

1. Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Etwa zehn Prozent aller Paare mit Kinderwunsch suchen wegen Unfruchtbarkeit einen Arzt auf. Weltweit gibt es nach Schätzung der WHO 60 – 80 Millionen, die unter ungewollter Kinderlosigkeit leiden (Fathalla 1992). Diese Menschen und mit ihnen oft die ganze Großfamilie fühlen sich häufig in ihrer Lebensplanung, in ihrem sozialen Erleben, der Achtung ihrer Mitmenschen, manchmal sogar in der Definition ihres Lebenssinnes eingeschränkt. In den Entwicklungsländern spielen neben diesen Aspekten vor allem materielle Gründe, nämlich die mangelnde Versorgung im Alter durch Nachkommen, eine entscheidende Rolle.

Sterilität ist jedoch nicht nur ein persönliches Problem. In einigen Ländern und Regionen hat sie die Dimension eines Gesundheitsproblems angenommen und sogar Krankheitswert. Die Unfruchtbarkeit stellt ein zunehmendes soziales und gesundheitspolitisches Problem dar, das auch die Gesellschaft und die Finanzierungsträger betrifft (Clade 1996). Erhebungen ergeben, dass die Zahl unfruchtbarer Paare stetig zunimmt (Diedrich et al., 1987; Weidner et al., 1995). Für die zunehmende ungewollte Kinderlosigkeit wird zum einen das steigende Alter der Erstgebärenden verantwortlich gemacht. Zwischen dem Alter der Frau und der Fertilität besteht eine bewiesene signifikante Abhängigkeit (Schwartz et Mayaux, 1982).

Weiterhin soll eine in den letzten Jahrzehnten erfolgte abnehmende Samenqualität Ursache der sich ausbreitenden Sterilität sein. Existenz, Ausmaß, Wertigkeit und Ätiologie sind jedoch immer noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung und werden divers diskutiert. Im Rahmen der Errungenschaften in der Fortpflanzungsmedizin während der letzten Dekaden wurden die Diagnostischen Möglichkeiten zur Abklärung männlicher Fertilitätsursachen weiterentwickelt und einem zunehmend größer werdenden Personenkreis zugänglich gemacht. Auch in der Bevölkerung hat die Akzeptanz einer diagnostischen Abklärung und Behandlung der Kinderlosigkeit stark zugenommen (Steck, 2000). In Folge dessen konnten vermehrt Daten über die Fertilität des Mannes, insbe-

sondere auch über die Zusammensetzung des Ejakulats gesammelt werden. Bei den Analysen zeigten sich neben physiologischen Schwankungen der Spermienparameter im jahreszeitlichen, regionalen und altersassoziierten Verlauf auch Qualitätsveränderungen der Spermien innerhalb der letzten Dekaden. Das Wissen um die Entwicklung und Hintergründe der Sterilität, einschließlich der Schwankungen der Ejakulatparameter kann zur modulierten Entwicklung von Behandlungsverfahren bei ungewollter Kinderlosigkeit, sowie einer wirkungsvolleren Beeinflussung der Ursachen (Umweltschutz, Ernährungsumstellung, etc.) genutzt werden.

1.2 Die Spermatogenese

1.2.1 Anatomische und Physiologische Grundlagen

Zum Männlichen Genitaltrakt gehören der Penis mit der Harnröhre, die beiden Hoden (Testes) und die Adnexorgane, Nebenhoden (Epididymis), Samenleiter (Ductus deferens), Bläschendrüsen (Glandulae vesiculariae), Vorsteherdrüse (Prostata) und die Cowperschendrüsen.

Der Hoden besteht aus zwei unterschiedlichen Zellsystemen:

- Die Leydigzellen im interstitiellen Hodengewebe synthetisieren überwiegend Testosteron.
- In den Tubuli seminiferi, den etwa 500 Hodenkanälchen, die aus Keimepithel und Sertollizellen bestehen, findet die Spermiogenese statt. Das Keimepithel besteht aus den verschiedenen Reifungsstufen der Spermiogenese: A- und B-Spermatogonien, Spermatozyten I und II, sowie frühen und späten Spermatischen.

Die Sertollizellen dienen als Stütz- und Versorgungszellen. Sie besitzen eine hohe Stoffwechsel- und Phagozytoseaktivität, synthetisieren Enzyme, Steroide, Androgen-bindendes-Protein sowie das Peptidhormon Inhibin.

Die Hodenkanälchen sind über 8-12 Ductuli efferens mit dem Nebenhoden verbunden. In dem Nebenhoden, einem gewunden verlaufenden Gang von 3-6 m Länge, findet die Spermatozoenreifung statt. Hier entwickelt sich die Fähigkeit zur progressiven Motilität und Befruchtungsfähigkeit. Am Ende des Epididymis werden die reifen Spermien gespeichert. Bei der Ejakulation werden sie von hier weitertransportiert, andernfalls werden sie resorbiert. Der Spermiogenesezyklus dauert 74 Tage. Die Reifung in den Nebenhoden 7-14 Tage.

Bei der Ejakulation wird aus den Glandulae vesiculariae ein alkalisches Sekret abgesondert, welches etwa 60 % des Ejakulatvolumens ausmacht. Dieses enthält u. a. Fruktose, Prostaglandine, Trysin-Inhibitoren und Lactoferrin. Die Sekretion ist androgenabhängig.

Ein weiterer Anteil des Ejakulatvolumens (etwa 30 %) wird durch die Prostata sezerniert. Dieses saure Sekret enthält u. a. saure Phosphatasen, Spermin, Proteasen und andere Enzyme.

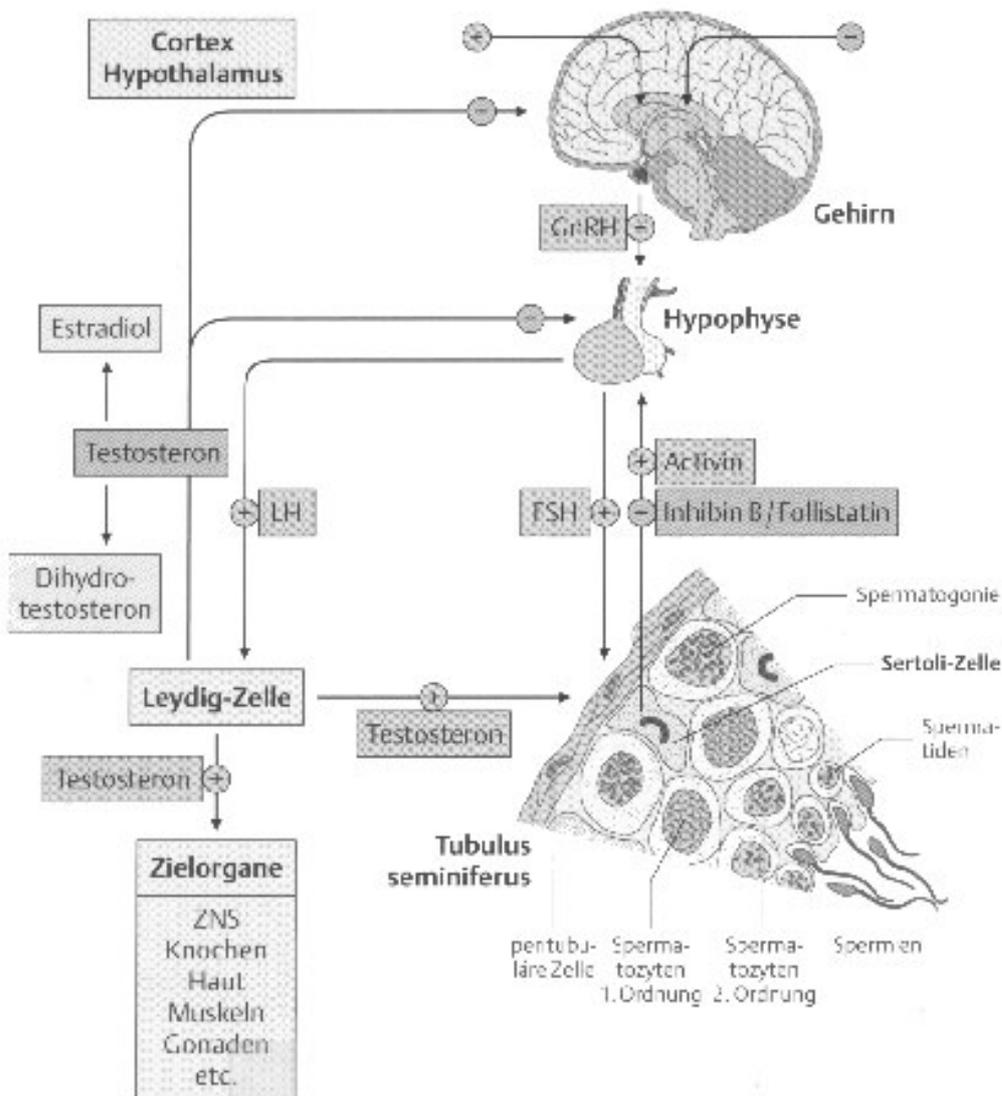
Durch die Sekrete der akzessorischen Geschlechtsdrüsen wird die Vitalität und Langzeitmotilität der Spermien, sowie die Verflüssigung des Seminalplasmas nach der Ejakulation beeinflusst.

1.2.2 Endokrine Regulation der männlichen Reproduktionsorgane

Die Regulation der Testikularfunktion erfolgt über einen negativen Rückkopplungsmechanismus. In diesen sind Kortex – Hypothalamus - Hypophysenvorderlappen und Gonaden eingebunden. Die Steuerung des Hypothalamus ist noch nicht genau erforscht. Durch den Hypothalamus wird pulsatil (ca. alle 2 Stunden) Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) freigesetzt. Durch dieses wird die Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH) und follikelstimulierendem Hormon (FSH) aus dem Hypophysenvorderlappen gesteuert.

LH wiederum beeinflusst die Androgenproduktion in den Leydigzellen. Die Spermio-genese in den Sertollizellen wird durch FSH reguliert. Androgen stimuliert, neben anderen Aufgaben, die Spermio-genese, die Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen sowie die Ausbildung der männlichen Geschlechtsmerkmale. Testosteron wird mit Hilfe von Aromatasen zu Östrogen abgebaut. Dieses übt zusammen mit Testosteron und seinem aktiven Hormonmetabolit Dihydrotestosteron einen negativen Rückkoppelungsmechanismus auf die GnRH- und LH-Sekretion im Hypothalamus-Hypophysenbereich aus. Die FSH-Sekretion wird durch Inhibin, welches durch die Sertollizellen ausgeschüttet wird, gehemmt.

Abbildung 1: Hypothalamus-hypophysär-testikulärer Regelkreis (Aus: Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie; Band I; Keck, Neule, Behre, Meinert)



1.2.3 Das physiologische Ejakulat

1.2.3.1 Bestandteile

Das Ejakulat besteht aus Spermatozoen und Samenplasma. Das Samenplasma wird durch die Sekrete der verschiedenen akzessorischen Drüsen gebildet. Der Anteil der Spermatozoen am Gesamtvolumen beträgt circa 1 %.

Um Ejakulat „guter Qualität“ mit einem hohen Potential zur Fertilität handelt es sich, wenn folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Pro Milliliter Ejakulat liegen über 20 Millionen Spermien vor.
- Mindestens die Hälfte aller Samenzellen ist beweglich. Von den mobilen Spermatozoen sollten wiederum 50 % schnell progressiv beweglich sein, d. h. sie sollten sich zügig und zielgerichtet bewegen.
- Die Samenzellen bestehen aus vier Teilen: Erstens einem regelmäßigen ovalem Kopfteil, in dem sich das Erbgut befindet. Zweitens einer gut abgrenzbaren, aufsitzenden Kappe (dem Akrosom), welches für die Penetrationsfähigkeit in die Eizelle wichtig ist. Drittens dem Mittelstück und viertens einem intakten Schwanz für die Bewegungsfähigkeit. Mindestens 20% der Spermatozoen sollten eine physiologische Morphologie aufweisen.

Die Normwerte des menschlichen Ejakulats sind laut des WHO-Laborhandbuches von 1999 in der nächsten Tabelle zu finden.

Tabelle 1: Normalwerte der menschlichen Ejakulatparameter nach WHO-Kriterien 1999¹

Volumen	≥ 2,0 ml
pH	≥ 7,2
Spermienkonzentration	≥ 20 Mio. Spermatozoen/ml
Motilität	≥ 50% Spermatozoen mit Vorwärtsbeweglichkeit (Kategorie a und b ¹) oder ≥25% Spermatozoen mit schneller progressiver Motilität (Kategorie a ¹)
Morphologie	≥ 30% normal geformte Spermien (nach altem Handbuch WHO!)
Vitalität	≥ 50% vitale Spermatozoen
Leukozyten	< 1 Mio./ml

1.2.3.2 Das Spermogramm und seine Aussagefähigkeit über die Fertilität

Die Ejakulatparameter lassen sich mittels einer Laboranalyse untersuchen. Das Spermogramm gehört zur Routine-Diagnostik bei der Abklärung der Sterilität. Um den Untersuchungsgang zu standardisieren und die Ergebnisse verschiedener Labore vergleichbar zu machen, sollte die Untersuchung immer nach den Richtlinien der WHO zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion von 1999 (WHO 1999) durchgeführt werden. Nach diesen Richtlinien wurden auch die Ejakulatanalysen erstellt, die der Statistik der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen. Die genaue Durchführung der Ejakulatuntersuchung ist im Kapitel Methoden beschrieben.

¹ Einteilung der Motilität nach WHO-Kriterien: a: schnell, linear progressiv, großer Raumgewinn; b: langsam, träge linear oder linear, geringer Raumgewinn; c: ortsfest; d: unbeweglich

Durch weitere Testverfahren kann die Funktionsfähigkeit der Spermatozoen genauer geprüft werden, wie durch den Penetrationstest, die Prüfung der Membranstabilität und den Fertilisationstest.

Das Spermogramm nimmt bei der Abklärung der Sterilität eine zentrale Stellung ein. Zum einen dient es zur Abschätzung des natürlichen Fertilitätspotentials, zum anderen der Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, durch Anwendung assistierter reproduktionsmedizinischer Verfahren eine Schwangerschaft herbeiführen zu können. Seine Aussagekraft über die Fruchtbarkeit des Mannes ist jedoch relativ und nur im Falle der völligen Azoospermie (Runnebaum, Rabe, 1994) aussagekräftig. Eine Subfertilität des Mannes kann beispielsweise durch optimale Fertilitätsvoraussetzungen der Partnerin ausgeglichen werden. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit der Spermogrammparameter für den Eintritt einer Schwangerschaft liegt bei ungefähr 23 % (Krause 1993). Letztendlich entscheidet nur der Eintritt einer Schwangerschaft über die tatsächliche Fertilität. Trotzdem behält die klassische Untersuchung des Ejakulats nach wie vor ihre Bedeutung für die Beurteilung der Fruchtbarkeit in der Praxis sowie als Grundlage zur Auswahl weiterer diagnostischer Schritte und sowie der optimalen Therapie bei Infertilität in der Partnerschaft.

1.3 Männliche Sterilität

1.3.1 Definition

Der Begriff Sterilität wird verwendet, wenn es bei einem Paar trotz ungeschütztem, regelmäßigem Geschlechtsverkehr im Laufe zweier Jahre nicht zur Schwangerschaft kommt. Die Sterilität kann in primär (Patientin war zuvor nie schwanger) und in sekundär eingeteilt werden. Unter sekundärer Sterilität versteht man rezidivierende Aborte nach einer oder mehrerer vorausgegangener ausgetragener Schwangerschaften. Infertilität ist die Unfähigkeit eine Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen.

In der Praxis wird häufig schon das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach einem Jahr als Sterilität gewertet.

Bei ca. 35 % aller sterilen Paare geht man von einer Genese der Unfruchtbarkeit auf der männlichen Seite aus. Ungefähr der gleiche Anteil wird durch weibliche Sterilitätsfaktoren verursacht. In 10 % - 20 % sind die Gründe für die Kinderlosigkeit auf beiden Seiten zu finden. Völlig ungeklärt bleibt die Genese in 10 % der Fälle.

1.3.2 Epidemiologie

In Deutschland liegt die Rate von Paaren im reproduktionsfähigen Alter, die unter ungewollter Unfruchtbarkeit leiden, etwa bei 15% (Bruckert 1991; Juul et al. 1999). Dies entspricht etwa 1,5 Millionen Paaren. Da bei der Hälfte aller betroffenen Paare eine Fertilitätsminderung des männlichen Partners vorliegt (alleine, oder in Kombination mit weiblichen Sterilitätsfaktoren), dürften circa 7 % aller Männer im geschlechtsreifen Alter im Laufe ihres Lebens mit Sterilität behaftet sein.

Wie bereits oben erwähnt gibt es nach Schätzung der WHO 60 - 80 Millionen ungewollt kinderlose Paare weltweit (Fathalla 1992).

Dabei zeigen sich deutliche regionale Unterschiede. Die WHO nimmt an, dass die primäre Sterilität im mittleren Osten am niedrigsten sei und in den Ländern

Zentralafrikas am höchsten (Farley, Belsey 1988). Selbst in Europa und innerhalb Deutschlands geht man von starken regionalen Schwankungen aus.

Die Zahlenangaben über Paare, die wegen Unfruchtbarkeit ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, liegen bei 4 – 17 % (Templeton 1992).

1.3.3 Genese

Pathologische Veränderungen der Spermienparameter können durch multiple Ursachen bedingt sein. Die Ätiologie der männlichen Sterilität kann in testikuläre und in extratestikuläre Ursachen eingeteilt werden. In 30 % bleibt die Ursache ideopathisch.

1.3.3.1 Testikuläre Ursachen

Eine primär testikuläre Insuffizienz kann angeborener Genese sein, wie bei einer völligen Anarchie, genetischen Fehlbildungen der Spermatozoen oder Chromosomenanomalien wie dem Klinefelter-Syndrom. Auch ein Maldescendus testis, eine Lageanomalie des Hodens, bei dem es durch Überwärmung zur Schädigung der Spermatozoen kommt, kann zu Sterilität führen. Spermatozoenautoantikörper bewirken ebenfalls eine starke Qualitätsminderung des Ejakulats.

Erworbene Schäden erfolgen durch Traumata, Tumore, Hodentorsion und als Folge von Operationen im Genitalbereich. Ein Spermatogenesedefizit kann postentzündlich (Orchitis), durch exogene Faktoren wie Strahlung, Medikamente, Toxine, Stress, sowie Hitze entstehen. Auch die Varikozele, eine variköse Erweiterung der Venen des Samenstranges, welche mit 2 - 22 % bei der männlichen Bevölkerung diagnostiziert wird, führt zu einer Schädigung der Spermatogenesezellen. Eine Minderdurchblutung des Hodens, wie bei Gefäßveränderungen durch fortgeschrittenem Diabetes mellitus oder Arteriosklerose kann ebenfalls zu Sterilität führen.

Sekundär wird die Testikulärfunktion durch hormonelle Störungen der Hypothalamus-Hypophysenachse beeinträchtigt, wie eine relative Hypophysen-

Vorderlappen-Insuffizienz mit Androgenmangel oder eine Hyperprolaktinämie. Überschüsse an Androgenen, Östrogenen und Glukokortikoiden können, genauso wie Schilddrüsenfunktionsstörungen, zu pathologisch verändertem Ejakulat führen.

