tests, siehe Text

^d schnelle und lineare progressive Beweglichkeit (≥ 25 µm/s bei 37°C) [a], langsame oder träge progressive Beweglichkeit [b], jetzt zusammengefasst als Progressivmotilität [PR], nicht progressive Beweglichkeit (< 5 µm/s bei 37°C) [c = NP], Immotilität [d = IM]



Für die Erhebung verwertbarer Befunde ist eine Standardisierung der Analysen und korrekte Beschreibung der Ergebnisse unerlässlich. Grundlage hierfür sind die im WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates ausführlich dargestellten Empfehlungen (WHO 2010).

Probengewinnung

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte der Patient eine *Karenzzeit* von mindestens 2 bis maximal 7 Tagen einhalten. Mit Blick auf die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Ejakulatqualität sollen nach den Empfehlungen der WHO mindestens zwei, besser drei Ejakulate untersucht werden. Unter Berücksichtigung der Kinetik der Spermatogenese und möglicher Störungen der Hodenfunktion hat sich andererseits ein Intervall von 4–12 Wochen bewährt. Für die Probengewinnung werden in der Praxis zumeist Einweggefäße verwendet, die auf mögliche toxische Effekte auf Spermien zu prüfen sind. Die Ejakulatgewinnung durch Masturbation sollte

diskret in geeigneten Räumlichkeiten am Untersuchungsort erfolgen können, bei häuslicher Gewinnung ist das Ejakulat innerhalb einer Stunde in einem geeigneten Transportgefäß körperwarm zu überbringen. Ist die Ejakulatgewinnung durch Masturbation nicht möglich, stehen nichtspermizide Spezialkondome zur Verfügung.

Makroskopische Untersuchung des Ejakulats

Die korrekte Erstellung eines Spermioграмms erfordert eine genaue Beobachtung der Beschaffenheit des Ejakulats. Die *Verflüssigungszeit* sollte 60 Minuten nicht überschreiten, die Fädenlänge des aus einer Pipette abtropfenden, verflüssigten Ejakulats beträgt weniger als 2 cm. Bei unvollständiger oder fehlender Verflüssigung (Viskositäthie) kann das Ejakulat vor weiteren Untersuchungsschritten mit Medium verdünnt oder a-Chymotrypsin bzw. Bromelain zugesetzt werden. Das normale Ejakulat ist grau-gelblich und homogen trüb. Blutbeimengungen (Hämatospermie) erzeugen einen bräunlichen Farbton, Proben mit geringen Spermienkonzentrationen erscheinen wässrig-durchsichtig.

Die Bestimmung des *Ejakulatvolumens* durch Aufziehen bzw. Transfer in Pipetten, Spritzen oder graduierte Zylinder führt zu falsch niedrigen Ergebnissen, sodass zur indirekten Volumenbestimmung die Messung des Ejakulatgewichts im ursprünglichen Gefäß empfohlen wird (Dichte des Ejakulats ca. 1 g/ml). Bei erniedrigtem Volumen (< 2 ml) sollten zunächst Fehler bei der Gewinnung und der Karenzzeit ausgeschlossen werden. Darüber hinaus sind Samentransportstörungen, z.B. eine partiell retrograde Ejakulation, zentrale Verschlüsse der Samenwege sowie anlagebedingte oder erworbene Störungen der Adnexe zu berücksichtigen. Bei den genannten Störungen kann auch ein erniedrigter *pH-Wert* vorliegen und auf die vorherrschende Gewinnung von Prostatasekret hinweisen.

Mikroskopische Untersuchung des Ejakulats

Bei der Entnahme von Aliquots für einzelne Bestimmungen sollte das Ejakulat jeweils gut durchmischt werden, aufgrund der viskosen Beschaffenheit der Proben müssen Pipetten mit positiver Verdrängungstechnik („positive displacement“) verwendet werden. Die *orientierende Untersuchung eines Nativpräparates* (z.B. 10 µl Ejakulat auf Objektträger mit 22 x 22 mm Deckglas; Phasenkontrastmikroskop, 400fache Vergrößerung) erlaubt neben der Beurteilung der Spermienmotilität eine Abschätzung der Spermienkonzentration und kann bereits Hinweise auf morphologische Störungen der Spermien, das Vorhandensein anderer zellulärer Elemente sowie unspezifische Agglomerationen (Verklumpung immotiler Spermien; Anhaften an Debris etc.) oder Agglutinationen (Aneinanderhaften motiler Spermien) geben. Letztere weisen auf die Anwesenheit membrangebundener Autoantikörper gegen Spermien hin, zur Bestätigung eignet sich z.B. der MAR (**m**ixed **a**ntiglobulin **r**eaction)-Test (s. Tab. 3).

Angesichts erheblicher Untersucher-abhängiger Abweichungen bei der Beurteilung der *Spermienmotilität* werden in der Neufassung der WHO-Empfehlungen die Kategorien [a] und [b] nicht mehr getrennt betrachtet (s. Tab. 3). Die Durchführung der Messungen erfolgt im Nativpräparat innerhalb von 60 Minuten nach Ejakulation entweder bei Raumtemperatur oder bei 37°C, es werden bei 2 x 200 Spermien differenziert. Für detailliertere Messungen der Spermienmotilität stehen auch computerasistierte Systeme (CASA) zur Verfügung. Die Motilität sollte über 4 Stunden nicht

mehr als 15% abnehmen. Bei einer Progressivmotilität $< 40\%$ sind die Bedingungen der Ejakulatgewinnung, die Konsistenz des Ejakulats, die Spermienvitalität und die Morphologie der Spermienchwänze kritisch zu prüfen. Der Anteil vitaler Spermien kann mit Hilfe einer Eosin- oder Eosin-Nigrosin-Färbung bestimmt werden, wobei Eosin intakte Membranen der Spermienköpfe nicht passieren kann (Nigrosin erzeugt dunklen Hintergrund zur besseren Differenzierung). Intakte, vitale Spermien lassen sich auch ohne Vitalfärbungen identifizieren: sie reagieren im hypo-osmotischen Milieu mit einer Schwellung und Aufrollung des Flagellums (HOS-Test).

Zur Bestimmung der *Spermienkonzentration* werden zwei separate Aliquots des vollständig verflüssigten Ejakulats mit einer Spermien immobilisierenden Lösung verdünnt und in einem Hämocytometer ausgewertet (empf. „Neubauer improved“). Die Verdünnung des Ejakulats wird so gewählt, dass jeweils mind. 200 Spermien gezählt werden können, isolierte Spermatozoenköpfe bzw. „Pinheads“ (fehlendes Kopfsegment) werden nicht mitgezählt und gesondert registriert.

Bei fehlendem Nachweis von Spermien in Nativpräparaten des Ejakulats kann eine *Azoospermie* vorliegen. Zur Bestätigung muss 1 ml des verflüssigten, gut durchgemischten Ejakulats bei $3.000 \times g$ für 15 min zentrifugiert und zwei unabhängige Präparate des Sedimentes vollständig durchgemustert werden. Die Spermienzahl im Pellet von „azoospermen“ Proben nimmt mit der Zentrifugationszeit und -kraft sowie der Intensität der Sedimentuntersuchung zu, selbst unter den o.g. Bedingungen können jedoch Spermien im Überstand verbleiben. Im Zusammenhang mit Maßnahmen der assistierten Fertilisation ist der Nachweis einzelner motiler Spermien relevant; hierzu werden Präparate des unverdünnten Ejakulates ohne Fixation oder Zentrifugation komplett untersucht. Bei der Befunderstellung sollte jeweils die durchgeführte Methode angegeben werden (z.B. beträgt die untere Nachweisgrenze für die Neubauer improved-Zählkammer < 4.100 Spermien/ml).

Sind im untersuchten Aliquot keine Spermien nachweisbar, schließt dies die Anwesenheit in der übrigen Probe nicht sicher aus!

Exakte Beurteilung gefärbter Ejakulat-Ausstrichpräparate und Differenzierung der *Spermienmorphologie* sind zentrale Bestandteile der andrologischen Labordiagnostik. Neben einer modifizierten Papanicolaou-Färbung sowie der Färbung nach Shorr kommt die Verwendung von Schnelfärbungen (z.B. Diff-Quik™) in Betracht, Nativpräparate sind für die Beurteilung von 2×200 Spermien bei 1000-facher Vergrößerung unter Ölimmersion ungeeignet.

Der Anteil normal geformter Spermien ist hierbei ein wichtiger Parameter für die Fertilitätsprognose. Die Ausstrichpräparate eines unauffälligen Ejakulates bieten grundsätzlich ein „buntes“ Bild, d.h. neben normal geformten Spermien finden sich sehr unterschiedliche Abweichungen von der Normalform. Ausprägung und Häufigkeit bestimmter Formstörungen der Spermien sowie der Nachweis anderer zellulärer Elemente wie z.B. unreifer Keimzellen spiegeln Schäden der Spermato- und Spermiogenese im Hoden, aber auch Störungen der Nebenhodenfunktion wider (s. Abb. 2; Haidl u. Schuppe 2006). Der Anteil normal geformter Spermien wird auf der Basis sog. strenger Kriterien („strict criteria“) erfasst, da hierfür eine Korrelation der Ergebnisse mit dem Fertilisierungspotenzial gezeigt werden konnte.



Abb. 2 Beurteilung der Spermienmorphologie (Papanicolaou-Färbung eines Ausstrichpräparates, Olimmersion, 1000fache Vergrößerung; * normal geformte Spermien nach sog. strikten Kriterien = weich-ovale Konfiguration des Kopfsegments [Länge 3,7–4,7 μm ; Breite 2,5–3,2 μm], akrosomale Region 40–70% der Kopffläche; Hals/Mittelstück axial implantiert [Länge 3,3–5,2 μm ; Breite 0,5–0,7 μm], „überschüssiges“ Zytoplasma < 1/3 der Kopffläche; Flagellum mit gleichmäßiger Struktur, nicht aufgerollt oder abgeknickt [Hauptstück 45–50 μm , Endstück 4–6 μm]; zusätzlich kommt ein Zytoplasma-Rest zur Darstellung #)

Weiterführende Untersuchungen

Besondere Aufmerksamkeit gilt der Erfassung von Infektionen und Entzündungsreaktionen im männlichen Genitaltrakt. Zur Basisuntersuchung des Ejakulats gehört die Bestimmung der Leukozytenkonzentration im Nativejakulat (s. Tab. 3). In der Praxis wird hierfür die Peroxidase-Methode eingesetzt, wenngleich immunzytochemische oder flowzytometrische Verfahren eine höhere Sensitivität aufweisen und die Quantifizierung von Leukozyten-Subpopulationen ermöglichen. Eine orientierende Beurteilung erlauben auch die gefärbten Ausstrichpräparate, wobei der Nachweis von Makrophagen auf chronisch-entzündliche Prozesse im Nebenhoden hinweist. Als weitere Entzündungsindikatoren werden die Granulozytenelastase, proinflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 oder 8 sowie die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies herangezogen.