1.3.3.2 Extratestikuläre Ursachen

Zu den extratestikulären Ursachen der Unfruchtbarkeit gehören Samentransportstörungen. Diese können durch erektile Dysfunktion, die Unfähigkeit eine ausreichende Erektion des Penis zu erreichen und/oder aufrechtzuerhalten, um einen befriedigenden Geschlechtsverkehr zu vollziehen, verursacht werden. Auch die retrograde Ejakulation zählt zu den Transportstörungen. Die Obstruktionen der ableitenden Samenwege durch Entzündungen, Traumen, Operationen und Tumore kann ebenfalls andrologische Sterilität bedingen.

1.3.4 Pathologische Spermiogrammbefunde

Anhand der WHO-Richtlinien (WHO 1999) lässt sich die andrologische Subfertilität folgendermaßen einteilen:

Tabelle 2: Nomenklatur einiger Ejakulatparameter nach WHO-Kriterien 1999

Oligozoospermie	Spermienkonzentration < 20 Mio. Spermatozoen/ ml
Kryptozoospermie	Spermienkonzentration < 1 Mio. Spermatozoen/ ml
Polyspermie	Spermienkonzentration > 250 Mio. Spermatozoen/ ml
Asthenozoospermie	< 50 % Spermatozoen mit Vorwärtsprogression (Kategorie a und b) oder < 25 % Spermatozoen mit Beweglichkeit der Kategorie a
Teratozoospermie	< 30 % normalgeformte Spermatozoen
OAT-Syndrom:	Oligoasthenoteratospermie; Konzentration, Motilität und Morphologie sind gestört
Azoospermie:	keine Spermatozoen im Sediment nachweisbar
Aspermie:	Kein Ejakulat
Parvispermie:	Volumen des Ejakulats < 2ml
Hyperspermie:	Volumen des Ejakulats > 6ml
Nekrozoospermie:	Nur avitale Spermatozoen
Hämospermie:	Erythrozyten im Ejakulat

Erfahrungsgemäß liegen meist nicht Einzeldefekte, sondern eine Kombination von Störungen der Konzentration, Motilität und Morphologie vor.

Die Oligoasthenoteratospermie wird folgendermaßen eingeteilt:

Tabelle 3: Klassifikation der Oligoasthenoteratospermie (OAT)

	Grad I	Grad II	Grad III
Konzentration (Mio./ ml)	10-20	5-10	< 5
Beweglichkeit WHO a+b (in %)	30-50	20-30	< 20
Normale Morphologie (in %)	10-30	<10	< 10

1.3.5 Beeinflussung der Ejakulatqualität durch exogene Faktoren

1.3.5.1 Umwelt – und Arbeitsplatzbedingte Faktoren

Bewiesen ist eine deutlich dosisabhängige Wirkung von ionisierenden Strahlen auf die Spermatogenese (Rowley et al. 1974). Auch durch Pestizide wird die Qualität der Spermien negativ beeinflusst (Whorton et al. 1977). Bei den Schwermetallen zeigen Studien alleine für Blei eine gesicherte Wirkung (Lae-ranjan et al. 1975). Elektromotorischen Feldern, dem sogenannten Elektrosmog, misst man bisher keine Bedeutung als fruchtbarkeitsmindernden Faktor zu (Hjollund 1999). Lösungsmittel können zu Mutationen in den Spermien führen und dadurch sowohl zu Aborten wie auch Sterilität führen (Johanson 1988; Generoso et al. 1986). Maler, die mit dem Stoff Äthylendibromid arbeiteten, zeigten ebenfalls eine reduzierte Fertilität. Im Vergleich zu ihren Kollegen, die diesen Stoff nicht verwendeten, litten sie signifikant häufiger unter Oligo- und Azoospermien, bzw. schweren Motilitätsstörungen der Spermien (Welch et al. 1988; Ratcliffe et al. 1987). Polychlorierte Biphenyle (PCB) wurden früher in Isolier- und Kühlflüssigkeit, als Imprägniermittel und Schmiermittel verwendet. Zurzeit gelangen sie noch durch mangelhafte Müllbeseitigung in die Umwelt, reichern sich in verschiedenen Organismen an und erreichen so über die Nahrungskette den Menschen. Neben seiner großen Wirkung auf die weibliche Fertilität reduziert PCB im Laborversuch die Spermienmotilität. In vivo kommt es

zur Beeinträchtigung der Spermiovitalität und Befruchtungsfähigkeit (Roediger et al. 1989; Gandy et al. 1990). Bei Männern mit kryptogener Sterilität wurde durchschnittlich eine höhere PCB-Konzentration gemessen als bei Männern mit geklärter Genese (Ensslen et al. 1990; Wagner et al. 1989).

1.3.5.2 Iatrogene Faktoren

Iatrogene Strahlentherapie und Chemotherapie schädigen die Spermatozoen abhängig von Art und Dosis der verwendeten Strahlen und Substanzen. Auch die Erholungszeit ist dementsprechend variabel. Zur Regeneration nach Polychemotherapie sind 2 - 3 Jahre notwendig, nach Radiotherapie bei Hodentumoren etwa 9 - 18 Monate.

1.3.5.3 Ernährungs- und Lebensgewohnheiten

Auch Ernährungsfaktoren, Stress, Nikotin- und Alkoholabusus wird ein Einfluss auf die Spermienqualität zugeschrieben, der jedoch schwer zu evaluieren ist. Einige Arbeiten zeigen bei Rauchern eine leicht reduzierte Spermienzahl und Motilität. Es bleibt jedoch unklar, ob diese Veränderungen direkt durch den Nikotinabusus, oder durch andere Lebensgewohnheiten, die vermutlich häufiger bei Rauchern zu finden sind, verursacht werden (Vogt et al. 1984). Durch die WHO wurde eine umfangreiche Literaturzusammenstellung durchgeführt. Dabei konnte jedoch weder ein positiver, noch negativer Einfluss von Nikotin auf die Spermatogenese nachgewiesen werden.

Übermäßiger Alkoholkonsum hat eine direkte testikulär-toxische Wirkung (Parajarinnen u. Karhunen 1994). Zusätzlich wird die Fertilität sekundär durch alkoholtoxische Leberschädigung und eventuelle Mangel- bzw. Fehlernährung herabgesetzt.

Ein direkter Einfluss von Drogen konnte bisher nicht aufgezeigt werden.

Auch Ernährungsfaktoren, egal ob es sich um Unter-, Mangel-, Fehl- oder Überernährung handelt, konnte bisher keine direkte Einflussnahme auf das androgene Reproduktionssystem zugeschrieben werden. Die nachweisliche Wir-

kung einer Hypercholesterinämie bzw. Hyperlipidämie auf die Gefäße führt jedoch sekundär zu Fertilitätsstörungen durch erektile Dysfunktion.

1.3.5.4 Wärme

Die Wirkung von Wärme auf die Spermienqualität ist gut untersucht und gesichert. Im Tierexperiment zeigte sich ein negativer Einfluss auf die Fertilität (Kandeel u. Swerdloff 1988; Bonde u. Giwercman 1995). Daten über umwelt-, berufsbedingte und experimentelle menschliche Hitzeexposition stützen diese Beobachtung (Mieuseet u. Bujan 1995; Hjollund et al. 1998). Durch exogene Hyperthermie wird die natürliche Thermoregulation der Hoden außer Kraft gesetzt. Durch Temperaturerhöhung kommt es zur Spermiogenesehemmung. Schon die kurzzeitige Temperaturerhöhung durch heiße Bäder, Saunabesuche und enge Unterwäsche soll laut einiger Autoren zu einer negativen Wirkung führen (Schill 1989).

Durch exogene Wärmeunterschiede erklärt man sich zum Teil jahreszeitliche Schwankungen der Spermienqualität, besonders in heißen Ländern (Saint Pol 1989; Levine 1988).

1.3.5.5 Sexuelle Karenzzeit

Auch die Karenzzeit übt einen Einfluss auf die Ejakulatqualität aus (Cooper et al. 1993). Deshalb muss vor der Erstellung eines Spermiogrammes eine sexuelle Karenzzeit von mindestens 48 Stunden eingehalten werden, um zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen.

1.4 Schwankungen der Spermienqualität

Neben einer Qualitätsminderung des Ejakulats durch exogene Faktoren, existieren Schwankungen der Ejakulatparameter, die zum Teil völlig physiologisch und oft rhythmogen sind.

1.4.1 Schwankungen im zeitlichen Verlauf

Es existieren Anhaltspunkte für eine Verschlechterung der menschlichen Samenqualität während der letzten Dekaden (Carlsen et al. 1992, Auger et al. 1995, Irvine et al. 1996). Von einer Dezimierung sowohl der Spermienkonzentrationen als auch der Ejakulatvolumina (Carlsen et al. 1992) wird berichtet. Verminderungen der Motilität, der Morphologie (Auger et al. 1995), der absoluten Spermienzahlen und der absoluten Zahl beweglicher Spermien (Irvine et al. 1996) konnten ebenfalls nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu konnten Fisch et al. 1996 bei ihrer Studie über einen Zeitraum von 25 Jahren keinen Rückgang der Spermienqualität beobachten.

1.4.2 Schwankungen im jahreszeitlichen Verlauf

Analysen der Ejakulatparameter führten zu der Vermutung, dass die einzelnen Parameter im Jahresverlauf erheblichen Schwankungen unterliegen. Die Existenz jahreszeitlicher Rhythmen wurde vermutet und es wurde versucht einen wissenschaftlichen Nachweis zu führen (Hotchkiss 1941, McLeod, Heim 1945, Mortimer et al. 1983, Levine et al. 1988, Saint Pol et al. 1989, Scalue et al. 1997, Centola, Eberly 1999). Obwohl in verschiedenen Arbeiten signifikante Schwankungen einzelner Parameter auftraten, konnte keine allgemeingültige, übereinstimmende These über jahreszeitliche Variationen der menschlichen Spermienproduktion aufgestellt werden.

Die meisten Studien stellten jedoch hohe Spermienkonzentrationen im Frühling und Winter, sowie eher niedrige Werte in den Sommermonaten (Saint Pol et al. 1989) fest.

1.4.3 Altersassoziierte Schwankungen

Das Augenmerk anderer Arbeiten richtet sich auf die Frage nach der Korrelation zwischen Spermienparametern und Alter (Centola und Eberly 1999, Schwartz et al. 1983, Gallardo et al. 1996, Haidl et al. 1996).

Mit zunehmendem Alter werden die Spermienparameter tendenziell niedriger und der prozentuale Anteil von Spermien mit Schwanzdefekten nimmt signifikant zu. Es ist jedoch bewiesen, dass männliche Spermien bis ins hohe Alter zeugungsfähig bleiben und auch die oben beschriebenen Veränderungen der Ejakulatparameter nicht zur Sterilität führen.

Die erniedrigte Fruchtbarkeit bei älteren Männern ist vermutlich auf sinkende Koitusfrequenz, das erhöhte Alter ihrer Partnerinnen und das vermehrte Auftreten von Krankheiten zurückzuführen.

1.4.4 Regionale Schwankungen

Wie eine kürzlich von Jorgensen (Jorgensen et al. 2001) veröffentlichte Studie darlegt variieren die Ejakulatparameter in unterschiedlichen Regionen oft erheblich. Regionale Unterschiede der Samenqualität in verschiedenen Teilen Europas wurden getestet. Dänische Männer wiesen dabei durchschnittlich die niedrigsten Samenkonzentrationen auf, gefolgt von Franzosen und schließlich den Schottischen Männern. Die höchsten Spermienkonzentrationen wurden bei finnischen Männern gemessen. Laut dieser Studie besitzen jedoch die Schottischen Männer den höchsten Anteil motiler Spermatozoen, gefolgt von Männern aus Finnland, Dänemark und Frankreich. Differierende Umweltfaktoren und Lebensstile in den vier Gebieten könnten laut Jorgensen die Unterschiede der Samenqualität verursachen.

1.5 Die häufigsten Verfahren der Assistierte Reproduktion

Seit der Geburt des ersten durch In-vitro-Fertilisation gezeugten Kindes 1978 hat sich die Reproduktionsmedizin stetig weiterentwickelt und optimiert. Für sterile Paare bei denen eine medikamentöse oder operative Therapie keine Behandlungsoption bildet, oder zu keiner Schwangerschaft führt, bietet die Assistierte Reproduktion mittlerweile eine sinnvolle Alternative.

1.5.1 Die Insemination

Bei der Insemination werden zum Ovulationszeitpunkt Spermien in das innere Genitale des weiblichen Partners übertragen. Der Zyklus der Frau wird durch eine hormonelle Behandlung optimiert und gesteuert. Das Ejakulat des Mannes wird labortechnisch aufbereitet, damit eine hohe Konzentration fertiler Spermien in einer kleinen Flüssigkeitsmenge vorhanden ist. Anschließend wird es mittels eines dünnen Katheters in Vagina, Zervix oder Uterus eingebracht.

Die Anwendung dieser Methode ist bei Männern mit leicht reduzierter Samenqualität (Oligoasthenozoospermie I. Grades) indiziert. Die Erfolgsrate liegt bei 15 %.

1.5.2 Die In-vitro-Fertilisation (IVF)

Die In-vitro-Fertilisation (IVF) ist das Verfahren der Wahl bei weiblicher Sterilität, da die Samenqualität des Mannes nicht eingeschränkt sein darf.

Nach hochdosierter Stimulationsbehandlung der Partnerin reifen mehrerer Follikel im Ovar heran. Nach iatrogener Auslösung der Ovulation werden die Eizellen unter Ultraschallkontrolle entweder transvaginal, oder in Ausnahmefällen laparoskopisch durch die Bauchdecke entnommen. Zusammen mit gereinigten und durch die Swim-up-Methode präparierten Samenzellen werden die Eizellen in Nährmedium gegeben und inkubiert. Bei erfolgreicher Befruchtung werden bis zu drei Embryonen 2 -3 Tage später mittels eines dünnen Katheters in die Gebärmutter eingebracht.

Dieses Verfahren wurde erfolgreich zum ersten Mal 1978 in Großbritannien angewandt. Mittlerweile ist es auch in Deutschland etabliert. Pro Jahr werden in Deutschland mehr als 20.000 IVF-Behandlungen in ca. 100 reproduktionsmedizinischen Zentren durchgeführt. Die Erfolgsrate liegt zwischen 20 – 25 %.

1.5.3 Die Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion

Die oben beschriebenen Methoden stellen bei schwerer männlicher Sterilität keine erfolgreiche Behandlungsalternative dar. Als Weiterentwicklung der In-vitro-Fertilisation wurde die Intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI) entwickelt. Seit der Etablierung dieses Verfahrens kann auch Paaren mit androgen bedingter Infertilität eine sinnvolle Therapiemöglichkeit angeboten werden. Die Gewinnung der Eizellen verläuft wie bei der IVF. Die Samenzellen werden entweder durch Masturbation, oder operativ aus dem Nebenhoden (MESA) oder dem Hodengewebe (TESE) gewonnen. Unter dem stereotaktischen Mikroskop wird das Spermatozoon mit einer Glaspipette durch die Zona pellucida in das Cytoplasma der Oozyte injiziert. Bei erfolgreicher Befruchtung wird weiter wie bei der IVF verfahren.

Die ersten erfolgreichen Behandlungen wurden 1992 von der Arbeitsgruppe um den Brüsseler Professor van Steirteghem durchgeführt (Van Steirteghem A.C. et al 1993).

Bereits seit 1994 wird die ICSI-Methode auch in Deutschland angewandt. 1999 wurden in der BRD über 20.000 IVF/ ICSI-Behandlungen durchgeführt. In 95 % der Zyklen konnte ein Embryonentransfer erfolgen. Nach stattgefundenem Embryonentransfer erfolgte bei 22 – 34% eine Schwangerschaft.

An der Frauenklinik des Universitätskrankenhauses Würzburg besteht seit 1985 eine Arbeitsgruppe für In-vitro-Fertilisation. Alle oben beschriebenen Verfahren werden dort im Labor für In-vitro-Fertilisation durchgeführt. Ab dem Jahr 1993 wurde die ICSI-Methode angewandt.

1.6 Fragestellung

Angesichts der hohen Rate an Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch und einer zunehmenden weltweiten Sterilität stellt sich die Frage nach deren Ätiologie.

Ist neben dem erhöhten Alter der Erstgebärenden eine sinkende Samenqualität für diesen Prozess verantwortlich?

Die vorliegende Arbeit soll klären, ob beim Patientenkollektiv des Labors für In-vitro-Fertilisation der Universitätsklinik Würzburg in den Jahren von 1986 - 1999 ein Rückgang der Samenqualität zu beobachten und signifikante Schwankungen der einzelnen Spermienparameter im zeitlichen Verlauf nachzuweisen waren.

Ziel der Arbeit war es weiterhin die Existenz jahreszeitlicher Schwankungen der verschiedenen Ejakulatparameter in diesem Kollektiv zu überprüfen. Altersabhängige Veränderungen der Spermienparameter waren ein weiterer Punkt unserer Untersuchung.

Die Kenntnis physiologischer Schwankungen der Ejakulatparameter im Verlauf der Jahreszeiten und des Lebensalters können in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Interpretation von Spermioogrammen spielen, so dass eine an Jahreszeiten und Lebensalter orientierte Wertung der Ergebnisse eine optimale Planung der weiteren Diagnostik und des auch zeitlich sinnvollen Einsatzes therapeutischer Maßnahmen gewährleisten.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Unserer Studie basiert auf Spermogrammen von Patienten, die zwischen dem 01.01.1986 und dem 31.12.1999 die Universitätsfrauenklinik Würzburg aufgrund Sterilität in ihrer Partnerschaft aufsuchten.

Die Spermogramme wurden als Standarduntersuchung zur Abklärung der Unfruchtbarkeit erstellt. In unsere Datenanalyse schlossen wir die Spermogramme von Probanden ein, bei denen sich eine Subfertilität in der Laboruntersuchung bestätigte sowie solche bei denen sich eine Normospermie herausstellte. Während des Untersuchungszeitraumes wurden 3.953 Ejakulatproben von Patienten im In-vitro-Fertilisation-Labor der Universitätsfrauenklinik Würzburg untersucht und dokumentiert. 80 Einzelproben von Patienten, bei denen entweder überhaupt keine Spermien im Ejakulat auffindbar waren (Azoospermie) oder deren Spermienkonzentrationen unter 1 Mio/ml lagen wurden von unserer Datenanalyse ausgeschlossen, da Ejakulate dieser Art nicht mit größter Genauigkeit manuell ausgewertet werden können.

Manche Patienten wurden im zeitlichen Verlauf mehrfach untersucht, wobei alle Spermogramme, insofern sie keine Ausschlusskriterien beinhalteten, in unsere Analyse aufgenommen wurden.

Das Durchschnittsalter (DA) der Patienten lag bei 34 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 6 Jahren.

2.2 Ejakulatanalysen

Die Ejakulatuntersuchung erfolgte nach den Richtlinien der WHO (WHO, 1993). Es wurden Spermienkonzentration, Volumen, Motilität, Morphologie, Vitalität und Anzahl der Leukozytenkonzentration bestimmt. Alle Patienten wurden um eine Karenzzeit von 3 bis 4 Tagen gebeten.

Jede Samenprobe wurde durch Masturbation in der Ambulanz der Universitätsfrauenklinik in einen sterilen Behälter gewonnen.

Nach einer Verflüssigungszeit von 30 bis 45 Minuten wurde das Samenvolumen mit Hilfe einer Messpipette erfasst.

Die Bestimmung der Spermienkonzentration erfolgte unter einem Phasenkontrast-Mikroskop. Dafür wurden 10 µl unverdünnter Samenflüssigkeit mit Formaldehyd im Verhältnis 1:2 vermischt. Die Zählkammer, ein speziell gefertigter Objektträger (Neubauer- oder Marklerkammer), auf dem kleine, quadratische Flächen zum erleichterten Auszählen eingraviert sind, wurde mit einem Deckgläschen verschlossen und von der Seite her mit der Mischpipette beschickt.

Höhere Spermienkonzentrationen (>60 Mio/ml) wurden zur genaueren Messung in Ham's F-10 Medium (1:5 verdünnt) gegeben. Die Zählkammer wurde für 5 Minuten bei Raumtemperatur belassen, um ein Absinken der Spermien-suspension zu erlauben. Anschließend wurden die Spermien in 5 von 16 Kästchen ausgezählt. Die durchschnittliche Spermienzahl wurde errechnet und in Mio/ml angegeben.

Für die Untersuchung der Motilität wurde ein Tropfen von ca. 10 µl unverdünnter Samenflüssigkeit auf einen Objektträger gegeben und mit einem Deckglas verschlossen. Mindestens 100 Spermatozoen wurden ausgezählt, um den Grad der Beweglichkeit in Prozent kalkulieren zu können.

Um die Spermienmorphologie zu beurteilen wurde ein Minimum von 100 Spermien untersucht und der prozentuelle Anteil an normal geformten Spermien ausgezählt. Die WHO gibt derzeit einen Normwert von 30 % normal geformter Spermatozoen an. Abnorme Formen besitzen beispielsweise zytoplasmatische Anhängsel des Kopfes, Geißeldefekte, Doppelköpfigkeit oder doppelte Geißelanlagen.

Die Ermittlung der Vitalität erfolgte ebenfalls unter dem Phasenkontrastmikroskop. 10 µl unverdünnter Samenflüssigkeit wurden auf einen Objektträger gegeben und mit Eosin bedeckt. Ein Minimum von 100 Spermien wurde jeweils auf ihre Vitalität hin ausgezählt um den prozentualen Anteil zu bestimmen.

Des Weiteren wurde mit Hilfe der Zählkammer die Leukozytenkonzentration, vergleichbar der Bestimmung der Spermienkonzentration, erfasst. Der Leukozytenanteil wurde in Mio/ml Ejakulatvolumen angegeben.

2.3 Patientenerhebungsbogen

Zur Erfassung und schriftlichen Dokumentation wurden die Spermienparameter noch während der Ejakulatuntersuchungen in Erhebungsbögen (siehe Anhang) eingetragen. Die Bögen wiesen über den gesamten Erhebungszeitraum eine ähnliche Form auf. Ab 1986 wurden Namen des Patienten, Konzentration, Volumen und Motilität der jeweiligen Spermioogramme eingetragen. Zusätzlich wurden die Parameter Leukozytenkonzentration, Vitalität und Morphologie ab 1991 bestimmt. Seit dem Jahr 1996 wurde zum Teil das Geburtsdatum der Männer angegeben.

Diese Erhebungsbögen nahmen wir in unveränderter Form zur Grundlage unserer statistischen Arbeit. Die Namen wurden streng anonym gehandelt und in die Datenauswertung nicht mit aufgenommen.

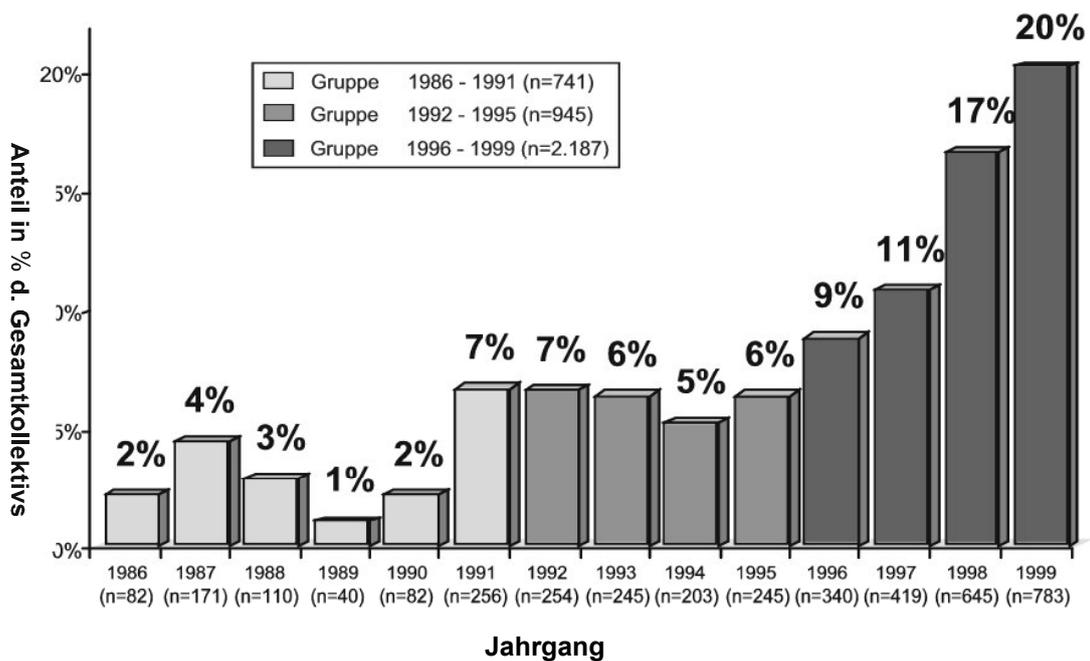
2.4 Datenauswertung und statistische Berechnung

Für die Analyse wurden die Daten von 3.873 Spermioogrammen verwendet. Um eine übersichtlichere statistische Auswertung zu ermöglichen wurden die Daten in Jahresgruppen, Monatsgruppen und Altersgruppen gruppiert.

Die Jahresgruppen bestehen aus den Perioden:

- Gruppe 1986-1991 (n=741)
- Gruppe 1992-1995 (n=945)
- Gruppe 1996-1999 (n=2.187)

Abbildung 2: Überblick über Gesamtkollektiv und Jahresgruppeneinteilung zur Bestimmung der Ejakulatparameterschwankungen im zeitlichen Verlauf



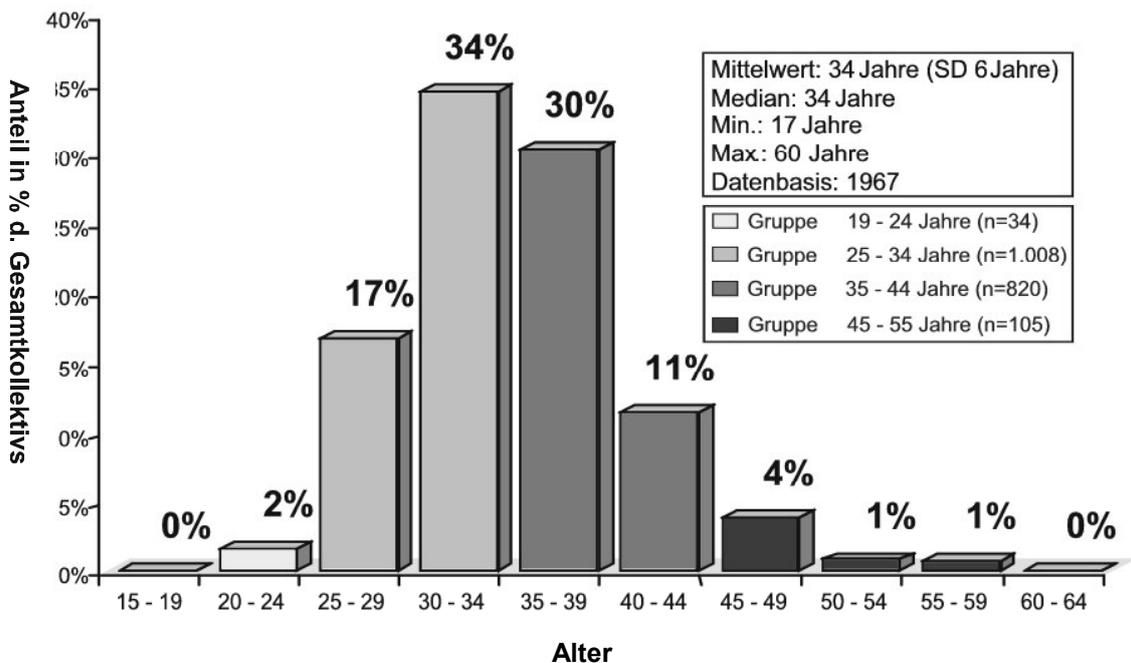
Die Jahreszeiten wurden folgendermaßen festgelegt:

- Gruppe Frühling: März – Mai (n=1.018)
- Gruppe Sommer: Juni – August (n=970)
- Gruppe Herbst: September- November (n=1.137)
- Gruppe Winter: Dezember-Februar (n=748)

Für die altersassoziierte Analyse konnten Daten von 1.967 Patienten verwendet werden. Vier Altersgruppen wurden gebildet:

- Gruppe 19-24 Jahre (n=34),
- Gruppe 25-34 Jahre (n=1.008)
- Gruppe 35-44 Jahre (n=820)
- Gruppe 45-55 Jahre (n=105)

Abbildung 2: Überblick über Altersverteilung und -gruppierung zur Bestimmung der altersassoziierten Ejakulatparameterschwankungen



Die Datenerfassung und -gruppierung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Access 2000. Zur Auswertung wurde das SPSS Statistikprogramm für Windows in der Version 9.0.1 und alternativ die SAS 8 Version verwendet.

Durch graphische Darstellung der Daten wurden diese auf ihre Normalverteilung beurteilt. Die statistische Signifikanz für nicht parametrische Daten wurde unter Nutzung des Mann-Whitney-U-Tests ermittelt. Um Unterschiede der Gruppengrößen auszugleichen wurden der Chi²-Test und der Fisher-Yates-Test

angewendet. Die Korrelation zwischen Alter und Spermienparametern wurde unter Zuhilfenahme des Spearman Korrelationstestes ermittelt. Die Ergebnisse wurden als Median (50th Perzentile) mit der 25th und 75th Perzentile dargestellt. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0.05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Zeitliche Schwankungen der Spermienparameter

3.1.1 Volumen

Während der Jahre 1992 - 1995 kam es zu einem Anstieg des Ejakulatvolumens (Median: 3.3 ml), welches jedoch im Zeitraum 1996 - 1999 wieder auf den Ausgangswert (vom Zeitraum 1986-1991) von 3.0 ml abfiel.

Abbildung 3: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Volumen

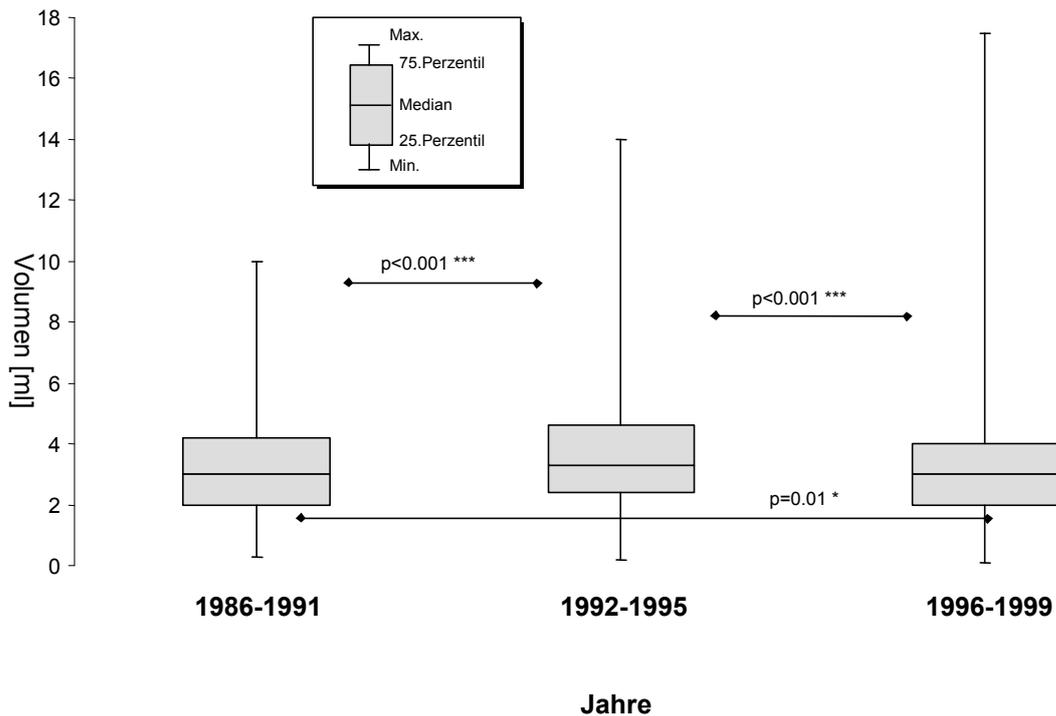


Tabelle 4: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Volumen

Jahrgänge	Volumen [ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	3.3	1.6	0.3	2.0	3.0	4.2	10.0	716
1992-1995	3.6	1.9	0.2	2.4	3.3	4.6	14.0	947
1996-1999	3.2	1.8	0.1	2.0	3.0	4.0	17.5	2185
Gesamt	3.3	1.8	0.1	2.0	3.0	4.2	17.5	3848

3.1.2 Konzentration

Die Spermienkonzentration reduzierte sich statistisch signifikant stetig von 37.0 Mio/ml 1986-1991 auf 22.4 Mio/ml 1996-1999.

Abbildung 4: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Konzentration

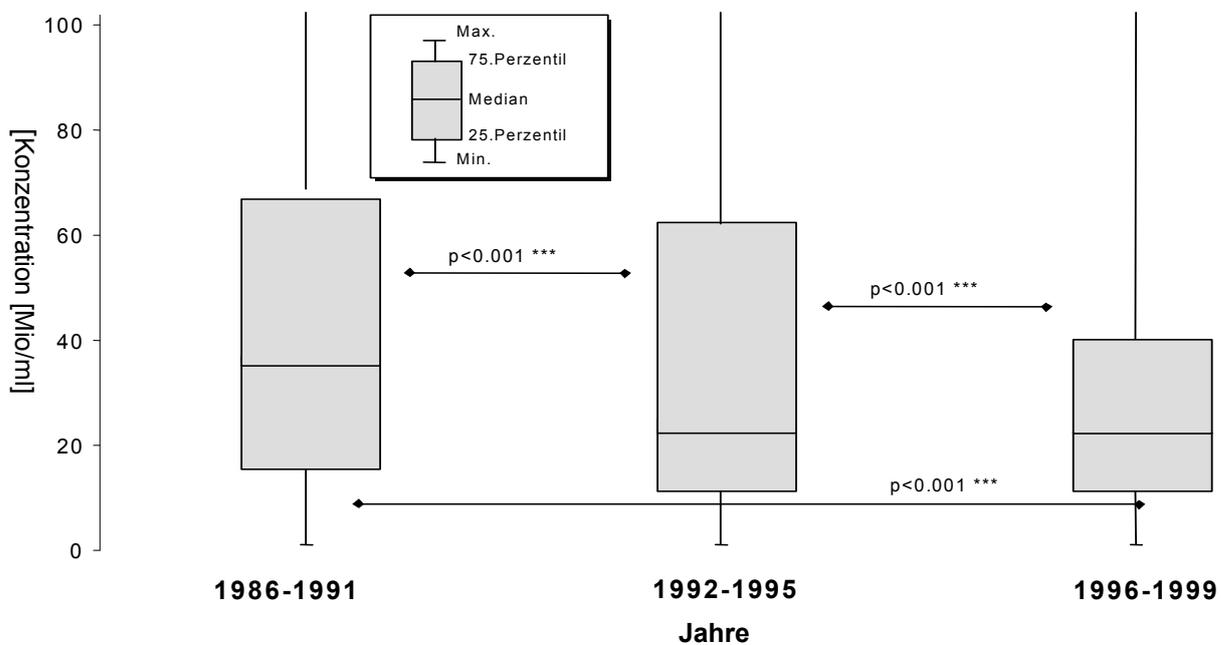


Tabelle 5: : Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Konzentration

Jahrgänge	Konzentration [Mio/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	45.9	37.7	1.1	15.5	37.0	68.8	200.0	741
1992-1995	43.0	43.3	1.0	11.3	25.1	62.3	202.0	945
1996-1999	31.4	30.7	1.0	11.3	22.4	40.5	200.0	2187
Gesamt	37.0	36.1	1.0	12.0	24.8	49.0	202.0	3873

3.1.3 Motilität

Der signifikant niedrigste Anteil motiler Spermien wurde mit 31 % im Zeitraum von 1992 - 1995 gemessen. In den beiden anderen Zeiträumen war er vergleichbar hoch (1986-1991: 42 %; 1996-1999: 41 %).

Abbildung 5: : Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Motilität

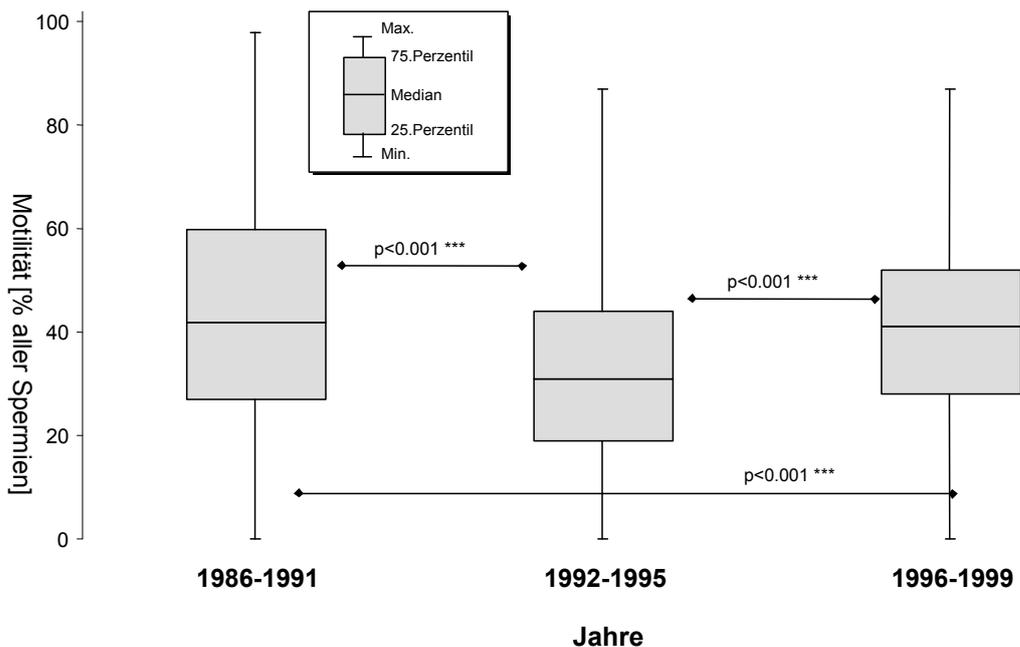


Tabelle 6 : Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Motilität

Jahrgänge	Motilität [% aller Spermien]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	43.4	21.4	0.0	27.0	42.0	59.7	98.0	737
1992-1995	32.2	17.4	0.0	19.0	31.0	44.0	87.0	947
1996-1999	39.2	17.2	0.0	28.0	41.0	52.0	87.0	2186
Gesamt	38.3	18.5	0.0	25.0	39.0	51.0	98.0	3870

3.1.4 Leukozytenkonzentration

Die Leukozytenkonzentration erniedrigte sich signifikant von 3.0 Mio/ ml 1986-1991, über 2.0 Mio/ml 1992-1995 bis zu 1,5 Mio/ ml 1996-1999).