Mikrobiologische Untersuchungen des unter möglichst sterilen Bedingungen gewonnenen Ejakulats dienen zur Erfassung behandlungsbedürftiger Infektionen und sind fester Bestandteil der Routinediagnostik. Neben klassischen Kulturverfahren gewinnt der PCR-basierte Erregernachweis zunehmend an Bedeutung.

Biochemische Marker im Seminalplasma erlauben eine Beurteilung der sekretorischen Funktion der akzessorischen Drüsen. Im Hinblick auf Samentransportstörungen bzw. Verschlüsse der Samenwege dient die Fruktose ($\geq 13 \mu\text{mol/Ejakulat}$) als Funktionsparameter der Bläschendrüsen, die α -Glukosidase ($\geq 20 \text{ mU/Ejakulat}$) als Nebenhodenmarker. Die Messung von Bestandteilen des Prostatasekrets (z.B. saure Phosphatase) ist ebenfalls ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik.

tase, Zink) ist für die Differenzialdiagnostik bei Fertilitätsstörungen nur selten erforderlich.

Die Einschätzung der Befruchtungsfähigkeit der Spermien lässt sich über das Basis-Spermioogramm durch eine ergänzende *Spermienfunktionsdiagnostik* lässt sich die Einschätzung die jedoch verbessern. Zu den Spezialuntersuchungen gehören z.B. die Bestimmung von Akrosinaktivität und akrosomaler Reaktion sowie die Charakterisierung der Chromatinkondensation der Spermien (Henkel et al. 2005). Letztere geht mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in Spermatiden einher, eine Persistenz der Histone bzw. ein gestörtes Histon/Protamin-Verhältnis ist durch Anfärbung der Lysin-reichen Histone mit Anilinblau nachweisbar und deutet auf Spermienreifungsstörungen hin. Zunehmende Bedeutung erlangen Assays, die Informationen zur DNA-Integrität liefern (Zini u. Sigman 2009). Auch verschiedene Apoptose-Marker zeigen Assoziationen mit der Fertilisierungsfähigkeit von Spermien. Aufwändige Tests, die das Bindungsverhalten von Spermien an die Zona pellucida (Hemizone-Assay) oder die Penetration von Hamsteroozyten (HOP-Test) untersuchen, finden seit Einführung der assistierten Fertilisation (In-vitro-Fertilisation mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion) kaum mehr Anwendung. Gleiches gilt für die Untersuchung der Spermien-Zervixmukus-Interaktion in vitro. Die Beobachtung von Zahl, Motilität und Penetrationsverhalten der Spermien im peri-ovulatorischen Zervixmukus in vivo (Postkoitaltest nach Sims-Huhner) stellt dagegen nach wie vor eine in der andrologisch-gynäkologischen Kooperation einfach durchzuführende und hilfreiche Diagnostik dar. Wichtige prognostische Hinweise liefert auch eine diagnostische *Spermienaufbereitung*, z.B. mittels Swim-up oder Glaswollfiltration (Henkel u. Schill 2003). Für die erfolgreiche Durchführung von Maßnahmen der assistierten Reproduktion ist eine Separation der Spermien vom umgebenden Seminalplasma unerlässlich, um Leukozyten und andere den Fertilisierungsprozeß störende Bestandteile des Ejakulats zu entfernen.

Qualitätssicherung

Grundsätzlich werden Doppelbestimmungen gefordert, die Abweichungen zwischen Doppelbestimmungen sollten im 95%-Vertrauensbereich liegen. Darüber hinaus gehören zur *internen Qualitätskontrolle* standardisierte Arbeitsvorschriften, Kontrolle und Korrelation der Einzelergebnisse einer Probe, soweit möglich Wiederholung von Bestimmungen durch verschiedene Personen und Kontrollen der monatlichen Mittelwerte eines Parameters zur Erfassung systematischer Fehler. Für die *externe Qualitätskontrolle* der Basisparameter Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie wurde 2002 von der Deutschen Gesellschaft für Andrologie ein Programm mit zweimal jährlich stattfindenden Ringversuchen gestartet (QuaDeGA; www.dgandrologie.de; www.quadega.de). Mit Inkrafttreten eines speziellen Teils zur Ejakulatuntersuchung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen („RiLiBÄK“; Bundesärztekammer 2011) zum 1. Januar 2011 ist die Durchführung einer adäquaten Qualitätskontrolle Pflicht.

Diagnostischer und prognostischer Stellenwert des SpermioGRAMMS

Die wesentlichen Ejakulatparameter Spermienzahl (Konzentration, Gesamtzahl), Motilität (Anteil progressiv motiler Spermatozoen) und Morphologie der Spermien

(Anteil normal geformter Spermien) erlauben eine Orientierung, jedoch keine definitive Charakterisierung der Fertilität eines Mannes oder Diagnosestellung im eigentlichen Sinne. Begriffe wie Asthenozoospermie, Oligozoospermie oder Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) haben lediglich deskriptiven Charakter als Laborbefunde, wenngleich sie immer wieder als „Diagnosen“ verwendet werden (s. Tab. 4).

Tab. 4 Beschreibung von Ejakulatbefunden (WHO 2010)*

Normozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration), Prozentsatz progressiv motiler und morphologisch normaler Spermien \geq unterer Grenzwert
Oligozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration) Spermien unter Referenzgrenze
Asthenozoospermie	Prozentsatz progressiv motiler Spermien unter Referenzgrenze
Teratozoospermie	Prozentsatz morphologisch normaler Spermien unter Referenzgrenze
	Kombinationen der zuvor genannten Störungen, z.B. Oligoasthenoteratozoospermie („OAT“)
Kryptozoospermie	keine Spermien im Nativpräparat, jedoch im Zentrifugat
Azoospermie	keine Spermien im Ejakulat (Angabe der Methode und deren unterer Nachweisgrenze)
Aspermie	kein Ejakulat (keine oder retrograde Ejakulation)

* untere Grenzwerte s. Tab. 3. Weitere deskriptive Terminologie: Leukozytospemie/Pyospermie; Haemospermie; Nekrozoospermie (sehr unpräzise als „wenige vitale, hoher Anteil immotiler Spermien“ definiert); Parvispermie/Hypospermie (vermindertes Ejakulatvolumen) nicht mehr aufgeführt

Der Nachweis intakter motiler Spermien mit normaler Morphologie im Ejakulat schließt eine absolute Zeugungsunfähigkeit aus, das Fertilisierungspotenzial sinkt jedoch dramatisch bei weniger als 10^6 motilen, normomorphen Spermien pro Ejakulat und ist nahezu aufgehoben, wenn dieser Wert 30.000 unterschreitet. Andererseits bereitet die Interpretation der Untersuchungsergebnisse häufig Schwierigkeiten, weil einerseits Männer mit normalem Spermioogramm nicht in der Lage waren, eine Konzeption zu erreichen und andererseits pathologisch eingestufte Proben sich als fertil erwiesen. In verschiedenen Kohortenstudien wurden für die Parameter des Basis-Spermiogramms Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen fertilen und sub- bzw. infertilen Männern beschrieben, die niedriger als die früher verwendeten WHO-Referenzwerte liegen (s. Tab. 3; Ombelet et al. 1997; Guzick et al. 2001). Bei der Betrachtung einzelner Parameter kommt der Differenzierung der Spermienmorphologie nach den sog. strikten Kriterien der größte prognostische Stellenwert zu. Eine exakte Prognose zum Eintritt einer Schwangerschaft ist anhand des Basis-Spermiogramms jedoch nicht möglich, man kann hier lediglich mit Wahrscheinlichkeiten arbeiten (s. Tab. 1).

Für eine Revision der WHO-Referenzwerte wurden inzwischen Daten von über 4.500 Männern aus 14 Ländern (4 Kontinenten) analysiert (Cooper et al. 2010). Als Referenz-Population dienten Väter, bei deren Partnerinnen weniger als 12 Monate bis zum Eintritt der Schwangerschaft vergangen waren. Für die Berechnung der unteren Referenzgrenzen der in Tabelle 3 aufgeführten Parameter wurde die 5. Perzentile zugrunde gelegt, obere Referenzgrenzen sind bei der Beurteilung der Ejakulatqualität nicht relevant.



Sowohl bei der diagnostischen Zuordnung von Ejakulatbefunden als auch der Frage nach Therapiemöglichkeiten ist zu berücksichtigen, dass männlichen Fertilitätsstörungen häufig eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt.

1.2.4 Hormondiagnostik

Eine Bestimmung basaler Hormonspiegel im Serum ist bei Fertilitätspatienten nur bei reduzierter Ejakulatqualität erforderlich. Die Ergebnisse erlauben indirekt Rückschlüsse auf die hormonelle Steuerung der Hodenfunktion und der Spermatogenese-Qualität (s. Abb. 1). Die wichtigsten Hormonparameter sind das follikelstimulierende Hormon (FSH), gefolgt von Testosteron und dem luteinisierenden Hormon (LH). Die FSH-Serumkonzentrationen zeigen einerseits in weiten Grenzen eine positive Korrelation mit dem Schädigungsgrad der Spermatogenese, andererseits eine negative Korrelation mit Hodenvolumen und Spermiengesamtzahl im Ejakulat (von Eckardstein et al. 1999). Umgekehrte Verhältnisse gelten für Inhibin B als Sekretionsprodukt der Sertoli-Zellen. Bei Androgenmangel-Symptomen bzw. Zeichen eines Hypogonadismus, erektiler Dysfunktion oder Gynäkomastie ist ein erweiterter Status, ggf. einschließlich hormoneller Stimulationstests sinnvoll (s. Kap. II.11). Zum erweiterten Hormonstatus gehören Prolaktin, Östradiol und das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), letzteres für die Berechnung des freien Testosterons aus Gesamttestosteron und SHBG.