Abbildung 6 : Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Leukozytenkonzentration

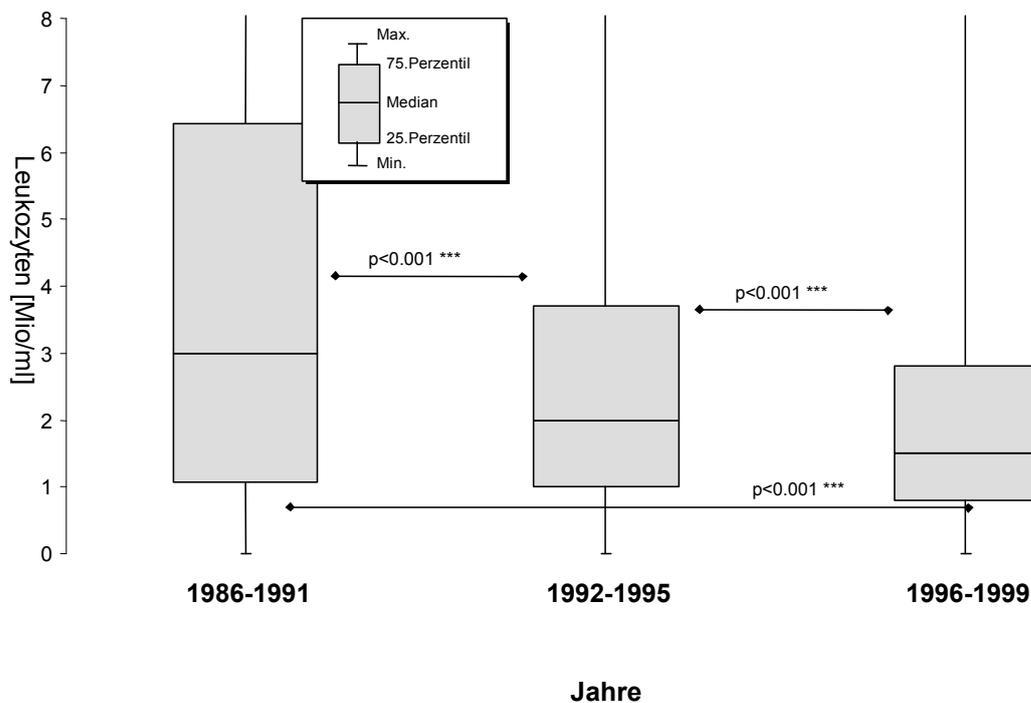


Tabelle 7: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Leukozytenkonzentration

Jahrgänge	Leukozyten [Mio/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	5.1	10.7	0.0	1.1	3.0	6.4	160.0	266
1992-1995	3.5	14.6	0.0	1.0	2.0	3.7	430.0	918
1996-1999	2.3	3.5	0.0	0.8	1.5	2.8	96.2	2179
Gesamt	2.9	8.7	0.0	0.9	1.7	3.1	430.0	3363

3.1.5 Morphologie

Auch die Qualität der Spermienmorphologie reduzierte sich stark. Es kam zu einer statistisch signifikanten Verminderung um 22 %.

Abbildung 7: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Morphologie

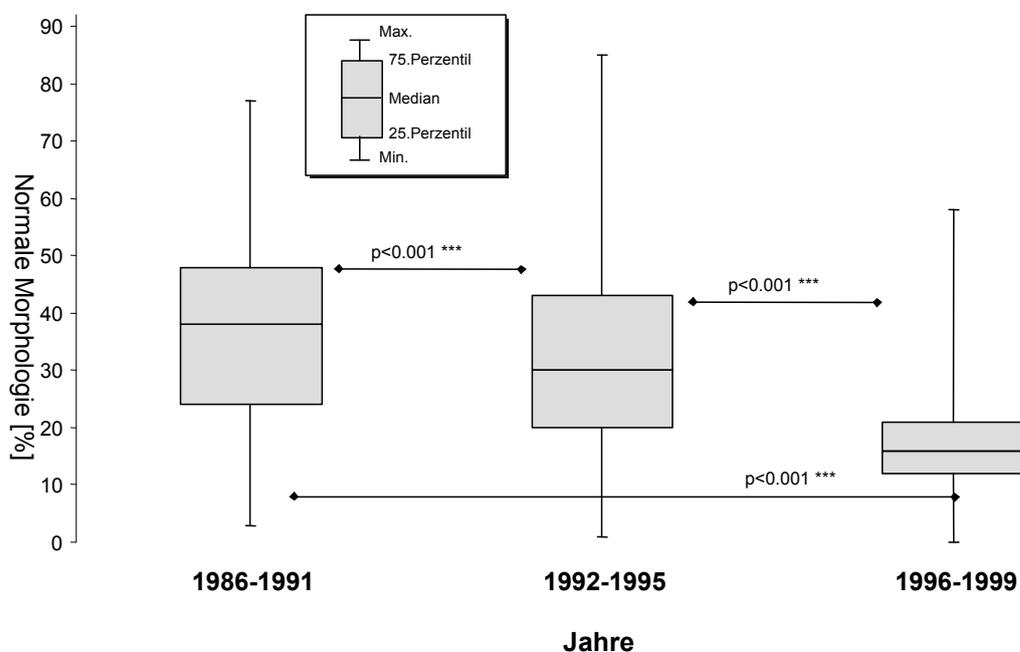


Tabelle 8: : Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Morphologie

Jahrgänge	Morphologie [%]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	36.9	16.1	3.0	24.0	38.0	48.0	77.0	153
1992-1995	32.2	16.3	1.0	20.0	30.0	43.0	85.0	846
1996-1999	17.0	7.6	0.0	12.0	16.0	21.0	58.0	2169
Gesamt	22.0	13.4	0.0	12.0	18.0	28.0	85.0	3168

3.1.6 Vitalität

Im Bereich der Vitalität veränderten sich die Prozentzahlen zwischen 1986-1991 (75 %) und 1992-1995 (74 %) nur geringgradig. 1995-1999 kam es jedoch zu einem statistisch signifikanten Absinken der Vitalität.

Abbildung 8: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Vitalität

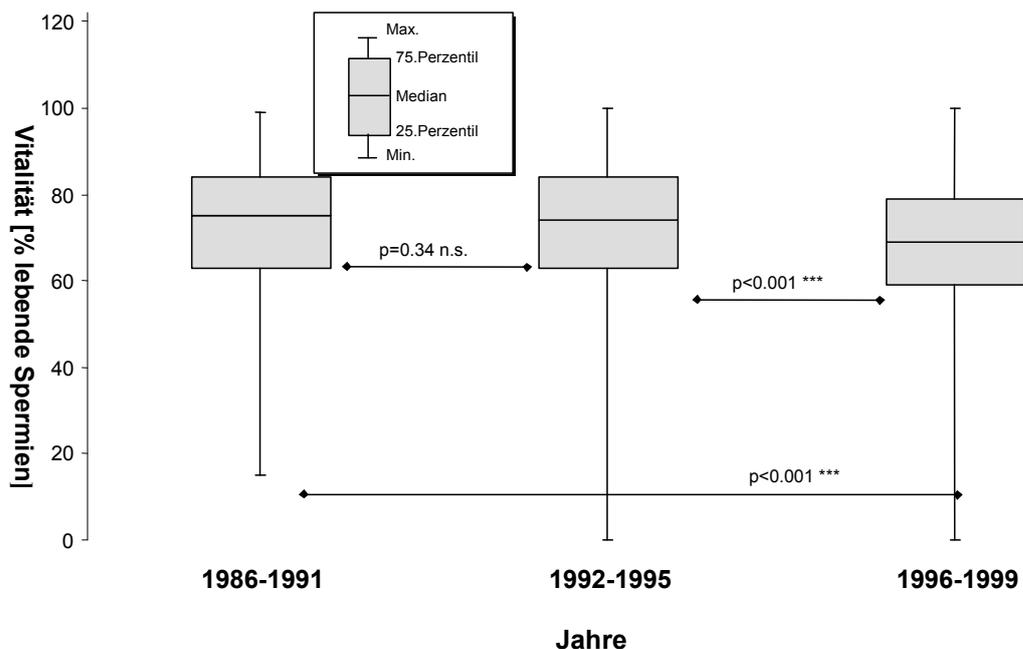


Tabelle 9: Vergleich der zeitlichen Schwankungen in Jahrgangsgruppen des Parameters Vitalität

Jahrgänge	Vitalität [% lebende Spermien]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
1986-1991	73.0	14.5	15.0	63.0	75.0	84.0	99.0	210
1992-1995	71.9	16.5	0.0	63.0	74.0	84.0	100.0	853
1996-1999	67.0	15.6	0.0	59.0	69.0	79.0	100.0	2167
Gesamt	68.7	15.9	0.0	60.0	71.0	80.0	100.0	3230

3.2 Jahreszeitliche Schwankungen der Spermienparameter

3.2.1 Volumen

Die Ejakulatvolumina waren während des Frühlings und des Herbstes geringfügig höher als im Sommer und Winter.

Abbildung 9: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Volumen

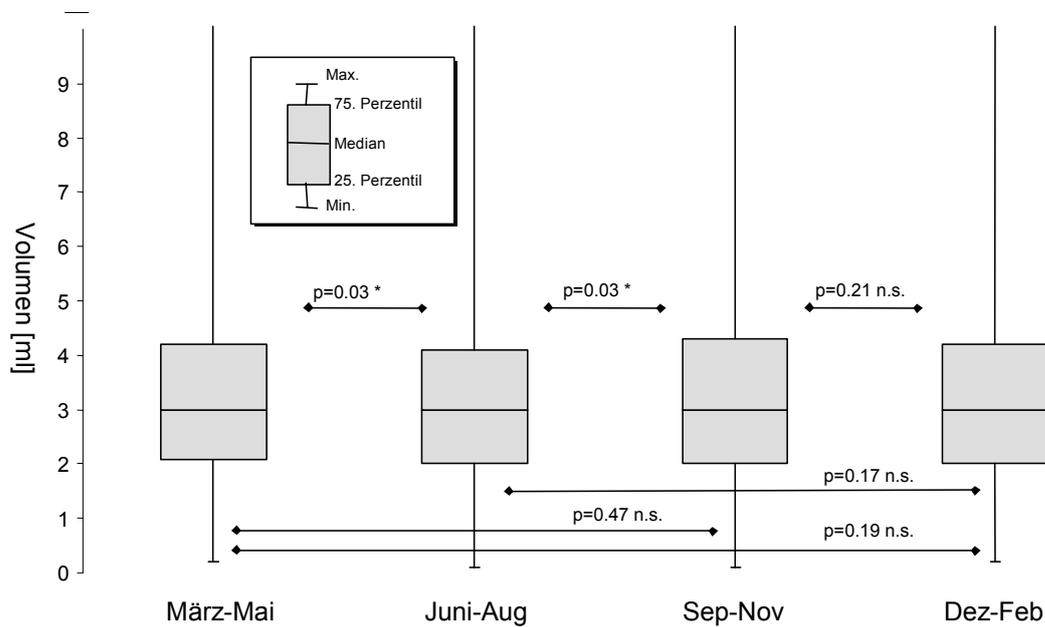


Tabelle 10: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Volumen

Saison	Volumen [ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
Mär-Mai	3.4	1.8	0.2	2.1	3.0	4.2	12.5	1015
Jun-Aug	3.3	1.8	0.1	2.0	3.0	4.1	17.5	968
Sep-Nov	3.4	1.8	0.1	2.0	3.0	4.3	14.0	1124
Dez-Feb	3.3	1.7	0.2	2.0	3.0	4.2	11.8	741
Gesamt	3.3	1.8	0.1	2.0	3.0	4.2	17.5	3848

3.2.2 Konzentration

Während der Frühlings- und Wintermonate war die Spermienkonzentration signifikant leicht höher als in den Sommermonaten.

Abbildung 10: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Konzentration

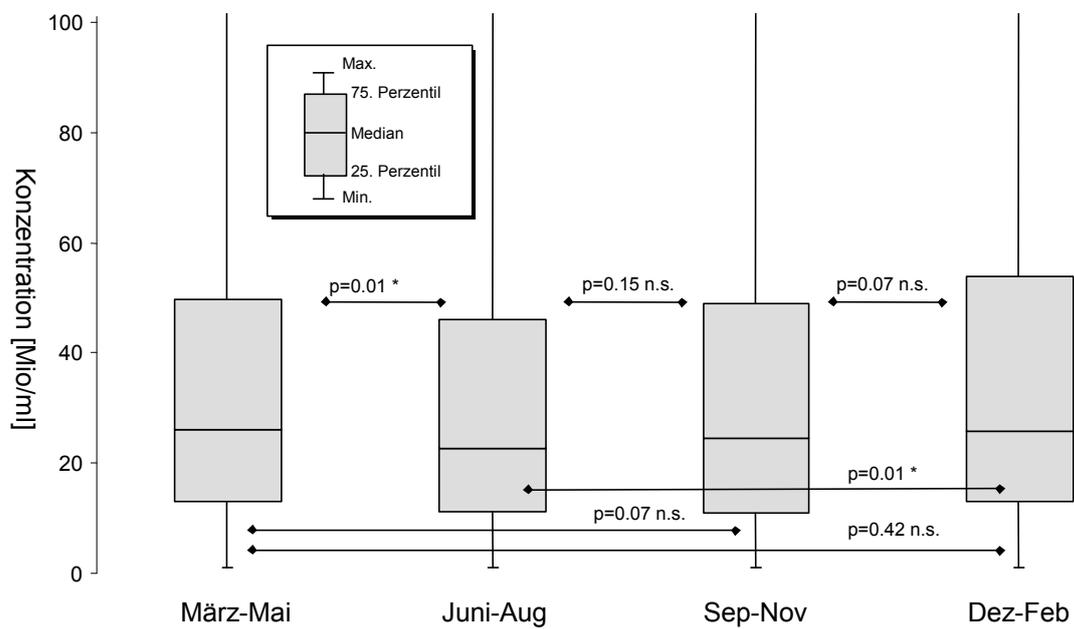


Tabelle 11: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Konzentration

Saison	Konzentration [Mio/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
Mär-Mai	37.5	35.6	1.0	13.0	26.1	49.7	199.5	1018
Jun-Aug	34.5	34.0	1.0	11.2	22.6	46.0	200.0	970
Sep-Nov	37.0	36.8	1.0	11.0	24.4	49.0	200.0	1137
Dez-Feb	39.5	38.2	1.0	12.9	25.9	54.0	202.0	748
Gesamt	37.0	36.1	1.0	12.0	24.8	49.0	202.0	3873

3.2.3 Motilität

Der signifikant höchste Anteil an mobilen Spermien war in der Sommerzeit verglichen mit allen anderen Jahreszeiten vorhanden.

Abbildung 11: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Motilität

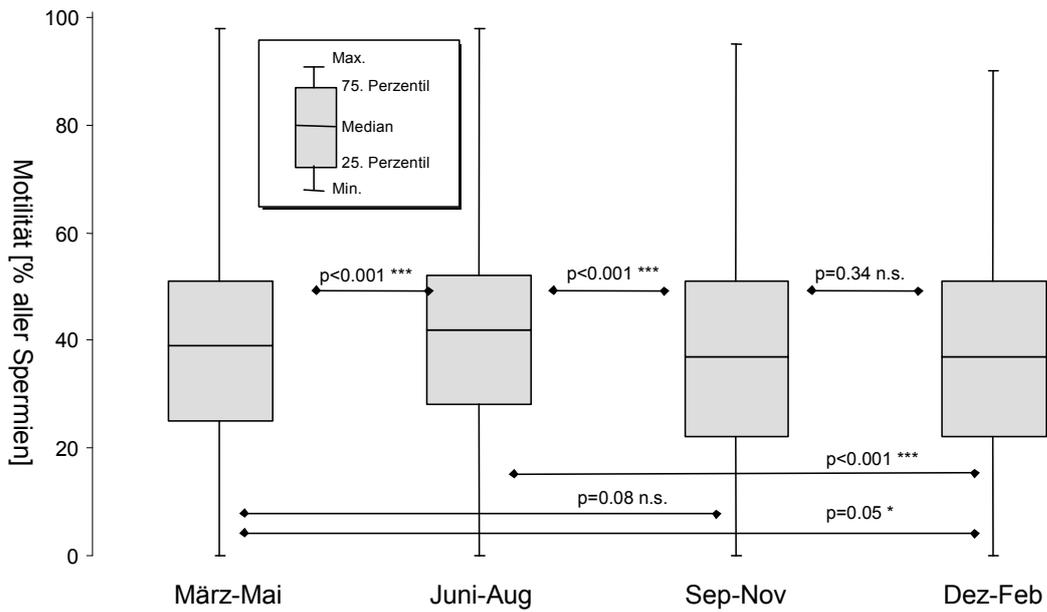


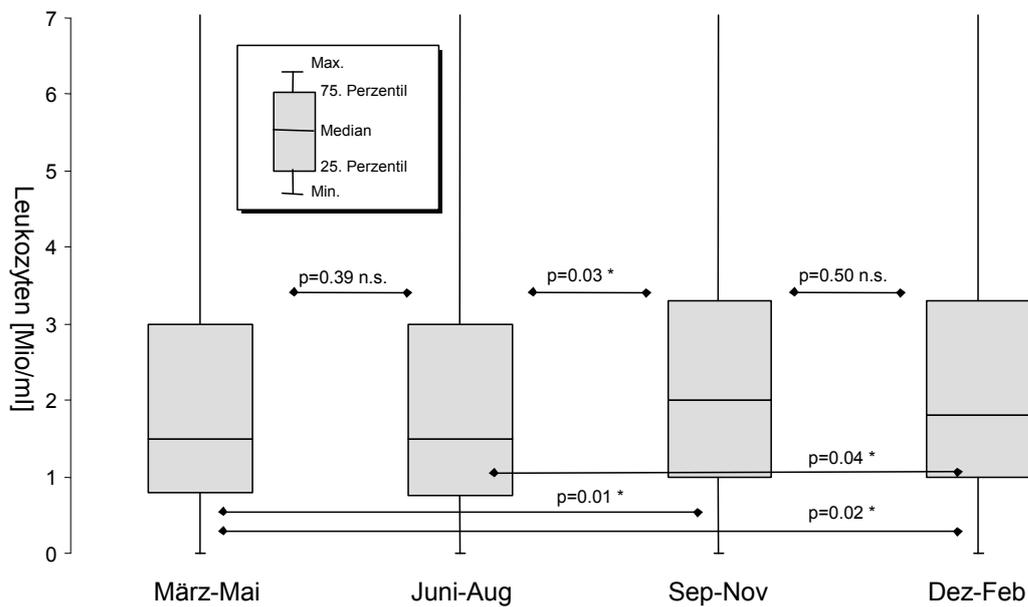
Tabelle 12: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Motilität

Saison	Motilität [% aller Spermien]						Datenbasis	
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil		Max.
Mär-Mai	38.5	18.3	0.0	25.0	39.0	51.0	98.0	1017
Jun-Aug	40.6	18.0	0.0	28.0	42.0	52.0	98.0	969
Sep-Nov	37.2	18.7	0.0	22.0	37.0	51.0	95.0	1137
Dez-Feb	36.8	19.0	0.0	22.0	37.0	51.0	90.0	747
Gesamt	38.3	18.5	0.0	25.0	39.0	51.0	98.0	3870

3.2.4 Leukozytenkonzentration

Der Anteil der Leukozyten im Ejakulat war im Herbst und Winter leicht signifikant größer als im Frühling und Sommer.