1.2.5 Hodenbiopsie

Als invasive Untersuchungsmethode liefert die Hodenbiopsie detaillierte Informationen über den Zustand des Hodengewebes, die bis heute nicht durch andere Elemente der andrologischen Diagnostik einschließlich moderner bildgebender Verfahren zu erhalten sind (Köhn et al. 2005). Das Spektrum der Indikationen hat sich allerdings mit Einführung der assistierten Fertilisation mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) erheblich gewandelt. Hodenbiopsien werden heute vor allem bei Azoospermie mit dem Ziel einer testikulären Spermienextraktion (TESE) durchgeführt. Sie sollten somit nicht mehr nur aus diagnostischen Gründen, sondern immer auch unter therapeutischen Gesichtspunkten mit der Möglichkeit der Kryokonservierung testikulärer Spermien erfolgen. Die Indikationen umfassen:

- nicht-obstruktive Azoospermie
- obstruktive Azoospermie, operativ nicht therapierbar
- Kryptozoospermie mit nicht ausreichender Zahl vitaler Spermien für eine ICSI
- nicht therapierbare Nekrozoospermie
- therapierefraktäre Ejakulations- oder Orgasmusstörungen
- diagnostische Abklärung verdächtiger Läsionen im Hoden
- kontralateraler Hodentumor und Kryptorchismus im Erwachsenenalter (Ausschluss eines Carcinoma-in-situ, CIS)
- unklare Abnahme der Ejakulatqualität (z.B. testikuläre Entzündungsreaktion).

Bei 40–60% der Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie, d.h. einem primär testikulären Schaden und zumeist erhöhtem Serum-FSH, lassen sich fokal Samen-

kanälchen mit erhaltener Spermatogeneseaktivität und damit reife elongierte Spermatozoen bzw. Spermien für eine ICSI-Behandlung finden. Im Einzelfall ist es jedoch schwierig, das Vorhandensein von Spermien im Hoden vorherzusagen, Parameter wie Hodenvolumen, FSH und Inhibin B erlauben keine definitive Prognose (Steger et al. 2010).

Die Durchführung einer Hodenbiopsie muss heute grundsätzlich mit der Möglichkeit einer Kryokonservierung von Hodengewebe oder extrahierter Spermien für spätere Maßnahmen der assistierten Fertilisation verbunden sein.

Hodenbiopsien können in Lokal-, Regional- oder Allgemeinaesthesia über eine begrenzte Inzision von Skrotalhaut und äußeren Hodenhüllen („Knopflochbiopsie“) oder als explorativer Eingriff mit vollständiger Freilegung von Hoden und Nebenhoden durchgeführt werden. Für die histologische Beurteilung benötigt man eine etwa reiskorngroße Gewebeprobe (3–4 mm; ca. 30 Tubulusanschnitte). Unter Vermeidung von Quetschartefakten muss die Biopsie unmittelbar nach der Entnahme in ein geeignetes Fixiermedium gebracht werden (z.B. Bouin'sche Lösung, nicht übliche Formalinlösung!). Zur Erfassung seitendifferenzierender Befunde sollten grundsätzlich beide Hoden biopsiert werden; für eine erfolgreiche TESE ist jeweils die Entnahme mehrerer Gewebeproben an verschiedenen Stellen, ggf. auch eine mikroskopisch gestützte Dissektion zu empfehlen (Pantke et al. 2008). Sowohl im Hinblick auf die Histopathologie als auch auf die Ergebnisse der Spermienisolierung sind offene Biopsien der perkutanen Aspiration durch blinde Punktion des Hodens überlegen. Seltene, aber schwerste Komplikation des Eingriffs ist eine partielle oder vollständige Hodenatrophie infolge einer Verletzung der unter der Tunica albuginea verlaufenden Endarterien. Häufig zu beobachtende sonographische Veränderungen im Hodenparenchym, die auf Hämatome und postoperative Entzündungsreaktionen schließen lassen, bilden sich dagegen innerhalb von 6 Monaten zurück. Dies gilt ebenso für eine mögliche Beeinträchtigung der Spermatogenese, sodass eine erneute TESE nicht vor Ablauf eines halben Jahres erfolgen sollte. Postoperativ kann es zu einem vorübergehenden oder bleibenden Testosteronmangel kommen.

Die histologische Beurteilung von Hodenbiopsien infertiler Männer konzentriert sich auf das tubuläre Kompartiment und die Spermatogenese (Bergmann 2006; McLachlan et al. 2007). Neben der Entfaltung der Tubuli seminiferi und möglichen Veränderungen der Lamina propria wird der Zustand des Keimepithels analysiert. Tubuli mit regelrechter Spermatogenese werden von solchen mit quantitativ eingeschränkter Spermatogenese bis hin zur Desorganisation des Keimepithels mit Abschlüpfung zahlreicher unreifer Keimzellen, Arrest der Spermatogenese auf verschiedenen Stufen, vollständigem Verlust der Keimzellen (Sertoli-cell-only-Tubuli) oder vollständiger Sklerosierung unterschieden. Häufig kommen in einer Biopsie Tubuli mit unterschiedlichen Störungen nebeneinander vor („bunte Atrophie“). Für eine semiquantitative Beurteilung der Spermatogenese wurden verschiedene Scores entwickelt. Von großer Bedeutung ist die Erkennung atypischer Keimzellen, die zur Diagnose eines Carcinoma-in-situ führen. Weiterhin sollten wichtige, das Interstitium betreffende Parameter deskriptiv erfasst werden.



Die Hodenhistologie erlaubt eine Differenzierung zwischen Verschluss-Azoospermie mit erhaltener Spermatogenese und testikulär bedingter, nicht-obstruktiver Azoospermie. Auf der Basis der anamnestischen Angaben sowie klinischer und spermatologischer Befunde sollte eine nosologische Zuordnung angestrebt werden, häufig bleibt die Ätiologie eines Testesschadens jedoch ungeklärt.

1.2.6 Humangenetische Diagnostik

Die Prävalenz von Chromosomenanomalien ist bei infertilen Männer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung um den Faktor 10–15 erhöht (Tüttelmann et al. 2008; McLachlan u. O'Bryan 2010). Bei einer Spermienkonzentration von weniger als $5 \times 10^6/\text{ml}$ oder Azoospermie sollte eine humangenetische Diagnostik und Beratung erfolgen. Sie umfasst eine Chromosomenanalyse (Karyotypisierung) zur Erfassung numerischer oder struktureller Aberrationen. Durch eine weitere molekulargenetische Diagnostik können Y-chromosomale Mikrodeletionen („Azoospermiefaktor“, AZF) auf dem langen Arm des Y-Chromosoms erfasst werden. Bei obstruktiver Azoospermie und Verdacht auf eine Fehlanlage der Samenleiter wird eine molekulargenetische Diagnostik des Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR)-Gens notwendig. In ausgewählten Fällen kann eine Analyse von Spermien mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) indiziert sein, da sich nicht alle Chromosomenaberrationen in Spermien auch in den Leukozyten, die normalerweise Gegenstand der zytogenetischen Diagnostik sind, widerspiegeln.

1.3 Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen: Wichtige Krankheitsbilder und Therapieoptionen

1.3.1 Störungen der endokrinen Regulation

Für die regelrechte Entwicklung der männlichen Geschlechtsorgane und deren Funktion ist die Anwesenheit der Androgene bereits intrauterin bis zum Ende der Pubertät obligat. Ein Hormonmangel oder Defekt während dieser Phase führt zu Fehlanlage oder irreversiblen Funktionsverlust. Für den geschlechtsreifen Mann sind die Androgene dann zur Aufrechterhaltung dieser Funktionen notwendig. Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse oder der Testes können zu einem Hypogonadismus mit entsprechenden Androgenmangel-Symptomen führen (s. Abb. 1; s. Kap. II.11). Anlagebedingte Formen des Hypogonadismus kommen als Teil komplexer Syndrome vor, zu den seltenen Ursachen zählen auch inaktivierende Mutationen, z.B. des Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Rezeptors oder der Gonadotropine.

Hypogonadotroper Hypogonadismus

Der hypogonadotrope („sekundäre“) Hypogonadismus ist durch eine Störung auf der Ebene des Hypothalamus (pulsatile Sekretion bzw. Wirkung des GnRH) oder der Adenohypophyse (Sekretion von LH und FSH) bedingt und geht mit einem Testosteron-

mangel aufgrund der fehlenden Stimulation der Leydigzellen sowie einer nicht initiierten bzw. sistierenden Spermatogenese einher (s. Abb. 1).

Der *kongenitale hypogonadotrope Hypogonadismus* tritt isoliert oder in Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens auf (*Kallmann-Syndrom*). Beim Kallmann-Syndrom ist die komplexe Migration GnRH-sezernierender Neurone vom nasalen Riechepithel zum Hypothalamus während der Embryogenese gestört, ebenso die Entwicklung und spätere Funktion der Bulbi und Tractus olfactorii. Es handelt sich um relativ seltene Erkrankungen, die beim männlichen Geschlecht mit einer Prävalenz von ca. 1:10.000 vorkommen. Genetische Defekte lassen sich bei der Hälfte der familiären Fälle und bei ca. 10% der sporadischen Fälle nachweisen (Tüttelmann et al. 2008). Neben dem X-chromosomalen KAL1-Gen mit seinem Produkt Anosmin 1 kann eine Mutation zahlreicher weiterer Gene zu einem angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus führen, zu den wichtigsten zählen die kodierenden autosomalen Gene für FGFR1 (fibroblast growth factor 1), PROK2 (prokinectin 1) und seinen Rezeptor, GPR54 (G protein-coupled receptor 54) sowie den GnRH-Rezeptor. Entsprechend können die Krankheitsbilder X-chromosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt werden, je nach Erbgang besteht eine Wahrscheinlichkeit von bis zu 50% für eine Weitergabe an die nächste Generation.

Die Klinik zeigt eine große Variabilität. In der Regel werden die Patienten zunächst wegen einer ausbleibenden oder nur gering ausgeprägten Pubertätsentwicklung vorgestellt (s. Kap. II.11). Das Hodenvolumen liegt meist unter 5 ml, der Penis ist unterentwickelt, die sekundäre Behaarung (Bartwuchs, Pubesbehaarung, Axillarbehaarung) fehlt oder ist nur ansatzweise vorhanden, das Fettverteilungsmuster ist weiblich. Darüber hinaus bestehen eunuchoiden Körperproportionen, in der Vorgeschichte findet sich nicht selten ein ein- oder beidseitiger Hodenhochstand bzw. Zustand nach Orchidopexie. Das Vollbild umfasst alle klinischen Zeichen eines bereits präpubertär bestehenden Androgenmangels, hierzu kann auch eine Gynäkomastie gehören (s. Kap. II.12). Unbehandelt sind Patienten mit kongenitalem hypogonadotropen Hypogonadismus bzw. Kallmann-Syndrom infertil und entwickeln Spätkomplikationen des Hypogonadismus.

Besteht kein Kinderwunsch, ist eine Testosteronsubstitution ausreichend (s. Kap. II.11). Zur Initiierung der Spermatogenese bei neu diagnostizierten, jungen Patienten bzw. bei aktuellem Kinderwunsch ist dagegen eine Therapie mit GnRH bzw. Gonadotropinen erforderlich (s. Tab. 5). Bei der Mehrzahl der Patienten setzt die Spermatogenese innerhalb von 3 bis 9 Monaten ein, in einigen Fällen ist hierfür jedoch eine Behandlung über mehr als 2 Jahre erforderlich (Warne et al. 2009). Bei erneutem Kinderwunsch, nach zwischenzeitlicher Testosteronsubstitution, ist mit einer rascheren Re-Induktion der Spermatogenese zu rechnen. In der Regel ist eine deutliche Zunahme des Hodenvolumens zu beobachten. Ein Malescensus testis in der Vorgeschichte oder ein geringes Hodenvolumen schließen eine derartige Stimulationsbehandlung nicht aus (Pitteloud et al. 2002). Darüber hinaus wurde über Spontanremissionen nach Absetzen der Hormonersatztherapie berichtet (Raivio et al. 2007).

Tab. 5 Therapie des Hypogonadismus beim erwachsenen Mann mit Kinderwunsch

hypogonadotroper (sekundärer) Hypogonadismus		hypergonadotroper (primärer) Hypogonadismus
hypothalamisch	hypophysär	
GnRH pulsatil (5–20 µg s.c. alle 2 h, mittels Mini-Pumpe)	–	nicht möglich!
hCG oder rLH ¹ (1.000–2.500 IE i.m. oder s.c. 2 x/Woche) in Kombination mit hMG ¹ oder rFSH (150 IE s.c. 3 x/Woche)		
¹ fehlende Zulassung für diese Indikation		

! Vor einer Testosteronsubstitutionstherapie muss nach aktuellem Kinderwunsch gefragt werden.

Hypopituitarismus

Zu den häufigsten Ursachen einer Hypophyseninsuffizienz zählen Tumoren (hormonaktive oder -inaktive Adenome, Metastasen), Traumen, infektiöse oder entzündliche Prozesse, vaskuläre Ursachen sowie die Hämochromatose. Zu berücksichtigen sind auch iatrogene Störungen nach Chemotherapie oder Radiatio, angeborene Defekte kommen dagegen nur selten vor. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Manifestation sowie der beteiligten hypophysären Hormone können klinische Symptome des Hypogonadismus, Unterfunktionen der Schilddrüse und Nebennierenrinde sowie ein Diabetes insipidus auftreten. Bei präpubertären Störungen ist darüber hinaus ein Wachstumshormonmangel zu beachten. Besteht bei hypogonadotropem Hypogonadismus Kinderwunsch, ist die oben beschriebene Hormonersatztherapie mit Gonadotropinen erforderlich (s. Tab. 5).

Hyperprolaktinämie

Die Ursachen einer Hyperprolaktinämie reichen von physischem oder psychischem Stress über Pharmaka, Allgemeinerkrankungen wie z.B. eine chronische Niereninsuffizienz bis zu Prolaktin-produzierenden Hypophysenadenomen (Mikro- bzw. Makroprolaktinome). Nicht-prolaktin-sezernierende Hypophysentumoren sowie raumfordernde Prozesse im Bereich des Hypophysenstiels und des Hypothalamus sind ebenfalls mögliche Ursachen einer Hyperprolaktinämie. Der funktionellen Beeinträchtigung der Reproduktionsorgane beim Mann liegt entweder eine Störung der pulsatilen GnRH-Sekretion mit nachfolgendem Gonadotropinmangel oder eine Verdrängung bzw. Zerstörung der Gonadotropin-produzierenden Zellen der Hypophyse zugrunde. Zu den Symptomen gehören Libidoverlust und andere Zeichen eines Androgenmangels sowie Infertilität, bei einigen Patienten auch Gynäkomastie und Galaktorrhoe (s. Kap. II.12).

Liegt ein Hypophysenadenom vor, ist primär eine Therapie mit einem Dopaminagonisten indiziert. Neben Bromocriptin, das einschleichend in einer Dosierung von 2,5–10 mg täglich gegeben wird, stehen Cabergolin, Quinagolid, Lisurid und Metergolin zur Verfügung (Gillam et al. 2006). Bei guter Wirksamkeit sowohl im Hinblick

auf die Prolaktinsenkung als auch die Symptome des Hypogonadismus wird Cabergolin (0,25–3 mg pro Woche) aufgrund seiner besseren Verträglichkeit Bromocriptin vorgezogen. In Abhängigkeit vom Vorliegen eines Mikro- oder Makroprolaktinoms ist in 75–80% der Fälle eine Heilung zu erwarten. Ebenso wie bei der Stimulationstherapie des hypogonadotropen Hypogonadismus ist bei Patienten mit Kinderwunsch eine Behandlung über 6–12 Monate erforderlich, bis eine Erholung der Spermatogenese eintritt. Besteht aktuell kein Kinderwunsch, ist bei einem auch nach Normalisierung der Prolaktinspiegel persistierenden Androgenmangel ggf. eine Testosteronsubstitution indiziert (s. Kap. II.11).

Bei Fertilitätsstörungen ohne Nachweis einer Hyperprolaktinämie, nicht zuletzt der idiopathischen männlichen Infertilität, ist eine Prolaktin-senkende Medikation wirkungslos und nicht indiziert (s. Tab. 6).

1.3.2 Testikuläre Störungen

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein (s. Tab. 2). In der andrologischen Praxis kommen vor allem Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität vor, zu beachten sind aber auch anlagebedingte Störungen im Sinne eines hypergonadotropen Hypogonadismus.

Klinefelter-Syndrom

Die Krankheit beruht auf einer numerischen Chromosomenanomalie, bei der Mehrzahl der Patienten findet sich ein zusätzliches X-Chromosom (Karyotyp 47,XXY), daneben werden Mosaik (z.B. 47,XXY/46,XY), höhergradige X-chromosomale Aneuploidien oder auch zusätzliche Y-Chromosomen beobachtet. Die Aberrationen sind auf Störungen (Non-Disjunction) in den meiotischen Teilungen während der Keimzellentwicklung der Eltern zurückzuführen, in zwei Drittel der Fälle bei der Mutter, bei einem Drittel väterlicherseits (Lanfranco et al. 2004). Mit einer Prävalenz von ca. 1:500 stellt das Klinefelter-Syndrom die häufigste Form des Hypogonadismus beim Mann dar. In der Kinderwunsch-Sprechstunde, d.h. bei infertilen Männern, beträgt die Häufigkeit etwa 3%, bei Patienten mit einer Azoospermie bis 14% (Tüttelmann et al. 2008).

Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste genetische Ursache der männlichen Infertilität.

Präpubertär sind die klinischen Befunde meist diskret, sodass die Diagnose nur selten in diesem Zeitraum gestellt wird. Zu den assoziierten Störungen zählt bei einem Teil der Patienten ein Malescensus testis, im Erwachsenenalter sind das geringe Hodenvolumen (1–3 ml; feste Konsistenz), Symptome des Androgenmangels und Infertilität wegweisend. Hinzu können Hochwuchs bei überproportionaler Beinlänge, gynäkoider Habitus und Gynäkomastie kommen, der Phänotyp des Klinefelter-Syndroms variiert jedoch erheblich (s. Kap. II.11, II.12). Bei Verdacht auf Vorliegen eines

Tab. 6 Überblick über Therapieversuche bei idiopathischer männlicher Infertilität (nach Dohle et al. 2005; Tournaye 2006; Kamischke u. Nieschlag 2009)

Präparate	Kommentar	Odds Ratio für Schwangerschaften (Meta-Analysen randomisierter, kontrollierter Studien)	
GnRH	kontroverse Ergebnisse nicht kontrollierter Studien		nicht empfohlen
hCG/hMG	kein Effekt		nicht empfohlen
FSH	Verbesserung der Fertilisierungs- und Schwangerschaftsraten nach assistierter Reproduktion (?) präoperative Therapie bei testikulär bedingter Azoospermie (?)	1,52 (0,95–2,44)	weitere Studien vor allg. Verwendung
Androgene (z.B. Mesterolone, Testosteron- undecanoat)	kein Effekt (Oligozoospermie)	1,07 (0,75–1,53)	nicht empfohlen
Anti-Östrogene (z.B. Tamoxifen, Clomiphenzitrat)	potenziell wirksam; positiver Effekt einer Tamoxifentherapie (Oligozoospermie) präoperative Therapie bei testikulär bedingter Azoospermie (?)	1,95 (1,34–2,81)	in WHO-Empfehlungen enthalten (s. Abb. 3)
Aromatase-Hemmer (z.B. Testolacton)	kein Effekt (Oligozoospermie) präoperative Therapie bei testikulär bedingter Azoospermie (?)		nicht empfohlen
Bromocriptin	kein Effekt	0,70 (0,15–3,24)	nicht empfohlen
Kallikrein	kontroverse Studiendaten		nicht mehr verfügbar
Pentoxifyllin	positiver Effekt bei ausgewählten Patienten; keine ausreichend kontrollierten Studien		weitere Studien erforderlich
Antioxidanzien, Spurenelemente (z.B. Vitamine E, C; Glutathion, Carnitin, Folsäure, Zink, Selen)	positive Effekte bei ausgewählten Patienten, jedoch kontroverse Ergebnisse kontrollierter Studien; adäquate Daten für kombinierte Nahrungsergänzungsmittel fehlen		weitere Evaluation erforderlich, ggf. adjuvante Medikation
Mastzell-Blocker (z.B. Ketotifen, Tranilast)	potenziell wirksam		weitere Evaluation erforderlich
α-Blocker	kein Effekt		nicht empfohlen

Klinefelter-Syndroms erfolgt die Diagnosesicherung mittels Chromosomenanalyse. Im Hormonstatus finden sich deutlich erhöhte Serumspiegel für die Gonadotropine LH und FSH, bei der Mehrzahl der Patienten auch erniedrigte Testosteronkonzentrationen. Im Ejakulat zeigt sich eine Azoospermie, weniger als 8% der Patienten haben eine hochgradige Oligozoospermie.