**Abbildung 12 : Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters
Leukozytenkonzentration**



**Tabelle 13: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters
Leukozytenkonzentration**

Saison	Leukozyten [Tsd/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
Mär-Mai	2.4	2.8	0.0	0.8	1.5	3.0	21.0	882
Jun-Aug	3.3	15.3	0.0	0.8	1.5	3.0	430.0	865
Sep-Nov	2.8	3.8	0.0	1.0	2.0	3.3	46.0	979
Dez-Feb	2.9	7.0	0.0	1.0	1.8	3.3	160.0	637
Gesamt	2.9	8.7	0.0	0.9	1.7	3.1	430.0	3363

3.2.5 Morphologie

Stark signifikante Unterschiede existierten im Bereich der Morphologie. Im Sommer fand sich der höchste Anteil normomorpher Spermien. Die Qualität der Ejakulate war im Herbst am geringsten.

Abbildung 13: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Morphologie

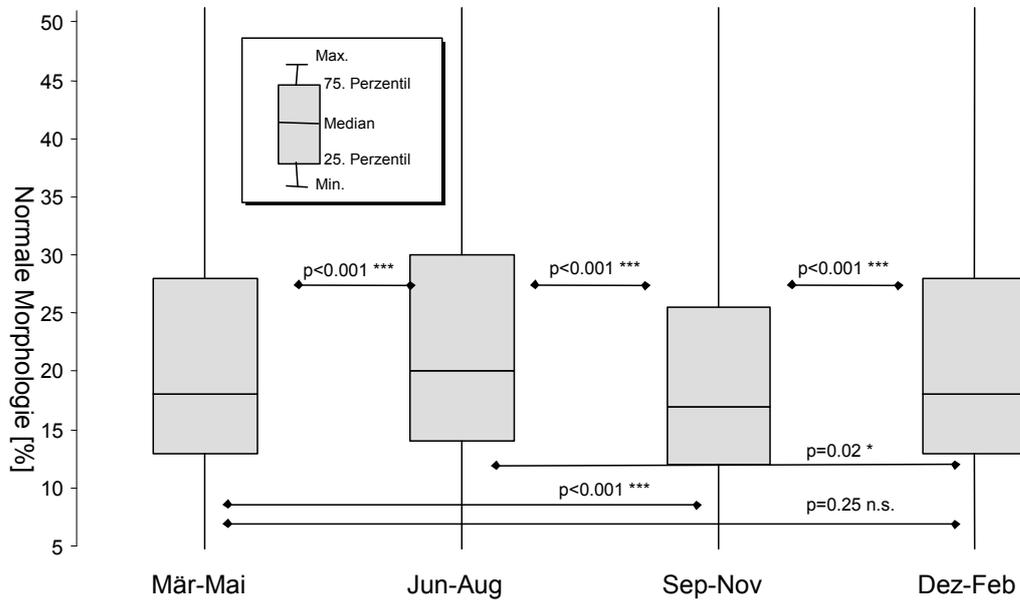


Tabelle 14: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Morphologie

Saison	Normale Morphologie [%]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
Mär-Mai	22.1	13.7	2.0	13.0	18.0	28.0	29.0	841
Jun-Aug	23.7	14.1	0.0	14.0	20.0	30.0	35.0	835
Sep-Nov	20.2	12.3	2.0	12.0	17.0	25.5	30.0	887
Dez-Feb	22.2	13.1	1.0	13.0	18.0	28.0	30.0	605
Gesamt	22.0	13.4	0.0	12.0	18.0	28.0	35.0	3168

3.2.6 Vitalität

Die Ejakulatproben beinhaltenen während der Frühlingsmonate den größten Anteil vitaler Spermien, den niedrigsten während der Sommermonate.

Abbildung 14: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Vitalität

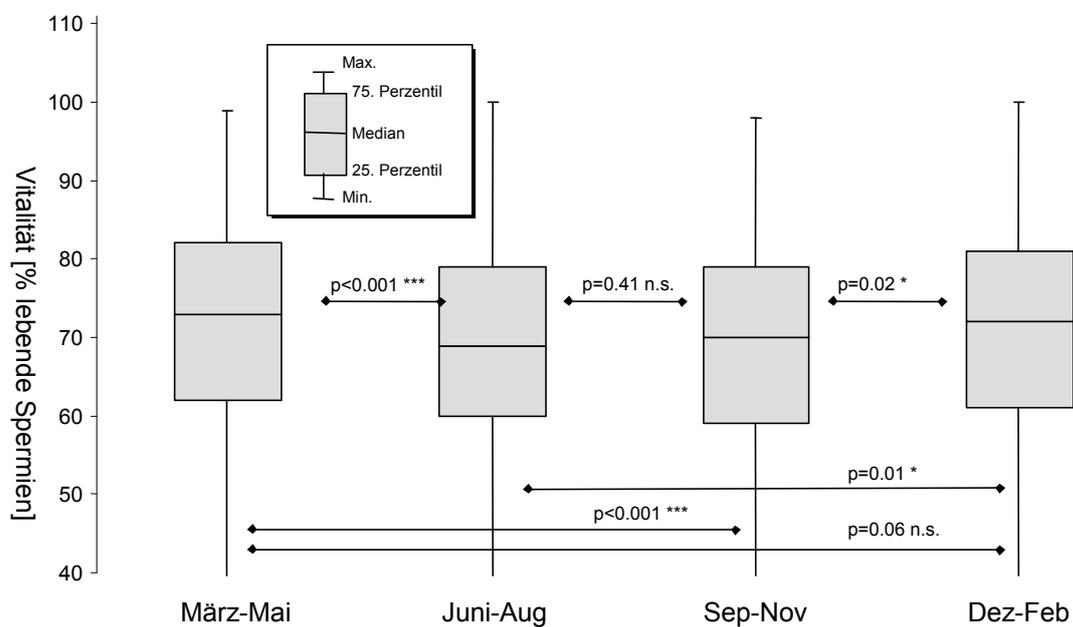


Tabelle 15: Vergleich der jahreszeitlichen Schwankungen des Parameters Vitalität

Saison	Vitalität [% lebende Spermien]						Datenbasis	
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil		Max.
Mär-Mai	70.5	15.5	2.0	62.0	73.0	82.0	99.0	848
Jun-Aug	67.7	15.9	0.0	60.0	69.0	79.0	100.0	844
Sep-Nov	67.6	16.3	0.0	59.0	70.0	79.0	98.0	927
Dez-Feb	69.3	15.7	8.0	61.0	72.0	81.0	100.0	611
Gesamt	68.7	15.9	0.0	60.0	71.0	80.0	100.0	3230

3.3 Altersassoziierte Schwankungen der Spermienparameter

3.3.1 Volumen

In der Altersgruppe der 19-24-jährigen war das Volumen signifikant ($p < 0.001$) kleiner als in den Gruppen der 25-34 und 35-44-jährigen. Es ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede der Volumina zwischen dem 25. bis 55. Lebensjahr ($p/25-34;35-44=0.46$); ($p/35-44;>45=0.11$); ($p/25-34; >45 = 0.11$).

Abbildung 15: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Volumen in Altersgruppen

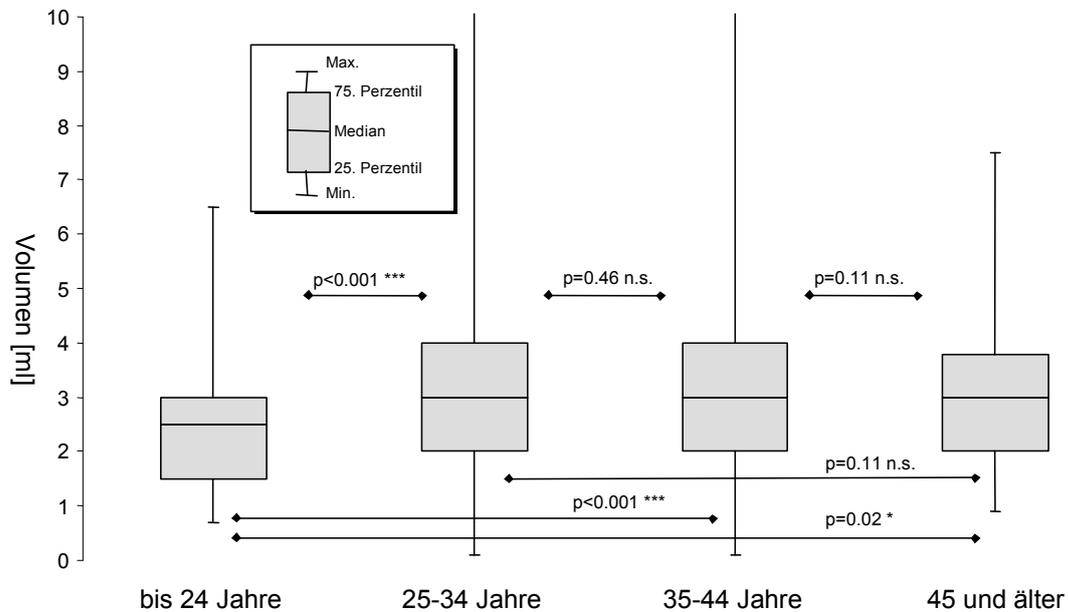


Tabelle 16: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Volumen in Altersgruppen

Altersgruppe	Volumen [ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
bis 24 Jahre	2.4	1.2	0.7	1.5	2.5	3.0	6.5	34
25-34 Jahre	3.2	1.7	0.1	2.0	3.0	4.0	11.5	1006
35-44 Jahre	3.3	1.8	0.1	2.0	3.0	4.0	11.5	820
45 und älter	3.0	1.5	0.9	2.0	3.0	3.8	7.5	105
Gesamt	3.2	1.7	0.1	2.0	3.0	4.0	11.5	1965

3.3.2 Konzentration

Die durchschnittliche Spermienkonzentration in der ältesten Altersgruppe zeigt signifikant höhere Werte als in den Gruppen der 25 – 34jährigen und 35 - 44jährigen. Die jüngste Altersgruppe weist jedoch die zweithöchsten Werte auf, so dass keine positive Relation zwischen Alter und Spermienkonzentration besteht.

Abbildung 16: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Konzentration in Altersgruppen

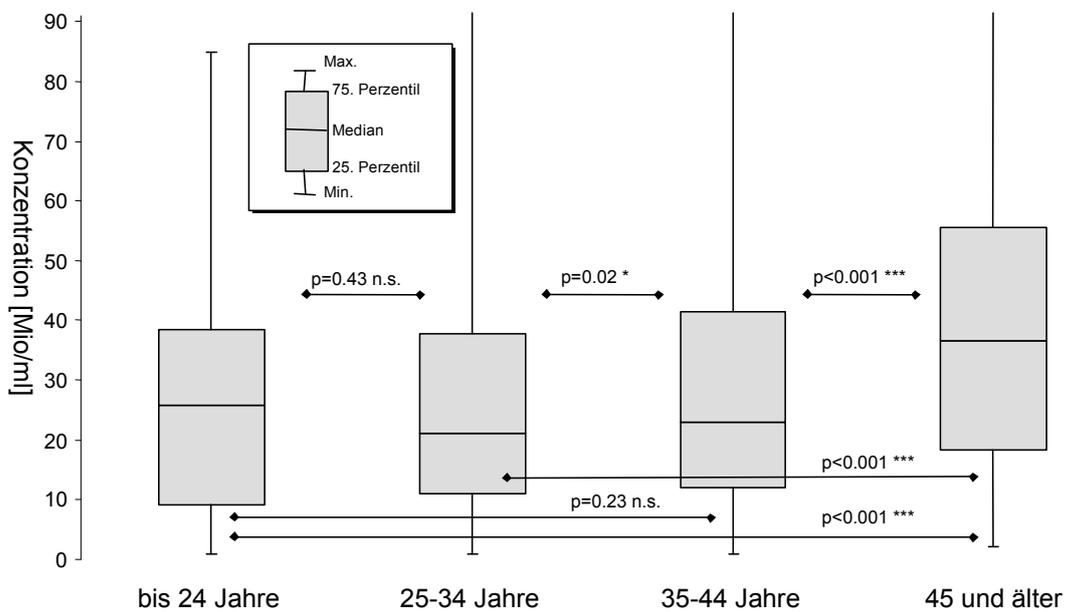


Tabelle 17: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Konzentration in Altersgruppen

Altersgruppe	Konzentration [Mio/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
bis 24 Jahre	26.0	20.2	1.0	9.3	25.7	38.6	85.0	34
25-34 Jahre	29.7	30.2	1.0	11.0	21.0	37.8	200.0	1008
35-44 Jahre	32.2	31.2	1.0	12.0	23.0	41.5	200.0	820
45 und älter	43.5	33.4	2.0	18.3	36.6	55.6	154.5	105
Gesamt	31.4	30.8	1.0	11.5	22.4	40.4	200.0	1967

3.3.3 Motilität

Der höchste Prozentsatz an mobilen Spermien war in den Altersgruppen der unter 24-jährigen (46,4 %), sowie bei den über 45-jährigen (45 %) zu finden, wobei nur zwischen den Gruppen der 35 - 45jährigen und der über 45jährigen ein signifikanter Unterschied nachweisbar war.

Abbildung 17: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Motilität in Altersgruppen

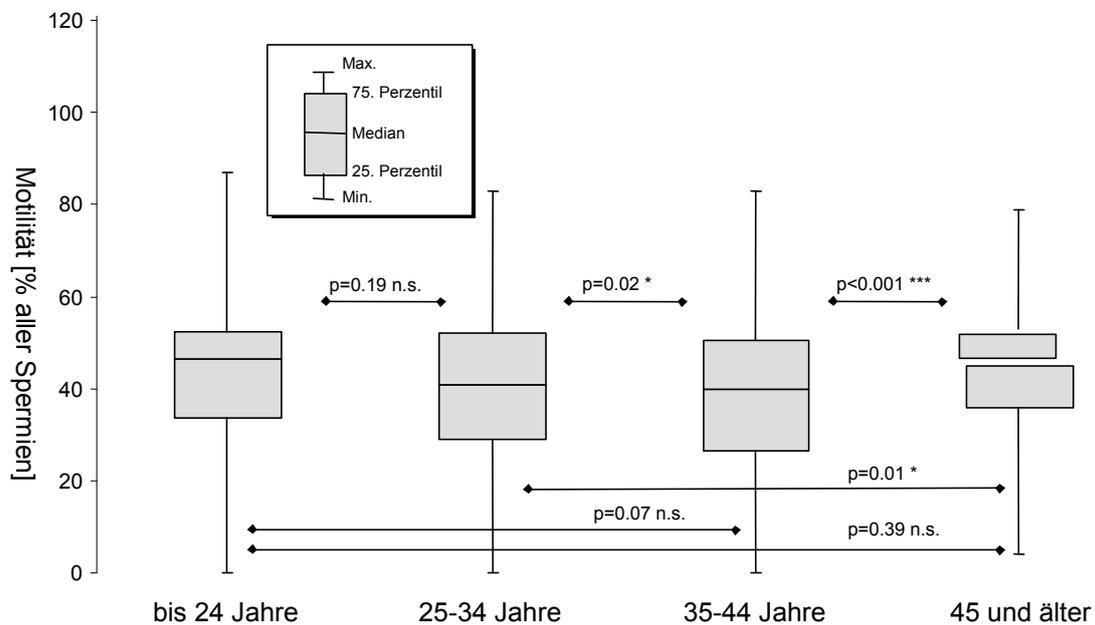


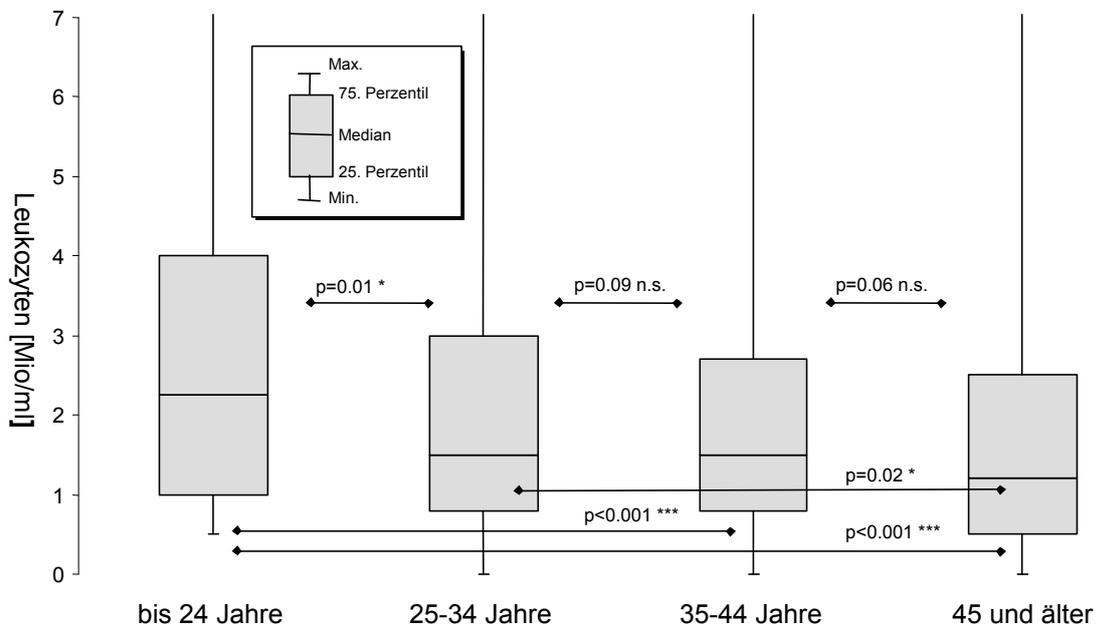
Tabelle 18: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Motilität in Altersgruppen

Altersgruppe	Motilität [% aller Spermien]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
bis 24 Jahre	42.2	18.7	0.0	33.8	46.5	52.5	87.0	34
25-34 Jahre	39.7	17.0	0.0	29.0	41.0	52.0	83.0	1008
35-44 Jahre	38.0	17.0	0.0	26.5	40.0	50.5	83.0	819
45 und älter	43.6	15.4	4.0	36.0	45.0	53.0	79.0	105
Gesamt	39.2	17.0	0.0	28.0	41.0	52.0	87.0	1966

3.3.4 Leukozytenkonzentration

Eine negative Korrelation ergab sich für die Leukozytenkonzentration zum Lebensalter. Die Konzentration reduzierte sich von 2.3 Mio/ml in der jüngsten Altersgruppe bis auf 1.2 Mio/ml bei den Spermioogrammen der ältesten Probanden.