Das Klinefelter-Syndrom geht mit einer Keimzelldegeneration einher, bereits in der Pubertät fällt eine erhebliche Reduktion der Spermatogonienzahl auf (Wikström et al. 2004). Im Erwachsenenalter weisen die Tubuli seminiferi neben dem Verlust von Keimzellen und Sertoli-Zellen eine Hyalinisierung der Lamina propria auf. Gleichzeitig entwickelt sich im Interstitium eine Hyperplasie der Leydig-Zellen, deren Gesamtzahl jedoch dem geringen Hodenvolumen entsprechend klein bleibt. Andererseits zeigen Studien der letzten Jahre, dass bei 30–70% der Männer mit Klinefelter-Syndrom noch Foci mit einer residualen Spermatogenese im Hodengewebe vorhanden sind, d.h. die Möglichkeit einer TESE (Schiff et al. 2005, Ramasamy et al. 2009). Die Erfolgsaussichten hierfür nehmen wahrscheinlich mit zunehmendem Alter des Patienten ab.

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Die Assoziation zwischen männlicher Infertilität aufgrund einer Azoospermie und einer bereits im Karyogramm detektierbaren Deletion des langen Arms des Y-Chromosoms wurde erstmals von Tiepolo und Zuffardi (1976) beschrieben. Durch molekulargenetische Analysen konnten später Mikrodeletionen des Y-Chromosoms im Bereich Yq11 identifiziert und drei als Azoospermiefaktoren bezeichnete Loci unterschieden werden (AZFa, AZFb, AZFc). Die AZF-Deletionen entstehen durch homologe Rekombination zwischen repetitiven Sequenzen (Palindromen), die zum Verlust der dazwischen liegenden Region führt (Noordam u. Repping 2006).

Die Prävalenz der AZF-Deletionen hängt maßgeblich von der ethnischen Herkunft des Patienten ab und beträgt bei Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie 8–12% (in deutschen Erhebungen 1,6%), unter infertilen Männern insgesamt bis 1% (Simoni et al. 2008). AZF-Deletionen führen in der Regel zu einer Azoospermie oder hochgradigen Oligozoospermie (Spermienkonzentration < 1 Mill./ml). Deletionen mit Verlust der AZFa- und/oder AZFb-Region (25–30% der Fälle) führen durchweg zu einer Azoospermie, histologisch findet sich ein Sertoli-Cell-Only (SCO)-Syndrom bzw. Arrest der Spermatogenese. Der Phänotyp bei AZFc-Deletionen ist dagegen sehr heterogen, sowohl in der Hodenhistologie als auch in der Ejakulatanalyse. Bei Patienten mit hochgradiger Oligozoospermie findet sich meist eine sog. bunte Atrophie der Spermatogenese. Die Rate einer erfolgreichen TESE bei azoospermen Patienten mit AZFc-Deletion beträgt ca. 50–65% (Simoni et al. 2008).

Bei AZF-Deletionen ist vor Maßnahmen der assistierten Fertilisation eine genetische Beratung notwendig, da alle Söhne eines betroffenen Patienten mit dessen Y-Chromosom die Deletion und damit die Infertilität erben.

Anorchie

Eine angeborene beidseitige Anorchie kommt bei genetisch männlichen Individuen mit einer Prävalenz von ca. 1:20.000 vor, weder morphologisch noch endokrinologisch lässt sich Hodengewebe nachweisen. Als mögliche Ursachen werden sowohl genetische Faktoren als auch vaskuläre Störungen während der Embryonalentwicklung diskutiert. Die resultierende Infertilität ist nicht therapierbar. Bei der häufiger beobachteten einseitigen Aplasie (ca. 1:5.000) werden reproduktive und endokrine Funktionen zumeist durch den verbliebenen Hoden kompensiert. Sowohl bei uni- als auch bilateraler Anorchie muss differenzialdiagnostisch ein Kryptorchismus ausgeschlossen werden. Abzugrenzen ist darüber hinaus ein erworbener Hodenverlust nach Traumen, Tumoren, Torsionen bzw. operativen Eingriffen.

Maldescensus testis

Ein Maldescensus testis (Hodenhochstand) ist die häufigste angeborene Anomalie des männlichen Urogenitaltraktes. Bei 1–5% der reifen Neugeborenen ist eine Lageanomalie eines oder beider Hoden zu beobachten, bei Frühgeborenen beträgt die Prävalenz bis zu 30%. In den meisten Fällen kommt es allerdings innerhalb des 1. Lebensjahrs noch spontan zum Deszensus, bei unbehandelten erwachsenen Männern beträgt die Häufigkeit eines Hodenhochstandes 0,2–0,5% (Sijstermans et al. 2008). Die Klassifikation erfolgt je nach Ausmaß der Deszensusstörung bzw. Position der Hoden: *Kryptorchismus* bezeichnet die abdominale Lage, d.h. der Hoden ist weder sichtbar noch tastbar. Bei der *Retentio testis inguinalis (Leistenhoden)* liegt der Hoden fixiert im Leistenkanal, während der sog. *Gleithoden* kurzfristig unter Spannung in das Skrotum verlagert werden kann, jedoch sofort in die Ausgangslage oberhalb des Skrotums zurück gleitet. Der *Pendelhoden*, dem nur selten eine pathologische Bedeutung zukommt, befindet sich intraskrotal, kann jedoch durch den Kremasterreflex zeitweilig zum äußeren Leistenring bzw. in den Leistenkanal retrahiert werden. Von der *Retentio testis* ist die *Hodenektopie* abzugrenzen, der außerhalb des physiologischen Deszensusweges liegende Hoden findet sich z.B. perineal, crural oder transcrural. Darüber hinaus kann es sekundär zu einem Hodenhochstand kommen, z.B. nach einer Leistenhernienoperation. Die Behandlung sollte möglichst bis zur Vollendung des 1. Lebensjahres abgeschlossen sein; sie erfolgt sequentiell mit GnRH, bei ausbleibendem Deszensus operativ (Funikulolyse/Orchidopexie) (AWMF-Leitlinie 006/022, 2009).

Ein Maldescensus testis tritt gehäuft bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus sowie Störungen der Testosteronbiosynthese oder -wirkung auf. Die Ätiopathogenese ist im Einzelnen nicht aufgeklärt, wahrscheinlich liegen neben endokrinen und genetischen Störungen weitere Faktoren zugrunde. Infolge einer primären Schädigung des Keimepithels muss mit späteren Einschränkungen der Fertilität gerechnet werden, auch bei einseitigem Maldescensus.



Männer mit Fertilitätsstörungen weisen häufig einen Hodenhochstand in der Vorgeschichte auf (ca. 8–12% der Fälle).

Gegenüber der allgemeinen männlichen Bevölkerung ist das Risiko für die Entwicklung eines Carcinoma-in-situ bzw. maligner Hodentumoren 4 bis 6-fach erhöht, auch nach erfolgreicher Therapie sind ab dem 15. Lebensjahr Selbstuntersuchungen und regelmäßige (jährliche) klinisch-sonographische Verlaufskontrollen der Hoden anzuraten. Darüber hinaus treten vermehrt Hodentorsionen auf.

Testesschäden und Spermatogenese-Störungen unterschiedlicher Ätiologie

Das *Sertoli-cell-only (SCO)-Syndrom* ist histopathologisch durch den Verlust der Keimzellen in den Tubuli seminiferi charakterisiert, wobei das Phänomen sämtliche Samenkanälchen betreffen oder fokal auftreten kann (Bergmann 2006; McLachlan et al. 2007). Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst, letztere treten infolge Spermatogenese-schädigender endogener und exogener Faktoren auf. Patienten mit komplettem SCO-Syndrom sind infertil; auch bei fokalem SCO-Syndrom besteht häufig eine Azoospermie, da die Spermatogenese im übrigen Hodengewebe ebenfalls geschädigt ist.

Der *Spermatogenese-Arrest* ist ebenso wie das SCO-Syndrom ein histopathologisch definiertes Krankheitsbild (Bergmann 2006). Der Stillstand der Spermatogenese kann auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden auftreten, sowohl in homogenen als heterogenen Verteilungsmustern. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z.B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms) oder erworben (z.B. gonadotoxische Faktoren). Bei komplettem Spermatogenese-Arrest besteht eine Azoospermie.

Bei einigen Patienten zeigen die Spermien in der zytomorphologischen Ejakulatanaalyse systematische Defekte, d.h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf (Haidl u. Schuppe 2006). Zu den *morphologischen Defektsyndromen* zählt die Globozoospermie, bei der aufgrund einer fehlenden Ausbildung des Akrosoms der Spermien eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich ist. Vitale, aber vollständig immotile Spermien werden beim 9 + 0-Syndrom beobachtet; elektronenmikroskopisch lässt sich hier ein Fehlen des zentralen Mikrotubuli-Paares im Flagellum nachweisen. Das seltene Syndrom der immotilen Zilien, bei dem die Dyneinarme der Mikrotubuli des Flagellums fehlen sowie weitere ultrastrukturelle Flagellumdefekte beobachtet werden, betrifft sowohl Spermien als auch die Zilien der Atemwegsepithelien. Dementsprechend geben betroffene Patienten vermehrt Atemwegsinfektionen an und leiden unter Bronchiektasen. Als Kartagener-Syndrom wird das gleichzeitige Vorliegen eines Situs inversus, von Bronchiektasen sowie immotiler Zilien bezeichnet.

1.3.3 Varikozele

Die Varikozele beschreibt eine pathologische Erweiterung und Verlängerung des Plexus pampiniformis im Skrotum infolge eines Reflux des Blutstroms in der V. testicularis. Aufgrund des hämodynamisch ungünstigeren Gefäßverlaufs bis zur V. renalis tritt sie in über 90% der Fälle linksseitig auf, ein beidseitiger Befund bei 15% der Männer. In der Regel liegt eine idiopathische Varikozele vor, sie kann jedoch auch symptomatisch aufgrund raumfordernder Prozesse im Abflussgebiet der V. testicularis entstehen. Die Pathomechanismen, die zu einer Störung der Hodenfunktion mit ver-

mindertem Volumen, reduzierter Ejakulatqualität und Infertilität führen, sind nicht geklärt. Zu den möglichen Teilfaktoren werden erhöhte Skrotaltemperatur, Perfusionsstörungen sowie endokrine und parakrine Effekte gerechnet (Weidner et al. 2011). Die Prävalenz der idiopathischen Varikozele beträgt in der männlichen Bevölkerung 10–20%, je nach untersuchtem Kollektiv wird bei Männern mit Fertilitätsstörungen über eine Häufigkeit von bis zu 40% berichtet.



In der andrologischen Sprechstunde wird in ca. 15% der Fälle eine Varikozele als primäre Ursache einer eingeschränkten Fertilität diagnostiziert.

Die Varikozele wird klinisch anhand des Palpationsbefundes in Schweregrade eingeteilt:

- **Grad I:** Nur unter Valsalva-Pressmanöver tastbare Varikozele
- **Grad II:** Tastbare, aber nicht sichtbare Varikozele
- **Grad III:** Durch die Skrotalhaut sichtbare Varikozele

Der pathologische Stellenwert der sog. subklinischen Varikozele ist fraglich (weder in Ruhe noch beim Valsalva-Pressversuch tastbar, nur mittels Dopplersonografie oder Thermografie nachweisbar). Zu den klinischen Zeichen der funktionellen Relevanz einer Varikozele gehören neben dem verminderten Volumen auch eine herabgesetzte Konsistenz sowie die tief-intraskrotale, horizontale Lage des betroffenen Hodens.

Bei Heranwachsenden sollte eine Varikozele II. oder III. Grades bei abnehmendem Hodenvolumen und/oder abnehmender Ejakulatqualität behandelt werden (Dohle et al. 2010). Beim Erwachsenen kann die Hodenfunktion bis hin zur Azoospermie beeinträchtigt sein, der Effekt einer Varikozelenbehandlung auf Schwangerschaftsraten wird jedoch kontrovers diskutiert. Die Partnerin sollte eine normale Fertilität oder eine korrigierbare Fertilitätsstörung aufweisen, auch das Alter ist als wesentliche Einflussfaktor zu berücksichtigen (s. Tab. 1). Unter den chirurgischen Behandlungsverfahren wird derzeit die mikrochirurgische Varikozelektomie favorisiert, alternativ ist eine radiologische Embolisation möglich (Weidner et al. 2011).



Eine Behandlung der Varikozele führt in der Mehrzahl der Fälle zu einer Verbesserung der Ejakulatqualität, auch bei einer Kombination mit anderen Testeschäden.

1.3.4 Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Fertilität führen: Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermienfunktionen, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden, die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Fertilitätssprechstunde praktisch nicht vor.



Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes sind bei ca. 8–15% der Patienten wesentliche Ursache einer Fertilitätseinschränkung.

Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Ejakulatqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben, ggf. auch eine verminderte Sekretionsleistung der akzessorischen Drüsen (Rowe et al. 2000; Rusz et al. 2011). In der Praxis ist eine kompartiment-spezifische Differenzialdiagnostik jedoch sehr schwierig, positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“, MAGI). Eine weitere Problematik resultiert aus der unpräzisen Verwendung des Begriffes „Infektion“, da über die erregerbedingten Prozesse hinaus auch post-infektiöse oder nicht erregerbedingte Entzündungsreaktionen zu beachten sind (Haidl et al. 2008).

Mit Blick auf die Exposition von Keimzellen bzw. Spermien gegenüber Erregern oder Erregerbestandteilen sowie den an Entzündungsprozessen beteiligten Zellen und Mediatoren muss insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich bisher nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Co-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkannt (Schuppe et al. 2008).

Jüngere Patienten unter 35 Jahren entwickeln eine Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis am häufigsten infolge einer Urethritis über die intrakanalikuläre Ausbreitung sexuell übertragbarer Infektionen auf (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Mykoplasmen; s. Kap. II.15). Bei älteren Männern über 35–40 Jahren überwiegen ätiologisch Erreger urogenitaler Infektionen (*Escherichia coli* und andere Enterobacteriaceae), wobei subvesikale Obstruktion, anatomische Anomalien und instrumentelle Eingriffe am Urogenitaltrakt die wichtigsten pathogenetischen Faktoren darstellen. Primär den Hoden betreffende Entzündungen werden infolge einer hämatogenen Ausbreitung systemischer, zumeist viraler Infektionen beobachtet („Begleitorchitis“). Bekanntestes Beispiel ist die Mumps-Orchitis, die bei 5–40% der während oder nach der Pubertät Infizierten auftritt; in 10–30% der Fälle befällt sie beide Hoden. 40–70% der Hoden zeigen im Verlauf eine Atrophie. Neben den Virus-assoziierten Formen kommen vorherrschend granulomatöse, chronische Orchitiden im Rahmen einer Tuberkulose, lepromatösen Lepra, Syphilis oder Brucellose vor. Zu den nicht erregerbedingten Prozessen ist unter anderem die Manifestation systemischer Vasculitiden an Gefäßen des Hodens und/oder Nebenhodens zu rechnen. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen unklarer Ätiologie lassen sich nach neueren Studien an multi-lokular entnommenen Gewebeproben von Patienten mit nicht-obstruktiver Azoospermie in bis zu einem Drittel der Fälle nachweisen, häufig auch bilateral (Schuppe et al. 2008).

Die Bedeutung der Prostatitis bzw. Prostatovesikulitis für die männliche Fertilität wird kontrovers diskutiert (Rusz et al. 2011). Die Klassifikation des Krankheitsbildes erfolgt NIH-Empfehlungen entsprechend anhand des Verlaufs sowie des Erreger- und Leukozytennachweises im Prostataexprimat bzw. Urin nach Prostatamassage:

- akute bakterielle Prostatitis
- chronische bakterielle Prostatitis
- chronische Prostatitis/Chronisches Beckenschmerzsyndrom (ohne/mit Nachweis von Leukozyten)
- asymptomatische Prostatitis



Die Erfassung von Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer, asymptomatischer Verläufe erschwert.

Je nach Erreger- und Resistenzbestimmung werden zur Behandlung akuter und chronischer Genitalinfektionen Antibiotika zumeist als Monotherapie eingesetzt (Centers for Disease Control and Prevention 2010; Dohle et al. 2010). Zum Einsatz kommen vor allem Doxycyclin, Fluorochinolone, Makrolide wie Azithromycin, ggf. auch Cotrimoxazol (Sulfametoxazol/Trimethoprim), die Behandlungsdauer beträgt je nach Indikation und Präparat (mit Ausnahme von Azithromycin) 2–4 Wochen. Therapieziele sind die Reduktion bzw. Eradikation pathogener Bakterien im Seminalplasma bzw. Prostatasekret, Normalisierung von Entzündungsparametern sowie eine Verbesserung eingeschränkter Spermaparameter. Die Zahl der zu diesem Thema verfügbaren klinischen Studien ist jedoch begrenzt, trotz effektiver antibiotischer Behandlung zeigte sich nicht notwendigerweise eine verbesserte Konzeptionsrate (Dohle et al. 2010). Zu beachten ist, dass die Einnahme von Antibiotika vorübergehend auch zu einer Verschlechterung der Ejakulatqualität führen kann.



Bei sexuell übertragbaren Infektionen muss eine Mituntersuchung und -behandlung der Partnerin erfolgen.

Wie oben erwähnt können chronische Genitaltraktentzündungen die Ejakulatqualität erheblich beeinträchtigen. Mit Blick auf die möglichen Folgen immunpathologischer Prozesse im Bereich des Nebenhodens und/oder Hodens wird in solchen Fällen trotz der diagnostischen Unzulänglichkeiten eine Kombination von nichtsteroidalen Antiphlogistika und Antibiotika zur Behandlung empfohlen (Haidl 2002). Über positive Effekte einer Behandlung mit Diclofenac und verwandten Pharmaka einschließlich der Cyclooxygenase 2-Inhibitoren wurde berichtet, die Behandlungsdauer betrug 0,5–3 Monate. In ausgewählten Fällen kann die Gabe von Glukokortikosteroiden indiziert sein. Randomisierte und adäquat kontrollierte Studien zur antiphlogistischen Therapie stehen allerdings bisher nicht zur Verfügung, auch die Wirksamkeit von Mastzellblockern und anderen adjuvanten Medikationen ist nicht ausreichend gesichert und wird kontrovers diskutiert (s. Tab. 6).

1.3.5 Immunologische Infertilität

Zu den immunpathologischen Prozessen im männlichen Genitaltrakt gehört die Bildung von Autoantikörpern gegen Spermien, zumeist nach operativen Eingriffen wie Vasektomie und mikrochirurgischer Reanastomosierung oder anderen Traumata,

eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert (Marconi et al. 2009). Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermien-Antikörper (nach WHO bei $\geq 50\%$ Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern zu erwarten) werden von den meisten Autoren als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst, die Prävalenz beträgt 3–10%. In der Ejakulatdiagnostik finden sich Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und -funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration.

Der Einsatz von Glukokortikosteroiden zur Immunsuppression bei Nachweis von Spermatozoen-Antikörpern wurde bereits früh empfohlen, die Ergebnisse der verfügbaren randomisierten Studien sind jedoch kontrovers (Haidl 2002). Mit Blick auf die Nebenwirkungen, vor allem einer mehrmonatigen hochdosierten Glukokortikosteroid-Therapie, wird heute bei signifikanten Befunden zur assistierten Fertilisation mittels ICSI geraten, die Erfolgsaussichten intrauteriner Inseminationen bzw. einer In-vitro-Fertilisation dagegen als deutlich geringer eingestuft (van Weert et al. 2008). Der Stellenwert einer Glukokortikosteroid-Therapie im Vorfeld weiterer ICSI-Zyklen nach Fertilisierungsversagen wird kontrovers beurteilt.

1.3.6 Verschlüsse der ableitenden Samenwege

Verschlüsse der ableitenden Samen können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes), im Nebenhoden, Samenleiter oder Ductus ejaculatorii lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, z.B. nach Vasektomie; postentzündlich) sein.

Eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 1–2% aller infertilen Männer.

Die CBAVD ist häufig mit einer Bläschendrüsagenesie assoziiert und kann Teilmanifestation der zystischen Fibrose sein (Stuhrmann u. Dörk 2000; Tüttelmann et al. 2008). Die zystische Fibrose ist eine autosomal-rezessive Erkrankung, die durch Mutationen im Cystische-Fibrose-Transmembran-Regulator (CFTR)-Gens verursacht ist. Patienten mit dem Vollbild einer zystischen Fibrose weisen in über 95% der Fälle ebenfalls eine Infertilität bedingt durch eine CBAVD auf. Molekulargenetisch lassen sich in 85% der Fälle mit CBAVD Mutationen des CFTR-Gens nachweisen (bei 70% zwei mutierte CFTR-Allele, bei ca. 10% ein mutiertes Allel; häufigste Mutationen F508del, 5T-Allel, R117H). Bei ca. 20% der Patienten mit CBAVD ohne CFTR-Gen-Mutationen bestehen Fehlbildungen der Nieren. Andererseits wurden bei Patienten mit unilateraler Aplasie des Vas deferens (CUAVD) CFTR-Mutationen beschrieben.