**Abbildung 18: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters
Leukozytenkonzentration in Altersgruppen**



**Tabelle 19: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters
Leukozytenkonzentration in Altersgruppen**

Altersgruppe	Leukozyten [Mio/ml]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
bis 24 Jahre	3.8	4.4	0.5	1.0	2.3	4.0	18.5	34
25-34 Jahre	2.4	3.1	0.0	0.8	1.5	3.0	27.5	1007
35-44 Jahre	2.2	2.6	0.0	0.8	1.5	2.7	26.0	816
45 und älter	1.8	1.9	0.0	0.5	1.2	2.5	11.5	105
Gesamt	2.3	2.8	0.0	0.8	1.5	3.0	27.5	1962

3.3.5 Morphologie

Weiterhin fiel der signifikant niedrigere Anteil normal geformter Spermien bei den 25 - 34jährigen und bei den 35 - 44jährigen verglichen mit der ältesten Gruppe auf (Median: 17,0 %).

Abbildung 19: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Morphologie in Altersgruppen

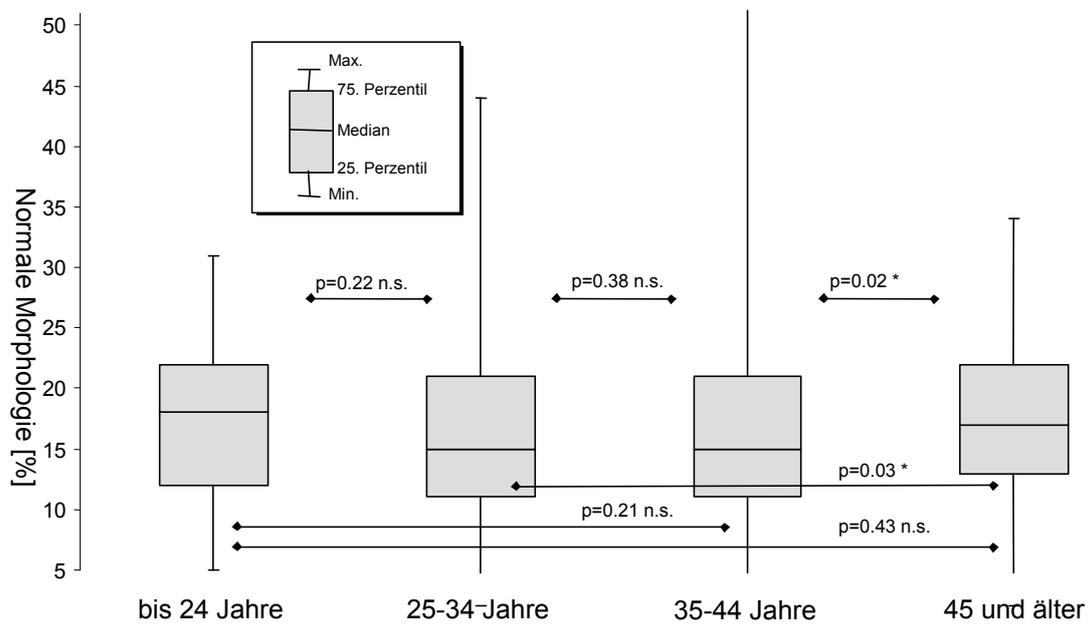


Tabelle 20: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Morphologie in Altersgruppen

Altersgruppe	Normale Morphologie [%]							Datenbasis
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	Max.	
bis 24 Jahre	17.1	6.5	5.0	12.0	18.0	22.0	31.0	34
25-34 Jahre	16.7	7.4	2.0	11.0	15.0	21.0	44.0	1003
35-44 Jahre	16.6	7.6	0.0	11.0	15.0	21.0	58.0	811
45 und älter	17.4	6.5	2.0	13.0	17.0	22.0	34.0	105
Gesamt	16.7	7.5	0.0	11.0	15.0	21.0	58.0	1953

3.3.6 Vitalität

Der größte Anteil vitaler Spermien fand sich in den Spermioogrammen der jüngsten Altersgruppe.

Abbildung 20 : Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters Vitalität in Altersgruppen

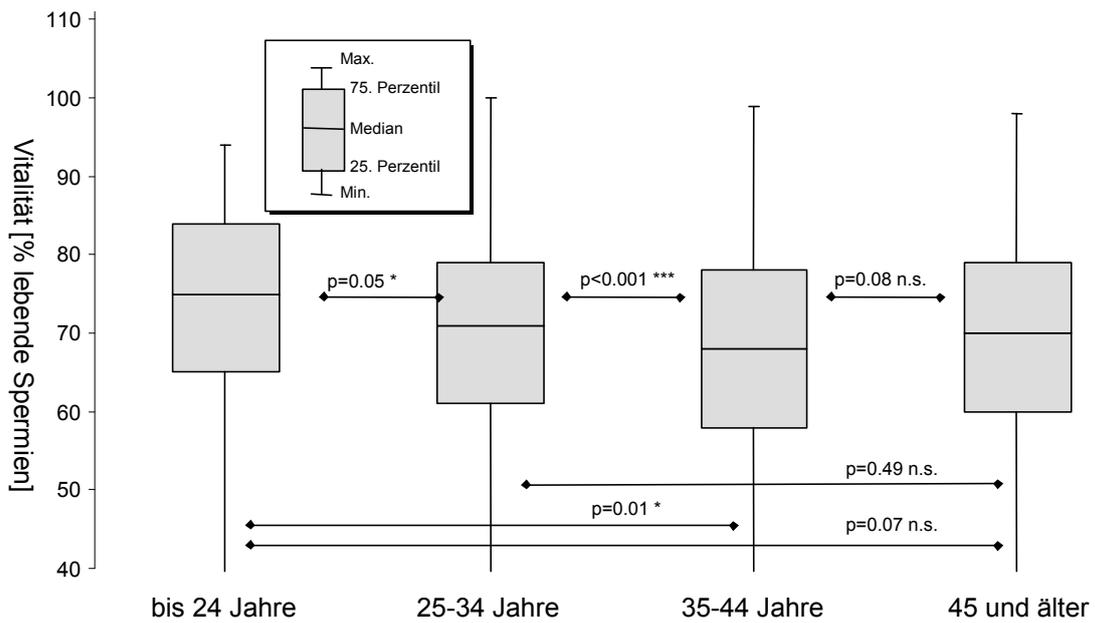


Tabelle 21: Vergleich der altersassoziierten Schwankungen des Parameters

Vitalität in Altersgruppen

Altersgruppe	Vitalität [% lebende Spermien]						Datenbasis	
	Mittelwert	SD	Min.	25. Perzentil	Median	75. Perzentil		Max.
bis 24 Jahre	70.2	20.4	5.0	65.0	75.0	84.0	94.0	33
25-34 Jahre	68.6	14.4	7.2	61.0	71.0	79.0	100.0	1001
35-44 Jahre	66.1	16.1	0.0	58.0	68.0	78.0	99.0	812
45 und älter	68.9	14.1	24.0	60.0	70.0	79.0	98.0	105
Gesamt	67.6	15.3	0.0	60.0	70.0	79.0	100.0	1951

3.3.7 Korrelation der Spermienparameter zum Alter

Unsere Analyse über die Korrelation der Spermienparameter zum Alter ergab einige statistisch signifikante negative Korrelationen, aber auch eine positive Korrelation.

Die Spermienkonzentration zeigte eine signifikante ($p=0.001$) positive Korrelation zum Alter, während die Leukozytenkonzentration und die Vitalität mit steigendem Alter signifikant ($p_L=0,001$ und $p_V=0.2$) abnahmen.

In Tabelle 22 sind die Spearman Rank Korrelationskoeffizienten für alle Samenparameter der Männer relativ zum Alter dargestellt.

Tabelle 24: Korrelation der Ejakulatparameter zum Alter der Männer

Spearman's Rangkorrelation Alter			
Parameter	Korrelationskoeffizient	Signifikanz	Fallzahl
Volumen	$r = -0.02$	$p=0.50$	$n = 1965$
Konzentration	$r = 0.11$	$p<0.001$	$n = 1967$
Motilität	$r = 0.00$	$p=0.82$	$n = 1966$
Leukozyten	$r = -0.09$	$p<0.001$	$n = 1962$
Vitalität	$r = -0.05$	$p=0.02$	$n = 1951$
Morphologie	$r = 0.02$	$p=0.47$	$n = 1953$

4. Diskussion

4.1 Parameterschwankungen im zeitlichen Verlauf

Diskussionen über eine Verschlechterung der Samenqualität kamen vermehrt erstmals in den siebziger Jahren auf. Sie stützten sich auf die Ejakulatanalyse einer großen Gruppe von sterilen Männern (Nelson et Bunge 1974; MacLeod et Wang 1979). Kritikpunkte dieser Studien waren bereits damals die fehlende Repräsentanz für die Allgemeinbevölkerung aufgrund der Sterilität des Klientels.

Eine von Carlsen durchgeführte Metaanalyse fasste 1992 die Ergebnisse von 61 Studien über den Verlauf von Ejakulatparametern in den letzten 50 Jahren zusammen. Als erschreckendes Ergebnis wurde ein Rückgang der mittleren Spermienkonzentration um 50 % vermeldet (Carlsen et al. 1992). Eine Bestätigung dieser Tendenz erfolgte durch Augers Arbeit über die Spermienbeschaffenheit von Samenspendern eines Zentrums in Paris innerhalb von 20 Jahren (Auger et al. 1995). Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten Irvine bei einer in Schottland durchgeführten (Irvine et al. 1996) Studie sowie van Waeleghem (Waeleghem et al. 1996) in Belgien.

Andere Studien erbrachten keine Bestätigung einer sinkenden Ejakulatqualität (Vierula et al. 1996, Fisch et al. 1996, Bujan et al. 1996, Handelsman 1997), oder legten sogar Daten vor, die eine steigende Tendenz der Spermienparameter vermuten ließen (Brake u. Krause 1992; Olsen et al. 1995).

In der vorliegenden Arbeit zeigten sich im zeitlichen Verlauf eine starke signifikante Abnahme der Spermienkonzentration sowie der Morphologie und Leukozytenkonzentration. Das Volumen und die prozentuelle Vitalität nahmen mäßig ab.

4.1.1 Volumen

Unsere Daten zeigen statistisch signifikante Auf- und Abschwankungen des Volumens über den gesamten Zeitraum. Es wurde jedoch keine stetige Abnahme des Volumens festgestellt wie sie bei Carlsen (Carlsen et. al. 1992) beschrieben wurde.

Die von uns eruierten Unterschiede könnten bedingt durch unterschiedliche sexuelle Karenzzeiten normale Streuungen im zeitlichen Verlauf sein.

4.1.2 Konzentration

In unserer Studie konnten wir eine signifikante Reduktion der Spermienkonzentration von 45,9 Mio/ml im Zeitraum 1986 bis 1991 auf 31,4 Mio/ml im Zeitraum 1996 bis 1999 nachweisen.

Carlsen's (Carlsen et al. 1992) Studie beschrieb eine signifikante Abnahme der mittleren Spermienkonzentration von 113 Mio/ml im Jahr 1940 bis auf 66 Mio/ml 1990. Zusätzlich schätzte Auger (Auger et al. 1995) die jährliche Abnahme der Spermienkonzentration unter fruchtbaren Männern von 1973 bis 1992 auf circa 2.6 % ein. Diese Dezimierung wurde als unabhängig vom Alter der Männer beschrieben. Auch Irvine (Irvine et al. 1996) berichtet von einer Reduktion der Spermienkonzentration von 1959 bis 1970 von 98 Mio/ml auf 78 Mio/ml.

Diese Ergebnisse stimmen mit unserer zusätzlichen Beobachtung einer 40 %-igen Reduktion der Spermienkonzentration innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 14 Jahren überein.

4.1.3 Motilität

Nach einer signifikanten Verringerung der Motilität im Zeitraum 1992-1995 verglichen mit den Jahren 1986-1991, konnten wir keine Abnahme der Beweglichkeit innerhalb der letzten fünf Jahre eruieren.

4.1.4 Leukozytenkonzentration

Für den signifikanten Rückgang der durchschnittlichen Leukozytenkonzentration können wir keine Gründe benennen.

4.1.5 Morphologie

In unserer Studie fand sich eine starke Qualitätsminderung der Spermienmorphologie während des Analysezeitraumes um ungefähr 58 %. Diese ist bedeutend höher als bei Auger. Auger (Auger et al. 1995) eruierte von 1973 bis 1992 eine Abnahme der morphologisch normalen Spermien um 0,7 % pro Jahr. Umwelt- und Ernährungsfaktoren sind seiner Meinung nach verantwortlich für diese Veränderungen.

4.1.6 Vitalität

Die Vitalität der Spermatozoen reduzierte sich mäßig. Eine signifikante Erniedrigung bestand nur in der Periode von 1995 - 1999 im Vergleich zu den Jahren 1986 - 1991.

4.1.7 Fazit

Sprechen unsere Beobachtungen wirklich für eine allgemeine Reduktion der Spermienqualität in den letzten Dekaden, wie sie von vielen Wissenschaftlern postuliert wurde? Ist die androgene Sterilität damit als einer der wichtigsten Faktoren für die weltweite Zunahme der sterilen Paare gesichert?

Die Reduktion der Spermienkonzentration in unserer Analyse von 45,9 Mio/ml in den Jahren 1986-1991 bis auf 31,4 Mio/ml von 1996 - 1999, sowie die Reduktion der morphologisch normal geformten Spermien von 36,9 % der Gesamtspermien (1986 - 1991) auf 17 % (1996 - 1999) scheint zunächst drastisch. Neben der Spermienkonzentration und Morphologie ist für die Qualität des Ejakulats und damit für das Fertilitätspotential auch der Anteil beweglicher Sper-

mien entscheidend. Dieser lag mit 43,4 % bereits 1986 - 1991 unter den geforderten Minimalwerten der WHO für ein physiologisches Ejakulat (WHO 1999), reduzierte sich jedoch bis zum Zeitraum 1996 - 1999 nicht signifikant. Dies bedeutet, dass sich zwei der Qualitätskriterien während des Beobachtungszeitraumes verschlechterten, eines auf einem unverändert niedrigen Niveau blieb. Die Spermienkonzentration liegt jedoch trotz der Reduktion auf 31.4 Mio/ml über den von der WHO geforderten Werten für ein physiologisches Ejakulat. Im Bereich der Morphologie erfüllen sich in unserer Untersuchung jedoch die Kriterien für einen pathologischen Ejakulatbefund.

Laut unserer Datenanalyse kann man von einer Reduktion der Ejakulatqualität im Beobachtungszeitraum von 14 Jahren ausgehen.

Interpretiert man die statistischen Ergebnisse im Hinblick auf die Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin, ergeben sich völlig neue Gesichtspunkte.

Wie in der Einleitung erwähnt hat sich die Assistierte Reproduktion in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt. Seit der Einführung der ICSI-Methode besteht auch bei höhergradiger androgener Sterilität Aussicht auf Therapieerfolg. Die Errungenschaften in der Reproduktionsmedizin führen zu einem höheren Bekanntheitsgrad und höheren Akzeptanz in der Bevölkerung. Von den Ambulanzzentren für sterile Paare werden stark steigende Besucherzahlen gemeldet. Vermehrt wagen auch Patienten mit stark reduzierter Samenqualität, die früher zu den „hoffnungslosen“ Fällen gehört hätten, einen Therapieversuch.

Diese Entwicklung spiegelt sich in den Zahlen der vorliegenden Arbeit wieder. Wir können eine Reduktion der Ejakulatqualität unserer Klientel während des Beobachtungszeitraumes bestätigen.

Die Ergebnisse könnten jedoch durchaus auf die Veränderung in der Selektion der Probanden zurückzuführen sein, so dass die These abnehmender Spermienqualität in der Allgemeinbevölkerung auch durch unsere Arbeit nicht gestützt werden können.

4.2 Parameterschwankungen im jahreszeitlichen Verlauf

Das Aufzeigen jahreszeitlicher Rhythmen der Spermienparameter war bereits 1941 Inhalt einer Forschungsarbeit (Hotchkiss 1941). Danach beschäftigten sich noch viele andere Autoren mit der selben Thematik (McLeod, Heim 1945, Mortimer et al. 1983, Levine et al. 1988, Saint Pol et al. 1989, Scalue et al. 1997, Centola, Eberly 1999) und versuchten statistisch signifikante Schwankungen der Ejakulatparameter im Verlauf der Jahreszeiten nachzuweisen.

Einige Berichte sprechen von einer vermehrten Spermienproduktion während der späten Wintermonate und des Frühlings (Hotchkiss 1941, McLeod, Heim 1945, Mortimer et al. 1983). Jahreszeitliche Schwankungen der Spermienmotilität, der Vitalität, oder Morphologie wurden jedoch nicht bewiesen (Mortimer et al. 1983). Signifikant erniedrigte Spermienkonzentrationen während der Sommermonate in New Orleans konnte Levine (Levine et al. 1988) in seiner Studie nachweisen. Saint Pol (Saint Pol et al. 1989) analysierte die Daten von etwa 4.200 Spermioogrammen. Dabei zeigten sich signifikante Schwankungen der Spermienkonzentrationen. Die höchsten Werte ergaben sich während der späten Winter- und frühen Frühlingsmonate, die niedrigsten Werte im Spätsommer. Es konnten jedoch keine Schwankungen der Ejakulatvolumina und des prozentualen Anteils der beweglichen Spermien im Jahresverlauf festgestellt werden.

Hotchkiss (Hotchkiss, 1945) wies in seiner frühen Forschungsarbeit einen geringeren Grad an Motilität der Spermien in den Wintermonaten nach. Die höchsten Werte der Spermienkonzentrationen wurden während der Monate März, April und Mai ermittelt. Schalue (Schalue et al. 1997) präsentierte 1997 auf dem jährlichen Treffen der „American Society for Reproductive Medicine“ Zahlen über jahreszeitliche Schwankungen von Ejakulatparametern von einem umfassenden Patientenkollektiv. Daten aus dieser Studie zeigen den höchsten Stand der Spermienkonzentration im Monat Januar, niedrige Werte im August. Die Beweglichkeit der Spermien dezimierte sich im Juni und November. Im Februar und September wiesen die Spermien eine hohe Motilität auf.

Im Gegensatz dazu konnte die erst kürzlich im Jahr 1999 veröffentlichte Studie von Centola und Eberly (Centola und Eberly, 1999) keine jahreszeitlichen

Schwankungen der Ejakulatvolumina, der Spermienzahl, des Maßes an Beweglichkeit und der Beweglichkeitskonzentration nachweisen. Sie beschreibt jedoch signifikante Schwankungen des prozentualen Anteils der schnell beweglichen Spermien und der fortgeschrittenen geradlinigen Schnelligkeit.