Patienten mit einer CBAVD zeigen charakteristische Merkmale einer obstruktiven Azoospermie bei der Ejakulatuntersuchung:

- Azoospermie
- erniedrigter pH-Wert
- erniedrigtes Ejakulatvolumen ($< 1,5$ ml)

- *erniedrigte Marker des Nebenhodens (α -Glukosidase) und der Bläschen-drüsen (Fruktose)*
- *Hormonuntersuchung: normales LH, FSH und Testosteron*

Bei obstruktiver Azoospermie mit intakter Spermatogenese finden sich in Hoden-biopsien in der Regel ausreichend Spermien für eine TESE und anschließende intra-zytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI). Zur operativen Gewinnung von (motilen) Spermien eignet sich in diesen Fällen auch die mikrochirurgische epididymale Sper-mien-Aspiration (MESA) (Pantke et al. 2008).

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

1.3.7 Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Be-reich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erekt-ion oder Orgasmus und Erektion verursacht werden. Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbil-dungen)
- Phimose (s. Kap. II.16)
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)

1.3.8 Samentransportstörungen

Eine partielle bzw. komplette retrograde Ejakulation oder eine Transportaspermie tritt infolge neurologischer Erkrankungen, Diabetes mellitus, Verletzungen bzw. operativer Eingriffe sowie als Nebenwirkung verschiedener Pharmaka auf. In diesen Fällen kann ein medikamentöser Behandlungsversuch mit α -Sympathomimetika oder Anticholinergika sinnvoll sein (Kamischke u. Nieschlag 2002; Haidl 2002). In kleinen, z.T. kontrollierten Studien wurde die Wirksamkeit von Midodrin nach ora-ler Gabe (3 x 5 mg täglich) bzw. einmaliger intravenöser Injektion oder oraler Gabe vor der Ejakulation (10–15 mg) nachgewiesen. Als Kontraindikation ist vor allem eine arterielle Hypertonie zu beachten. Positive Effekte sind auch mit Imipraminhydro-chlorid, einem trizyklischen Antidepressivum mit sympathomimetischer Wirkkom-ponente, erzielt worden. Bei andrologischer Indikation beträgt die Dosis bis zu 3 x 25 mg täglich, in einigen Fällen trat eine antegrade Ejakulation bereits nach eintä-giger Behandlung auf. Eine weitere orale Therapiealternative stellt Brompheniramin dar, das in Deutschland jedoch nicht zugelassen ist. Insgesamt können Ansprecha-ten von über 50% erreicht werden, wobei die oralen Therapieformen die Option des gezielten Geschlechtsverkehrs zum Konzeptionsoptimum der Partnerin beinhalten.

Bei allen Therapieregimen darf aus Sicherheitsgründen kein Alkoholkonsum erfolgen. Schließlich ist zu beachten, dass die aufgeführten Substanzen nicht für die Behandlung von Ejakulationsstörungen zugelassen sind.

1.3.9 Störungen der Androgenwirkung

„Zielorgandefekte“ werden als Ursache von Infertilität und Hypogonadismus selten beobachtet. Neben einer Androgen-Resistenz durch Androgen-Rezeptor-Mutationen (Maximalform: testikuläre Feminisierung) sind Testosteron-Biosynthese oder -Metabolismus betreffende Enzymdefekte sowie Östrogen-Rezeptordefekte zu berücksichtigen (Tüttelmann u. Nieschlag 2009).

1.4 Allgemeine therapeutische Überlegungen und Therapieversuche bei idiopathischer männlicher Infertilität

Grundsätzlich bestehen bei Fertilitätsstörungen des Mannes die folgenden Therapieoptionen (s. Abb. 3):

- Akzeptanz des Spontanverlaufs
- Vermeidung/Elimination relevanter exogener Noxen/Lifestyle-Faktoren
- Behandlung relevanter Allgemeinerkrankungen
- medikamentöse Therapie (kausal; empirisch)
- operative Eingriffe (z.B. mikrochirurgische Varikozelektomie; MESA; TESE; mikrochirurgische Refertilisierung bei Verschlussazoospermie etc.)
- Verfahren der assistierten Reproduktion
- psychotherapeutische Begleitung

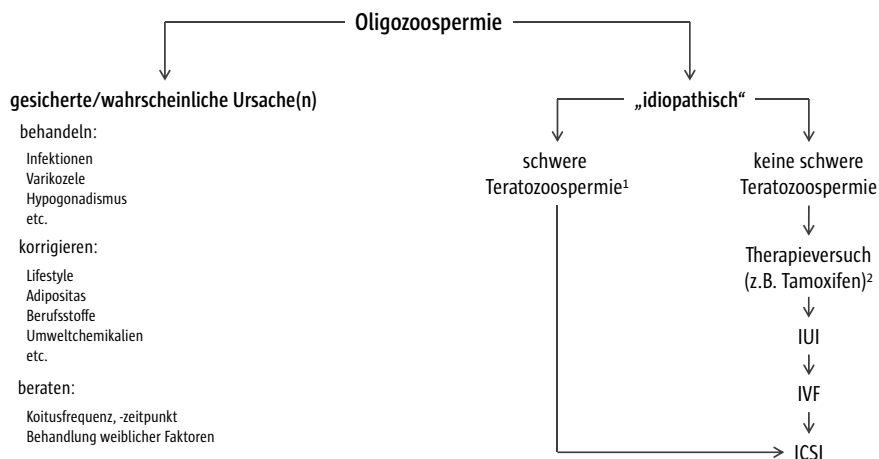


Abb. 3 WHO-Empfehlungen zur Behandlung der Oligozoospermie (modifiziert nach Rowe et al. 2000)

¹ Beurteilung nach sog. strikten Kriterien („Tygerberg-Kriterien“), normal geformte Spermien < 3–4%; ² nach Möglichkeit in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien (s. Tab. 6)

Besondere Aufmerksamkeit gilt in jeder Behandlungssituation die Elimination relevanter exogener Noxen, insbesondere die Korrektur von „Lifestyle“-bezogenen Faktoren wie z.B. Genussgiften oder Pharmaka (s. Tab. 2; s. Kap. II.2). Ebenso muss eine adäquate Behandlung relevanter Allgemeinerkrankungen erfolgen, Übergewicht des Mannes sollte als möglicher negativer Einflussfaktor nicht übersehen werden. Schließlich können lange und frustrane Behandlungsversuche bei unerfülltem Kinderwunsch zu sekundären psychischen Problemen führen, die einer entsprechenden therapeutischen Begleitung des Patienten bzw. des Paares bedürfen.

Medikamentöse Therapieversuche bei idiopathischer Infertilität, der größten Patientengruppe, sind per se als empirisch anzusehen, wenngleich auch hier pathophysiologisch begründete Konzepte für klinische Studien herangezogen wurden. Nach den Kriterien der „Evidence-based Medicine“ ist eine Wirksamkeit für die Mehrzahl der Therapieansätze jedoch nicht ausreichend belegt (s. Tab. 6). Andererseits muss auch bei der Bewertung adäquat kontrollierter Studien berücksichtigt werden, dass negative Ergebnisse aus der erheblichen Inhomogenität der untersuchten Patientenkollektive resultieren können. Im Vergleich zu dem primären Behandlungsziel der Schwangerschaft auf natürlichem Wege findet der mögliche Stellenwert einer Verbesserung der Ejakulatqualität und die damit verbundene Option eines „Downgrading“ reproduktionsmedizinischer Behandlungsmaßnahmen nur geringe Beachtung. Ein weiteres mögliches Behandlungsziel stellt eine Verbesserung der strukturellen und funktionellen Qualität der Spermien einschließlich ihrer DNA-Integrität und damit der Erfolgsaussichten bei intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) dar (Paasch et al. 2007). Schließlich ist die Wirkung der ärztlichen Beratung und Zuwendung als solcher – von Nieschlag (2009) als „Placeboeffekt ärztlicher Zuwendung“ bezeichnet – in diesem Zusammenhang nicht zu unterschätzen (s. Abb. 3).

Infertile Paare wünschen sich nicht-invasive Behandlungsmöglichkeiten und eine Konzeption auf natürlichem Wege, die Erfolge der assistierten Fertilisation, insbesondere mittels ICSI, haben jedoch die medikamentösen Therapieansätze bei männlichen Fertilitätsstörungen und Forschungsbemühungen auf diesem Gebiet in den Hintergrund treten lassen.

1.5 Verfahren der assistierten Reproduktion: Andrologische Aspekte

Sind konservative und ggf. operative Maßnahmen zur Verbesserung der Ejakulatqualität ausgeschöpft, stehen verschiedene Methoden der assistierten Reproduktion (ART) zur Verfügung, um den unerfüllten Kinderwunsch bei männlichen Fertilitätsstörungen zu behandeln. ART zielen zunächst darauf ab, die Rahmenbedingungen einer natürlichen Fertilisation zu verbessern (Tournaye 2006; Devroey et al. 2009; Kleinstein u. Schuppe 2011). Dies gilt z.B. für die intrauterine Insemination (IUI) oder die konventionelle In-vitro-Fertilisation (IVF). Aus andrologischer Sicht ist für die Indikationsstellung zur IUI besonders relevant, wie hoch der Anteil motiler sowie normal geformter Spermatozoen nach Aufbereitung des Ejakulates z.B. mittels swim-up ist (Empfehlung: $\geq 10^6$ progressiv motile Spermatozoen, $\geq 5\%$ Normalformen nach „strict criteria“). Je nach Schweregrad ist auch bei isolierter Teratozoospermie eine begrenzte Anzahl von IUI vertretbar. Meta-Analysen verschiedener Studien zeigen, dass bei moderater männlicher Subfertilität die Chancen auf eine Schwangerschaft nach IUI im Vergleich zu gezieltem Verkehr ca. dreifach höher sind

(Tournaye 2006). Für eine IVF gelten 0,2–2 Mio. motile Spermatozoen nach Aufbereitung als ausreichend, auch hier ist jedoch die Spermienmorphologie zu berücksichtigen. Prospektive Studien zu Cut-off-Werten der relevanten Parameter des Basispermogramm (nativ bzw. nach Aufbereitung), die einen Therapieerfolg bei IUI bzw. IVF wahrscheinlich machen, stehen nicht zur Verfügung. In einigen Studien fand sich bei gering ausgeprägter männlicher Subfertilität kein Unterschied hinsichtlich der Schwangerschaftsraten nach IUI bzw. IVF. Andererseits belegen randomisierte, kontrollierte Studien zu ART bei männlicher Subfertilität einen Vorteil der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) gegenüber der konventionellen IVF, der allerdings bei Einsatz von mindestens $0,8 \times 10^6$ Spermatozoen pro ml zur Insemination der Eizellen nur sehr gering ist. Bei hochgradiger männlicher Subfertilität, bei der nicht mehr mit einer spontanen Fertilisation der Eizellen zu rechnen ist, besteht primär eine Indikation zur ICSI. Insgesamt werden in Deutschland zwei Drittel der IVF- und ICSI-Zyklen wegen männlicher Fertilitätsstörungen durchgeführt, die Rate klinischer Schwangerschaften pro Embryotransfer beträgt ca. 30% (Deutsches IVF-Register [DIR] 2010). Andererseits sind auch nach einer erfolglosen IVF/ICSI-Therapie noch Spontankonzeptionen möglich, nach Osmanagaoglu et al. (2002) in ca. 12% der Fälle.

Im Gegensatz zur IVF erlaubt die ICSI auch eine reproduktionsmedizinische Behandlung bei Azoospermie – sei es infolge obstruktiver Ursachen oder aufgrund einer testikulären Insuffizienz. Nach mikrochirurgischer epididymaler Spermienaspiration (MESA) bzw. testikulärer Spermienextraktion (TESE) können Eizellen ebenso wie mit ejakulierten Spermien befruchtet werden, unreife Keimzellen wie z.B. runde Spermatozoen sind allerdings nicht geeignet. Insbesondere bei der Verwendung testikulärer Spermien ist über die Vitalität hinaus der Reifegrad der Spermien (Motilität) von Bedeutung (Stalf et al. 2005). Nach den Daten des DIR (2010) betrug die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer bei Verwendung testikulärer Spermien insgesamt 26,6%.

Für den Erfolg einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sind auch relevante weibliche Faktoren wie die ovarielle Reserve, weibliche Pathologien (z.B. Endometriose, Adenomyose, Uterus myomatosus) und besonders das Alter der Frau ausschlaggebend und unbedingt zu beachten. Um den komplexen Problemen eines betroffenen Paares gerecht zu werden, ist eine gut koordinierte interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich.

Fertilitätsprävention: Kryokonservierung von Spermien

Die Kryokonservierung von Spermaproben ist eine wichtige präventive Maßnahme („Fertilitätsversicherung“), die bei malignen Erkrankungen im Jugend- und Erwachsenenalter vor operativen Eingriffen, Chemo- oder Strahlentherapie sowie anderen Behandlungsmodalitäten mit potenziell negativen Effekten auf die Fertilität angeboten werden sollte (s. Kap. II.4). Darüber hinaus spielt die Kryokonservierung gewonnener Spermatozoen bzw. Hodengewebeproben eine wichtige Rolle im Rahmen der assistierten Fertilisation (s.o.). Erforderliche Voruntersuchung sind HIV- und Hepatitis-Serologie sowie die mikrobiologische Untersuchung des Ejakulats.

Literatur

- AWMF-Leitlinie Hodenhochstand; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-022L_S2kHodenhochstand_2009-01.pdf
- Barroso G, Valdespin C, Vega E, Kershenovich R, Avila R, Avendano C, Oehninger S (2009) Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertil Steril* 92, 835–848
- Bergmann M (2006) Evaluation of testicular biopsy samples from the clinical perspective. In: Schill WB, Comhaire F, Hargreave TB (eds.) *Andrology for the Clinician*, Springer, Heidelberg, S. 454–461
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG (2007) International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22, 1506–1512
- Bundesärztekammer (2011) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. B 4, Ejakulatuntersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 108, A55–A58
- van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR (2009) Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 32, 279–287
- Centers for Disease Control and Prevention (2010) Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* Vol. 59, No. RR-12
- Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, Haugen TB, Kruger T, Wang C, Mbizvo MT, Vogelsong KM (2010) World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 16, 231–245
- Deutsches IVF-Register (2010) DIR-Jahrbuch 2009. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7, 470–497
- Dohle GR, Colpi GM, Hargreave TB, Papp GK, Jungwirth A, Weidner W, The EAU Working Group on Male Infertility (2005) EAU guidelines on male infertility. *Eur Urol* 48, 703–711
- Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C (2010) EAU guidelines on male infertility (update April 2010). *European Association of Urology*
- Gillam MP, Molitch ME, Lombardi G, Colao A (2006) Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 27, 485–534
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litwak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel DL (2001) Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 345, 1388–1393
- Haidl G (2002) Management strategies for male factor infertility. *Drugs* 62, 1741–1753
- Haidl G, Schuppe H-C (2006) Cytomorphological semen analysis. In: Schill W-B, Comhaire F, Hargreave TB (eds.) *Andrology for the Clinician*, Springer, Heidelberg, S. 555–560
- Haidl G, Allam JP, Schuppe H-C (2008) Chronic epididymitis – impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 40, 92–96
- Henkel RR, Schill WB (2003) Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol* 1, 108
- Henkel R, Maaß G, Bödeker R-H, Scheibelhut C, Stalf T, Mehnert C, Schuppe H-C, Jung A, Schill W-B (2005) Sperm function and assisted reproduction technology. *Reprod Med Biol* 4, 7–30
- Kleinsteijn J, Schuppe HC (2011) Assistierte Fertilisierung. In: Krause W, Weidner W, Diemer T, Sperling H (eds.) *Andrologie – Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane* (4. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Kamischke A, Nieschlag E (2002) Update on medical treatment of ejaculatory disorders. *Int J Androl* 25, 333–344
- Kamischke A, Nieschlag E (2009) Therapieversuche bei idiopathischer Infertilität. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 466–475
- Kliesch S, Zitzmann M, Behre HM (2011) Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47,XXY). *Urologe* 50, 26–32
- Köhn FM, Schuppe HC, Jung A, Schulze W (2005) Bedeutung der Hodenbiopsie in der Andrologie. *J Dtsch Dermatol Ges* 3, 532–557
- Köhn FM, Schuppe HC, Haidl G (2010) Andrologie. *Hautarzt* 61, 787–785
- Krause WKH (2008) *Drugs compromising male sexual health*. Springer, Berlin Heidelberg, New York, Tokyo
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364, 273–283
- Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W (2009) Are antisperm antibodies really associated with proven inflammatory, infectious diseases of the male reproductive tract? *Eur Urol* 56, 708–715

- McLachlan RI, Rajpert-De Meyts EK, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE (2007) Histological evaluation of the human testis – approaches to optimizing the clinical value of the assessment: Mini Review. *Hum Reprod* 22, 2–16
- McLachlan RI, O'Bryan MK (2010) Clinical review: state of the art for genetic testing of infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 1013–1024
- Nachtigall RD (2006) International disparities in access to infertility services *Fertil Steril* 85, 871–875
- Nieschlag E (2009) Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 4–12
- Noordam MJ, Repping S (2006) The human Y chromosome: A masculine chromosome. *Curr Opin Genet Dev* 16, 225–232
- Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H, Gielen J, Pollet H, Maes M, Steeno O, Kruger T (1997) Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 12, 987–993
- Osmanagaoglu K, Collins J, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, Devroey P (2002) Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril* 78, 550–556
- Paasch U, Grunewald S, Glander HJ (2007) DNA-Schäden ejakulierter Spermatozoen: ein prädiktiver Faktor der männlichen Infertilität. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 4, 124–139
- Pantke P, Diemer T, Marconi M, Bergmann M, Steger K, Schuppe H-C, Weidner W (2008) Testicular sperm retrieval in azoospermic men. *Eur Urol Suppl* 7, 703–714
- Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, Vreeburg JT, Weber RF (1999) Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 162, 1618–1620
- Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, Crowley WF Jr. (2002) The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 152–160
- Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, Quinton R, Hayes FJ, Hughes VA, Cole LW, Pearce SH, Lee H, Boepple P, Crowley WF Jr, Pitteloud N (2007) Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 357, 863–873
- Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN (2009) Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 182, 1108–1113
- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA (2000) WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W (2011) Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* [Epub ahead of print]
- Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, Goldstein M, Rosenwaks Z, Schlegel PN (2005) Success of testicular sperm injection and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6263–6267
- Schuppe H-C, Meinhardt A, Allam JP, Bergmann M, Weidner W, Haidl G (2008) Chronic orchitis – a neglected cause of male infertility? *Andrologia* 40, 84–91
- Schuppe H-C, Hellenkemper B, Cooper TG, Haidl G, Ochsendorf FR, Köhn F-M (2010) Ejakulatanalyse nach WHO-Empfehlungen. *Ärztliche Praxis Dermatologie/Allergologie* 1, 32–36
- Simoni M, Tüttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E (2008) Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: The extended Münster experience. *Reprod Biomed Online* 16, 289–303
- Sijsternans K, Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM (2008) The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl* 31, 1–11
- Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA (1997) The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 12, 1582–1588
- Stalf T, Mehnert C, Hajimohammad A, Manolopoulos, Shen Y, Schuppe H-C, Diemer T, Schill W-B, Weidner W, Tinneberg H-R (2005) Influence of motility and vitality on intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular spermatozoa. *Andrologia* 37, 125–130
- Steger K, Cavalcanti MC, Schuppe HC (2010) Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. *Int J Androl* [Epub ahead of print]

- Stuhrmann M, Dörk T (2000) CFTR gene mutations and male infertility. *Andrologia* 32, 71–83
- Tiepolo L, Zuffardi O (1976) Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 34, 119–124
- Tournaye H (2006) Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18, 253–259
- Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S (2008) Genetik der männlichen Infertilität. *Urologe* 47, 1561–1567
- Tüttelmann F, Nieschlag E (2009) Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 90–96
- van Weert JM, Repping S, van der Steeg JW, Steures P, van der Veen F, Mol BW (2008) A prediction model for ongoing pregnancy after in vitro fertilization in couples with male subfertility. *J Reprod Med* 53, 250–256
- Von Eckardstein S, Simoni M, Bergmann M, Weinbauer GF, Gassner P, Schepers AG, Nieschlag E (1999) Serum inhibin B in combination with serum follicle-stimulating hormone (FSH) is a more sensitive marker than serum FSH alone for impaired spermatogenesis in men, but cannot predict the presence of sperm in testicular tissue samples. *J Clin Endocrinol Metab* 7, 2496–2501
- Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM (2009) A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 92, 594–604
- Weidner W, Pilatz A, Rusz A, Altinkilic B (2011) Neues in der Varikozelen-Therapie bei männlicher Infertilität: Eine Momentaufnahme. *Aktuelle Urol* 42, 303–305
- Wikström AM, Raivio T, Hadziselimovic F, Wikström S, Tuuri T, Dunkel L (2004) Klinefelter syndrome in adolescence: onset of puberty is associated with accelerated germ cell depletion. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2263–2270
- World Health Organization (1999) WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. 4. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed., WHO Press, Geneva, Switzerland
- Zini A, Sigman M (2009) Are tests of sperm DNA damage clinically useful? *J Androl* 30, 219–229