4.2.1 Volumen

In der vorliegenden Arbeit schwankte das Parameter Volumen leicht signifikant mit gering höheren Werten im Frühling und Herbst.

Diese Ergebnisse ähneln den Erkenntnissen über die Reinberg (Reinberg et al. 1988) in seiner 1988 publizierten Veröffentlichung berichtete, einem hohen Volumenanstieg im April sowie einem zweiten Gipfel im Dezember.

Centola und Eberly (Centola et Eberly 1999) beobachteten einen Anstieg des Samenvolumens während des Frühlings. Andere Studien konnten keine Schwankungen des Volumens im Rahmen der Jahreszeiten feststellen.

4.2.2 Konzentration

In den Frühjahrs- und Wintermonaten bestanden in unserer Analyse signifikant höhere Spermienkonzentrationen verglichen mit den Sommermonaten, wie dies bereits häufig in der Literatur beschrieben wurde (Hotchkiss 1941, McLeod et Heim 1945, Mortimer et al. 1983, Levine et al. 1988, Saint et al. 1989, Schalue et al. 1997).

Reinberg (Reinberg et al. 1988) geht davon aus, dass der Testosteronspiegel des Mannes, der bipolar mit einem Gipfel im Herbst und einem zweiten Anstieg im März über das Jahr verteilt schwankt, die ebenfalls bipolare Schwankung der Spermienkonzentration mitverursacht.

Levine (Levine et al. 1988) eruierte eine signifikant erniedrigte Spermienkonzentration in New Orleans während der Sommermonate. In Übereinstimmung zu unserer Analyse sah Saint Pol (Saint Pol et al. 1989) die höchsten Spermienkonzentrationen im späten Winter und zu Beginn des Frühlings, sowie die niedrigsten Konzentrationen im Spätsommer. Des Weiteren sind unsere Ergebnisse

ähnlich wie die in der Studie von Centola und Eberly (Centola et Eberly, 1999), die bei Andrologiepatienten die höchsten Spermienkonzentrationen im Frühling, gefolgt vom Winter, vorfanden.

Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie, die in vier verschiedenen Ländern durchgeführt wurde, eruierte die Höhe der Spermienkonzentration im Sommer um 30 % niedriger als in den Wintermonaten (Jorgensen et al. 2001).

4.2.3 Motilität

Im Gegensatz zur Spermienkonzentration war der Anteil beweglicher Spermien in unserer Untersuchung im Sommer signifikant höher als in allen anderen Jahreszeiten. Im Herbst und Winter kam es zu einer Erniedrigung desselben.

Dies bestätigt Hotchkiss' Beobachtung (Hotchkiss 1941) über eine Verringerung des Anteils motiler Spermien in den Wintermonaten.

Reinberg (Reinberg et al. 1988) demonstrierte einen erhöhten 20–Dihydroprogesteron-Plasmaspiegel (20–DHP) während der Sommermonate, sowie eine positive Korrelation zwischen 20–DHP und der Spermienmotilität.

Eine Studie, die Spermienparameter von Andrologiepatienten mit denen von Samenspendern vergleicht, berichtet von einer bei den Andrologiepatienten erhöhten durchschnittlichen Motilität im Sommer und im Winter, wogegen die Motilität bei Spenderspermien im Frühjahr und Sommer erniedrigt war (Centola et Eberly 1999). Kontrovers hierzu berichtet Schalue (Schalue et al. 1997) von einer verringerten Spermienmotilität bei infertilen Männern in den Sommermonaten und im November. Die Veröffentlichungen von Mortimer (Mortimer et al. 1983) bestreiten unterdessen jegliche Schwankungen der Motilität im Jahreszyklus.

4.2.4 Leukozytenkonzentration

Verglichen mit den Frühlings- und Sommermonaten weist unsere Untersuchung weiterhin einen Gipfel der Leukozytenkonzentration im Herbst nach.

In der Literatur wird von keinen nachweisbaren jahreszeitlichen Schwankungen der Leukozytenkonzentrationen (Centola et Eberly 1999) berichtet.

Aus welchen Gründen wir einen Anstieg der Leukozytenkonzentration im Herbst feststellen konnten ist nicht schlüssig erklärlich.

4.2.5 Morphologie

Den höchsten Prozentsatz an normalen Morphologieformen fanden wir während der Sommermonate, gefolgt vom Frühling und Winter.

Somit können wir die Aussagen von Levine (Levine et al. 1988) und Centola (Centola et Eberly 1999) nicht unterstützen, die von signifikant weniger normal geformten Spermien, einem größeren Anteil an Spermien mit gebogenen Mittelstücken und unreifen Spermienformen in den Sommermonaten berichten.

Zusammenfassend war in unserer Untersuchung der höchste Anteil normal geformter Spermien in derselben Jahreszeit zu finden, im Sommer, in der auch der höchste Anteil motiler Spermien, aber die niedrigsten Spermienkonzentrationen vorzufinden waren. Es ist bekannt, dass morphologisch normale Spermien eine bessere Motilität und besseres Potential zur Befruchtung aufweisen (Carrell et al., 1993).

4.2.6 Vitalität

Die Spermatozoen zeigten in unserer Studie im Frühling durchschnittlich die höchste, im Sommer die niedrigste Vitalität.

Bisher gibt es in der Literatur keine Berichte, die einen Zusammenhang zwischen Jahreszeiten und Vitalität herzustellen suchen. Wir vermuten jedoch eine positive Korrelation zwischen Spermienkonzentration und Vitalität. In den Jahreszeiten, in denen wir eine erhöhte Spermienkonzentration beobachteten, fanden wir vermehrt vitale Spermien vor und umgekehrt.

Der Prozentsatz mobiler, normal geformter Spermien war jedoch in den „wenig vitalen“ Sommermonaten am größten. Welcher Mechanismus dieser Beobachtung zu Grunde liegt, ist uns unklar.

4.2.7 Fazit

Bei Tieren ist eine saisonale Reproduktion, die Beschränkung der Fortpflanzung auf einen bestimmten, artspezifischen Zeitraum während des Jahres bekannt (Nieschlag et Behre, 2000) um die Geburt der Jungen in den günstigen Jahreszeiten Frühling und Sommer mit den höchsten Überlebenschancen zu ermöglichen. Gesteuert wird dies durch die jahreszeitlichen Schwankungen der täglichen Beleuchtungsdauer (Photoperiode). Je nach Helligkeitsdauer wird das Hormon Melatonin synthetisiert und beeinflusst durch bisher unerforschte Mechanismen die Zeit der Fortpflanzung.

Beim Menschen besteht keine Abhängigkeit von der Photoperiodik. Die Geburten finden zu allen Jahreszeiten statt. Dennoch zeigen unsere Ergebnisse und die anderer Autoren, dass es saisonale Unterschiede der Spermienbeschaffenheit gibt.

Man nimmt an, dass die Sommerhitze die Spermienqualität negativ beeinflusst. Die Verminderung der Samenkonzentration in den Sommermonaten ist jedoch sicherlich nicht alleine durch diese These erklärbar, da auch in Ländern mit gemäßigten klimatischen Schwankungen eine Dezimierung der Spermien in den Sommermonaten vorzufinden ist.

So sind Probanden, wie sie zum Beispiel in der Arbeit von Levine (Levine et al. 1988) untersucht wurden, die in New Orleans lebten, viel größeren klimatischen Veränderungen mit besonders heißen Sommermonaten ausgesetzt als die in gemäßigteren Zonen wohnhaften Männer, wie das Studien Klientel der Untersuchung von Saint Pol (Saint Pol et al., 1989), das im Umkreis der Französischen Universität Lille in der Nähe zur Belgischen Grenze ansässig ist. Die Ejakulatkonzentration beider Gruppen zeigte allen klimatischen Bedingungen zum Trotz eine Deszendenz in den Sommermonaten. Dies spricht gegen eine rein klimatische Beeinflussung und lässt den Einfluss weiterer Faktoren, wie zum Beispiel die bereits erwähnte bipolare jährliche Schwankung des Testosteronspiegels, vermuten. Der zweigipfelige Anstieg der Spermienkonzentration im Jahreszyklus, den wir und andere Autoren nachweisen konnten, spricht für eine positive Korrelation zwischen Testosteronspiegeln und Spermienkonzentration.

Bis Mitte der siebziger Jahre fiel der überwiegende Anteil der Geburten in die erste Jahreshälfte. Danach kam es zu einer Verschiebung dieser Rhythmik. Die meisten aller Kinder werden nun in der zweiten Jahreshälfte geboren (Lerchl et al., 1993). Da die Einführung der Pille und der darauffolgende Pillenknick weit früher stattfanden, scheidet dies als Grund für die Veränderung aus. Man nimmt an, dass die menschliche Fertilität früher stark durch biologische Einflüsse (wie z. B. die Jahreszeiten), jetzt überwiegend durch soziale Faktoren bestimmt wird (Nieschlag, Behre, 2000). Schon alleine durch die zunehmende Mobilität, wie ausgedehnte, häufige Reisen, wird der Organismus dem natürlichen Rhythmus der Jahreszeiten entzogen und völlig differenten Reizen im Vergleich zu der Vergangenheit ausgesetzt.

Am wahrscheinlichsten sind die Schwankungen der Spermienparameter im Jahreszyklus durch ein Wirkungsgeflecht aus exogenen und endogenen Faktoren erklärbar.

Ein weiterer wichtiger Aspekt zeigt sich durch das Auftreten stark differierender Zyklen der Spermienparameter im Jahresverlauf zwischen Andrologiepatienten und gesunden Männern, wie beispielsweise in der Studie von Centola und Eberly (Centola et Eberly, 1999) aufgezeigt.

Möglicherweise sind die Schwankungen der Samencharakteristiken ein natürlicher Mechanismus des Organismus, um sich an die Umweltbedingungen während der verschiedenen Jahreszeiten anzupassen. Die Unterschiede der Parameterschwankungen zwischen subfertilen Männern und Gesunden könnten durch gestörte Adaptionsmechanismen bei den Andrologiepatienten verursacht sein.

4.3 Altersassoziierten Schwankungen

Wie bereits in der Einleitung erwähnt erfolgt mit zunehmendem Alter der Männer tendenziell eine Reduktion der Ejakulatparameter und der prozentuale Anteil von Spermien mit Schwanzdefekten nimmt signifikant zu. Zusätzliche Untersuchungen weisen eine Abnahme der täglichen Spermienproduktion, der Motilität, der physiologischen Morphologie (Schwartz et al. 1983, Gallardo et al. 1996) und der Spermienkonzentration (Haidl et al. 1996) bei älteren Männern nach. Ob ein Zusammenhang zwischen abnehmender Testosteronproduktion und reduzierter Spermatogenese besteht, ist bisher nicht geklärt.

Es ist jedoch bekannt, dass männliche Spermien bis ins hohe Alter zeugungsfähig bleiben und auch die oben beschriebenen Veränderungen der Ejakulatparameter aufgrund ihres geringfügigen Ausmaßes nicht zur Sterilität führen.

Dennoch besteht eine negative Korrelation zwischen zunehmendem Alter des Mannes und der Fertilität. Deshalb geht man davon aus, dass die erniedrigte Fertilität bei älteren Männern durch sinkende Koitusfrequenz bedingt ist. Auch das meist erhöhte Alter ihrer Partnerinnen, bei denen eine altersabhängige Abnahme der Fertilität durch Studien belegt ist, trägt indirekt zu einer geringeren Fruchtbarkeit bei (Check et al. 1989; Bostofte et al. 1990).

Die zunehmende altersabhängige Inzidenz und Prävalenz von Krankheiten, wie Herz- und Gefäßerkrankungen und Diabetes mellitus, sowie das häufigere Auftreten von Tumoren, besonders des Prostatakarzinoms, führen zu einer Reduktion der androgenen Fertilität. Die Spermienproduktion und die Ejakulatparameter reduzieren sich bei einem verschlechterndem Gesundheitszustand und die Fähigkeit zur Ejakulation wird eingeschränkt, bzw. kommt zum völligen Erliegen (Nieschlag et Michel 1986). Eine länger bestehende Exposition gegenüber Infektionen der ableitenden Samenwege, die ohne Antibiotikabehandlung zur Obstruktion führen können, spielt möglicherweise ebenfalls eine Rolle.

4.3.1 Volumen

Unsere Daten bestätigen keine signifikanten Schwankungen der Volumina zwischen dem 25. und dem 55. Lebensjahr. Dies steht im Gegensatz zu früheren Forschungsergebnissen in der Literatur, die eine negative Korrelation zwischen Alter und Ejakulatvolumen bewiesen (Kidd et al. 2001).

Durchschnittliche größere Mengen an Ejakulat im Alter wären durch eine niedrigere Koitusfrequenz erklärlich.

4.3.2 Konzentration und Motilität

Wir beobachteten bei der ältesten Altersgruppe (45-55 Jahre) die höchsten Spermienkonzentrationen und den höchsten Anteil motiler Spermien verglichen mit der Altersgruppe der 25- bis 44-jährigen. Dies bestätigt die Resultate von Kidd (Kidd et al. 2001) dahingehend, dass Altern nicht mit einer Abnahme der Spermienkonzentration assoziiert ist. Mehrere andere Studien berichten von einem linearen Anstieg der Spermienkonzentration zwischen 0.03 % bis zu 3.3 % pro Lebensjahr (Irvine et al. 1996, Fisch et al. 1996, Andolz et al. 1999).

Ähnliche Ergebnisse wie die unseren erbrachten die Arbeiten von Gallardo (Gallardo et al. 1996) und Singer (Singer et al. 1990).

Eine Erklärungsmöglichkeit für die erhöhten Spermienkonzentrationen wären verlängerte Karenzzeiten.

Konträr zu unseren Ergebnissen spricht die Publikation von Schwartz (Schwartz et al. 1983) von einer Abnahme der täglichen Spermienproduktion und einer verminderten Motilität der Spermien bei steigendem Lebensalter.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt eine vor einigen Jahren veröffentlichte Studie, die von rückgängigen Spermienkonzentrationen, einem geringeren Anteil mobiler Spermien, einer geringeren Motilität und einem niedrigeren Anteil an sich schnell bewegenden Spermien mit steigendem Alter der Patienten berichtet (Centola et al. 1999).

Haidl (Haidl et al. 1996) bestätigt diese Beobachtungen zum Teil in seiner wissenschaftlichen Arbeit, in dem er signifikant niedrigere Spermienkonzentrationen

nen in der Altersgruppe der um die 50-jährigen verglichen mit der Altersgruppe der um die 32-jährigen aufzeigt.

4.3.3 Leukozytenkonzentration

Zusätzlich beobachteten wir die höchsten Leukozytenkonzentrationen bei der jüngsten Gruppe (19-24 Jahre), verglichen mit allen anderen Altersgruppen.

4.3.4 Morphologie

Die Parameter der 25 - 44jährigen waren im Bereich der Morphologie markant. Sie wiesen den niedrigsten Anteil an normal geformten Spermien auf verglichen zu den Altersgruppen der unter 24-jährigen und der über 45-jährigen.

Dies steht im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Centola und Eberly (Centola und Eberly 1999), die postulieren, dass sich der Anteil fehlerhafter Spermienformen mit steigendem Alter vermehrt.

4.3.5 Vitalität

Die Vitalität der Spermien war prozentual am höchsten in der jüngsten Altersgruppe (19 - 24jährige).

4.3.6 Fazit

Die vorliegende Studie demonstriert spezifische Korrelationen zwischen Alter der Patienten und Samenparametern. Neben der signifikanten negativen Korrelation der Leukozytenkonzentration und der Vitalität zum Alter eruieren wir eine mäßig negative Korrelation des Volumens. Weiterhin tritt eine positive Korrelation zwischen dem Alter der Männer und der Spermienkonzentration auf.

Wir fanden jedoch keine negative Korrelation von Motilität und Morphologie zum Alter. Die Qualität der Morphologie verbesserte sich vielmehr leicht mit den zunehmenden Lebensjahren.

Überraschen mag das Auftreten von niedrigeren Spermienkonzentrationen, sowie der geringeren Anteile motiler und morphologisch normalgeformter Spermien zwischen dem 25. und 44. Lebensjahr bei unserer Untersuchung. Diese Ergebnisse könnten durch die meist größere sexuelle Aktivität in diesem Alter erklärt werden. Auch die vermehrte zu einem früheren Zeitpunkt im Lebenszyklus stattfindende Exposition gegenüber Umweltgiften, verglichen mit der Gruppe der älteren Männer, könnte ein Grund für die verminderte Qualität der Spermien sein. Die Gruppe der unter 25jährigen weist sowohl im Bereich der Spermienkonzentration wie auch der Motilität, Morphologie und Vitalität höhere Werte auf als die Bezugsgruppe der 25 - 44jährigen, was auf eine kürzere Kontaktzeit mit Umweltgiften zurückzuführen sein könnte.

Wie man an den Ergebnissen unserer Untersuchung zu den altersassoziierten Schwankungen der Spermienparameter und der bereits existierenden, oft widersprüchlichen Literatur sieht, ist es schwierig einen Zusammenhang zwischen Alter und Spermienparametern herzustellen. Ejakulatuntersuchungen bei älteren Männern sind in weiten Kreisen der Öffentlichkeit und sogar bei der Ärzteschaft ein Tabu (Nieschlag et Behre, 2000). Deshalb existiert nur wenig Datenmaterial über die Spermienbeschaffenheit bei älteren Männern. Auch bei der vorliegenden Studie sind die Erkenntnisse mit Vorsicht zu werten, da bei den Spermioogrammen erst ab dem Jahr 1996 Altersangaben erfolgten und demzufolge auch nur die Spermioogramme von 1.967 Männern in die Altersanalyse einfließen. Weiterhin lag das Durchschnittsalter bei 34 Jahren mit einer Standardabweichung von +/- 6 Jahren. Die älteste Gruppe der 45- bis 55-jährigen war mit einer Zahl von 105 nur mäßig vertreten. Mit einem Altersmaximum von 55 Jahren ist das Klientel der Ambulanz für unfruchtbare Paare an der Universitätsfrauenklinik Würzburg nicht repräsentativ für die Seneszenz. Da andere Studien ihre Probanden auf ähnliche Weise rekrutieren bzw. Samenspenden für die Assistierte Reproduktion analysierten, bestehen dort ähnliche Probleme.

Auch die Gründe für die Schwankungen der Spermienparameter im Lebenszyklus sind nur in Bruchteilen bekannt. Im diesem Forschungsbereich bestehen noch erhebliche Wissenslücken, die hoffentlich in den nächsten Jahrzehnten geschlossen werden können.

4.4 Kritische Anmerkung zur Methodik von Fertilitätsstudien

In allen drei Bereichen unserer Untersuchung kommt es zu starken Abweichungen, aber auch zu Übereinstimmung mit der bereits existierenden Literatur. Bei der Recherche zum Thema Spermienqualität fallen die oft widersprüchlichen Erkenntnisse der verschiedenen Forschergruppen auf.

Diese differierenden Ergebnisse führen zu den folgenden Fragen:

Sind möglicherweise unterschiedliche Techniken und Testmethoden, die bei den einzelnen Studien zum Einsatz kommen, verantwortlich für die Diskrepanzen verschiedener Arbeitsgruppen? Oder spielen die variierenden Studienkollektive, deren Samenparameter untersucht werden, eine wichtige Rolle in Bezug auf die Resultate?

Bedauerlicherweise können diese Fragen derzeit noch nicht beantwortet werden. Schon eine einzelne Studie, wie die, welche durch Carlsen (Carlsen et al. 1992) durchgeführt wurde, verursacht kontroverseste Diskussionen. Die drei Hauptkritikpunkte sind:

- Die fragliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Laboratorien, die in Carlens Arbeit einbezogen wurden. Es waren 61 unterschiedliche Studien für Carlens Metastudie analysiert worden;
- Differierende sexuelle Karenzzeiten, welche die Männer vor der Ejakulatsammlung einhielten;
- Sowie die Verwendung verschiedener Labormethoden und -techniken.

Die Zweifel an der Aussagekraft der Studie von Carlsen sind auch für andere Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Spermienqualität bezeichnend. Einige der aufgezeigten Kritikpunkte lassen jedoch die Tatsache außer Acht, dass es sich bei den verwendeten Techniken jeweils um standardisierte Methoden handelt.

Der Aussagewert von Studien wäre jedoch weniger anfechtbar, wenn die einzelnen Untersuchungen, die für die Forschungsarbeiten analysiert werden, in einem einzigen Labor stattfinden würden.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie evaluierte von verschiedenen Laborgruppen durchgeführte Ejakulatanalysen. Die Untersuchung von Samenkonzentration und -volumen ergab bemerkenswerte Übereinstimmungen in den unterschiedlichen Laboratorien. Im Gegensatz dazu differierten die Ergebnisse bei der Analyse von Spermienmotilität und Morphologie stark (Jorgensen et al. 1997). Demzufolge bedarf die Spermienanalyse weiterer Standardisierungs- und Automatisierungsverfahren, um wirklich vergleichbare Daten aus verschiedenen Laboratorien oder auch nur von verschiedenen Laboranten zu erhalten.

Eine Vereinheitlichung und strenge Einhaltung der sexuellen Karenzzeiten vor der Ejakulatgewinnung würden sich ebenfalls positiv auf die Vergleichbarkeit von Studien auswirken und den Kritikern den Wind aus den Segeln nehmen.

Zum Abschluss der Diskussion ist es uns wichtig herauszustellen, dass die in unserer Forschungsarbeit durchgeführten Samenanalysen über den ganzen Untersuchungszeitraum hinweg in einem Labor durch die gleichen drei erfahrenen Laboranten unter Verwendung einheitlicher Methoden durchgeführt wurden. Ähnlich wie in anderen IVF-Laboratorien wurde die Spermienkonzentration bei der Routine Samenanalyse mit Hilfe der Hämocytometrie Methode ermittelt, die besonders akkurate Ergebnisse ergibt.

Verbesserungsfähig wäre auch bei unserer Studie eine Vereinheitlichung der sexuellen Karenzzeiten sowie eine genauere Definition und Auswahl des Studienkollektivs, welches durch seine Mischung aus infertilen und fertilen Besuchern des IVF-Labors Inhomogenitäten aufweist.

5. Zusammenfassung

Während des 14-jährigen Untersuchungszeitraumes nahmen die Spermienkonzentration, die Leukozytenkonzentration sowie der Anteil an morphologisch normalen Spermien und die Vitalität des Probandenejakulates ab. Weiterhin konnten wir eine signifikante Deszendenz der Motilität beweisen, jedoch nicht in der Quantität wie sie in anderen Studien beschrieben wurde. Ein Rückschluss auf die Entwicklung der Spermienqualität in der Allgemeinbevölkerung ist auf Grund der fraglichen Repräsentativität des Klientel unserer Studie jedoch nicht möglich.

Unser Datenmaterial zeigt zusätzlich jahreszeitliche Schwankungen der Spermienparameter mit höheren Spermienkonzentrationen während der Winter- und Frühlingsmonate, sowie einem größeren Anteil motiler und morphologisch normaler Spermien während des Sommers.

In unserem dritten Forschungsbereich über die Zusammenhänge zwischen Alter und Spermienparametern können wir eine positive Korrelation zwischen Spermienkonzentration und Alter, sowie negative Korrelationen zwischen Alter und Leukozytenkonzentration, wie auch zwischen Alter und Vitalität aufzeigen. Weitere Studien sind auf diesem Gebiet notwendig und gerechtfertigt, um zu einem besseren Verständnis der androgenen Fertilität zu gelangen. Die Einführung weiterer Standardisierungsverfahren würde eine bessere und fehlerfreie Spermienanalyse gewährleisten.

6. Literatur

Acacio BD, Gottfried T, Israel R, Sokol RZ. 2000. Evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis. *Fertil Steril.*, 73(3), 595-597.

Andolz P, Bielsa MA, Vila J 1999. Evolution of semen quality in northeastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod*, 14, 731-735.

Auger J, Jouannet P. 1997. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Hum Reprod*, 12, 740-745.

Auger J, Kunstman JM, Czyglik F, Jouannet P. 1995. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*, 332, 281-285.

Bioessays., 21(7), 614-21.

Bonde JP, Giwercman A (1995) Occupational hazards to male fecundity. *Reprod Med Rev* 4:59-73.

Bruckert E.: Wie häufig ist ungewollte Kinderlosigkeit? *Andrologia* 23 (1991) 245-250.

Carrell DT, Middleton RG, Peterson CM, Jones KP, Urry RL, 1993. Role of the cumulus in the selection of morphologically normal sperm and induction of acrosome reaction during human in vitro fertilization. *Arch. Androl.*, 31, 133-137.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. 1992. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 305, 609-613.

Centola GM, Eberly S. 1999. Seasonal variations and age-related changes in human sperm count, motility, motion parameters, morphology, and white blood cell concentration. *Fertil Steril*, 72, 803-808.

Clade, Dr. Harald 1996. Unfruchtbarkeit: Gesundheitsproblem in vielen Ländern. *Deutsches Ärzteblatt* 93, 4, 156

Clermont Y. 1966. Spermatogenesis in man. A study of the spermatogonal population. *Fertil Steril*, 17, 705-721.

Cooper TG, Keck C, Oberdieck U, Nieschlag E: Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions from healthy normal and oligozoospermic men. *Hum. Reprod.* 8 (1993) 1251-1258.

Ensslen Sc, Riedel HH, Blüthgen H, Heeschen W, Grillo M, Jung H (1990) Chlorkohlenwasserstoffe in Follikelflüssigkeit und Sperma. *Fertility* 6: 119-122.

Farley TMM, Belsey FH (1988) The prevalence and aetiology of infertility. In *Biological Components of Fertility. The Proceedings of the African Population Conference, Dakar, Senegal, November 1988. International Union for the Scientific Study of Population, Liege, Belgium, vol 1, pp 2.1.15-2.1.30*

Fathalla MF (1992) Reproductive health: a global overview. *Early Hum Dev* 29/1-3:35-42.

Fisch H, Goluboff E, Olson J, Feldshuh J, Broder S, Barad D. 1996. Semen analyses in 1283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril*, 65, 1009-1014.

Gallardo E, Simon C, Levy M, Guanes PP, Remohi J, Pellicer A. 1996. Effect of age on sperm fertility potential: oocyte donation as a model. *Fertil Steril*, 66, 260-264.

Gandy J, Millner GC, Bates HK, Casciano DA, Harbison RD (1990) Effects of selected chemicals on the glutathione status in the male reproductive system of rats. *J Toxicol Environ Health* 29:45-57.

Generoso WM, Cain KT, Hughes LA, Sega GA, Braden PW, Gosslee DG, Shelby MD (1986) Ethylene oxide dose and dose-rate effects in the mouse dominant-lethal test. *Environ Mutagen* 8:1-7.

Haidl G, Jung A, Schill W-B. 1996. Ageing and sperm function. *Hum Reprod*, 11, 558-560.

Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Ernst E, Hendriksen TB, Kolstad HA, Giwercman A, Skakkebaek NE, Olsen J (1998) Semen quality and sex hormones with reference to metal welding. *Reprod Toxicol* 12:91-95;29-37.

Hotchkiss RS. 1941. Factors in stability and variability of semen observations on 640 successive samples from 23 men. *J Urol*, 45, 875-888.

Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. 1996. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ*, 312, 457-458.

Jacobi G. 2003. *Praxis der Männergesundheit*. Thieme. 30, 204-212; 31, 212-217; 33, 221-228.

Johanson G (1988) Aspects of biological monitoring of exposure to glycol ethers. *Toxicol Lett* 43:5-21.

Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. 2001. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*, 16, 1012-1019.

Jorgensen N, Auger J, Giwercman A, Irvine DS, Jensen TK, Jouannet P, et al. 1997. Semen analysis performed by different laboratory teams. An intervariation study. *Int J Androl*, 20, 201-208.

Keck, Neulen, Behre, Breckwoldt. 2002. *Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie. Frauenheilkunde. Thieme. I*, 232-303.

Juul S, Karmaus W, Olsen J and the European Infertility and Subfecundity Study Group (1999) Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum Reprod* 14:1250-1254.

Kandeel FR, Swerdloff RS (1988) Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception. *Fertil Steril* 49:1-23.

Kidd SA, Eskenazi B, Wyrobek AJ. 2001. Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. *Fertile Steril*, 75, 237-248

Kirby R, Kirby M, Farah R. 2002. Verlag Hans Huber. *Männerheilkunde. Infertilität. S. 239- 249.*

Korenman SG. 1989. Sexual function and dysfunction. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Eds. *Williams textbook of endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 927-938.*

Krause A, Krause W. 2002. Seasonal variations in human seminal parameters. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 101 (2), 175-178.

Krause W: Einfluß von Ejakulat-Parametern auf die Fertilitäts-Prognose. Jahrestagung Dtsch. Gesellschaft für Andrologie. Hamburg 24./25.9.1993.

Lancranjan I, Popescu HI, O GA, Klepsch I, Serbanescu M (1975) Reproductive ability of workmen occupationally exposed to lead. Arch Environ Health 30:396-401.

Lerchl A, Simoni M, Nieschlag E (1993) Changes in seasonality of birth rates in Germany from 1951 to 1990. Naturwissenschaften 80:516-518.

Levine RJ, Bordson BL, Mathew RM, Brown MH, Stanley JM, Starr TB. 1988. Deterioration of semen quality during summer in New Orleans. Fertil Steril, 49, 900-907.

Mazumdar S, Levine AS. 1998. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Fertil Steril, 70, 799-810.

McLeod J, Heim LM. 1945. Characteristics and variations in semen specimens in 100 normal young men. J Urol, 54, 474-482.

Mieusset R, Bujan L (1994) The potential of mild testicular heating as a safe, effective and reversible contraceptive method for men. Int J Androl 17:186-191.

Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Potonnier F. 1995. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. Hum Reprod, 10, 613-619.

Mortimer D, Templeton AA, Lenton EA, Coleman RA. 1983. Annual patterns of human sperm production and semen quality. Arch Androl, 10, 1-5.
Obstet Gynecol Reprod Biol. 10, 101(2), 175-178.

Nieschlag E, Behre H.M. 2000. Springer. Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 19-21.

Pajarinen JT, Karhunen PJ (1994) Spermatogenic arrest and Sertoli cell-only syndrome – common alcoholic – induced disorders of the human testes. *Int J Androl* 17:292-299-

Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, Rorth M, Giwercman A. 1999. Semen quality and reproductive hormones before orchidectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol*, 17, 941-947.

Purvis K, Christiansen E. 1993. Infection in the male reproductive tract: impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*, 16, 1-13.

Ratcliffe JM, Schrader SM, Steenland K, Clapp DE, Turner T, Hornung RW (1987) Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med* 44:317-326.

Reinberg A, Smolensky MH, Hallek M, Smith KD, Steinberger E. 1988. Annual variation in semen characteristics and plasma hormone levels in men undergoing vasectomy. *Fertil Steril*, 49, 309-315.

Roediger B, van der Ven H, Schlebusch H, Wagner U, Knapp M, Al-Hasani S, Diedrich K, Krebs D (1989) Einfluß von Pestiziden auf die Funktion von Spermatozoen in vitro. *Arch Gynecol Obstet* 245:1041-1042.

Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG (1974) Effect of graded dose of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 59:665-678.

Rowley MJ, Teshima F, Heller CG. 1970. Duration of transit of spermatozoa through the human male ductular system. *Fertil Steril*, 21, 390-396.

Runnebaum B, Rabe T. 1994. Fortpflanzungsmedizin. Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin. Springer-Verlag. Band 2.

Saint Pol P, Beuscart R, Leroy-Martin B, Herman E, Jablonski W. 1998. Circannual rhythms of sperm parameters of fertile men. *Fertil Steril*, 51, 1030-1033.

Schalue TK, Webert SK, Rognsvoog LM, Schlitter CS, Grainger DA, Tajden BL, et al. 1997. Monthly variation among semen samples from 4114 infertility patients. Presented at the 1997 Annual Meeting of the American Society for reproductive Medicine, Cincinnati, Ohio; abstracts pg. 214.

Schill WB: Natürliche Methoden der männlichen Kontrazeption. *Fertilität* 5 (1989) 179.

Schwartz D, Mayaux M-J, Spira A, Moscato M-L, Jouannet P, Czyglik F. 1983. Semen characteristics as a function of age in 833 fertile men. *Fertil Steril*, 39, 530-535.

Schwartz D, Mayaux M-J: Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982; 306; 404-406.

Sharpe RM, Skakkebaek NE. 1993. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet*, 341, 1392-1395.

Singer R, Sagiv M, Levinsky H, Allalouf D. 1990. Andrological parameters in men with high sperm counts and possible correlation with age. *Arch Androl*, 24, 107-111.

Steck T. 2001. Praxis der Fortpflanzungsmedizin. Manual für Praxis, Klinik und Labor. Schattauer.

Steeegers-Theunissen RPM. 1995. Maternal nutrition and obstetric outcome. Baillieres Clin Obstet Gynaecol, 9, 431-443.

Swan SH, Elkin EP. 1999. Declining semen quality: can the past inform the present?

Swerdloff RS, Overstreet JW, Sokol RZ, Raifer J. 1985. UCLA conference: infertility in the male. Ann Intern Med, 103, 906-919.

Tas S, Lauwerys R, Lison D. 1996. Occupational hazards for the male reproductive system. Crypt Rev Toxicol 26, 261-307.

Templeton AA (1992) The epidemiology of infertility. In: Templeton AA, Drife JO (eds) Infertility. Springer London, pp 23-32.

Tinneberg H.-R., Ottmar C. 1995. Moderne Fortpflanzungsmedizin. Grundlagen, IVF, ethische und juristische Aspekte. Georg Thieme Verlag.

Toppari J, Larsen JC, Christiansen p, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ, (1996) Male reproductive health and environmental xenoestrogens. Environ Health Perspect 104 Suppl 4:741-803

Tuerlings JHAM, de France HF, Hamers A, Hordijk R, van Hemel JO, Hansson K et al. 1998. Chromosome studies in 1792 males prior to intracytoplasmic sperm injection: the Dutch experience. Eur J Hum Genet, 6, 194-200.

Vermeulen A, Kaufman JM. 1995. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm Res, 43, 25-28.

Vermeulen A, Rubens R, Verdonck L. 1972. Testosterone secretion and metabolism in male senescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 34, 730-735.

Vine MF, Tse CK, Hu P, Truong KY. 1996. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril*, 65, 835-842.

Vogt HJ, Heller WD, Obe G (1984) Spermatogenesis in smokers and non-smokers: an andrological and genetic study. In: Obe G (ed) *Mutation in man*. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 247-291.

Weiske W.-H. 1994. *Infertilität beim Mann. Diagnostik und Therapie*. Thieme.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14:509-526.

Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH (1977) Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 2:1259-1261.

Wokalek, Wetterauer, Heite. 1995. *Männerheilkunde. Andrologie*. Gustav Fischer Verlag

World Health Organization. 1993. *Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction*. 3rd ed. New York; Cambridge University Press,

WHO Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion (1999) Übersetzung von Nieschlag E, Nieschlag S, Bals-Pratsch M, Behre HM, Knuth UA, Meschede D, Niemeier M, Schick A.; 4. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York

Anhang



Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Frauenklinik und Hebammenschule
 Direktor Prof. Dr. med. J. Diehl
Labor für In Vitro Fertilisierung und assistierte Reproduktionsmedizin
 Josef-Schneider Straße 4
 97080 Würzburg
 Tel: 0931 / 201-25648
 Fax: 0931 / 201-25625



Probespermiogramm (PSG)

Datum: _____

♀ Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____

♂ Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____

- Nativejakulat
- Kryoejakulat
- Mesa/Tese
- Kryokonservierung erfolgt

aufgearbeitetes Ejakulat:

Gewinnungszeit		
Aussehen/Konsistenz		
pH-Wert		
Volumen [ml]		
Konzentration [mio/ml]		
Menge (gesamt)		
Leukozyten/Rundzellen		
Bakterien/Detritus		
Motilität (A,B,C,D) ₁		
Motilität (A + B)		
Vitalität [%] ₁		
Morphologie [%] ₁		

₁ = nach WHO-Handbuch

Befund: _____

- OAT Grad I
- OAT Grad II
- OAT Grad III

Bemerkungen: _____

Danksagung

Bei Herrn Professor Thomas Steck möchte ich mich sehr für die Überlassung des Themas, die schnelle Korrekturlesung, sowie die sinnvollen Verbesserungsvorschläge und seine Geduld bedanken.

Herrn Doktor Liebermann gebührt besonderer Dank für die freundliche, individuelle und kompetente Betreuung und Beratung.

Frau Professor Dr. Bröcker danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herr Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg und Herr Stefanelli gaben mir bei der statistischen Auswertung der Daten wertvolle Ratschläge.

Meinen Eltern möchte ich für die stete Unterstützung in vielen Bereichen, besonders aber bei der Kinderbetreuung danken.

Meinem Bruder Martin vielen Dank für die Mithilfe und ganz besonders für die motivierende Unterstützung „zum Ende“ hin.

Mein Dank geht auch an Judith Heilig, Jakob Assländer, Richard Schömig und Markus Lurz für die Hilfe bei der Arbeit am Computer.

Lebenslauf

Persönliches:

Name: Katharina Marita Heilig
Geburtsdatum: 18.01.1970
Geburtsort: Würzburg
Familienstand: verheiratet, zwei Kinder (geb.:1999)

Schul- und Ausbildung:

1976-1981 Grundschole Hettstadt
1981-1990 St.-Ursula-Gymnasium Würzburg, Abschluß
Abitur
1991-1993 Ausbildung zur Masseurin; Tätigkeit als
Schwesternhelferin

Studium:

11/93-03/94 Humanmedizin Universität Würzburg
04/94-03/02 Humanmedizin Universität Witten-Herdecke
08/00-11/00 Humanmedizin Universität Würzburg

Staatsexamen:

03/96 Ärztliche Vorprüfung
03/97 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/99 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/01 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

02/00-05/00 Innere Medizin, Metro Health Centre
Cleveland/USA
08/00-11/00 Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinik Würzburg
11/00-02/01 Chirurgie/Notfallmedizin, Lismore/Australien

Weiterbildungszeit:

Seit 08/03 Kreiskrankenhaus Tauberbischofsheim, Abteilung
für Innere Medizin

Hettstadt, März 2005