

23 Weibliche und männliche Fertilitätsstörungen und Risiken der assistierten Fertilisation

T. KATZORKE, M. RICKERT-FÖHRING, P. BIELFELD und F.B. KOLODZIEJ

23.1 Weibliche Fertilität

Ca. 10–15% der Paare im reproduktionsfähigen Alter bleiben ungewollt kinderlos. Der Anteil steigt tendenziell durch den zunehmend „späten Kinderwunsch“. Das durchschnittliche Alter der Erstgebärenden hat sich u. a. aus Gründen der Ausbildungszeit und Berufstätigkeit der Frau zwischen 1970 und 2000 vom 24. auf das 30. Lebensjahr verschoben. Eine gewollte Kinderlosigkeit kommt in ca. 10% der Ehen vor.

■ Gutachterliche Bewertung

Die ärztliche Begutachtung der Zeugungsfähigkeit von Frau und Mann wird durch eine oft multifaktorielle Störung der reproduktiven Funktionen eines oder beider Geschlechtspartner erheblich erschwert. Monokausale Fertilitätsstörungen sind eher selten. So wird die individuelle Zeugungsfähigkeit in unterschiedlichem Ausmaß sowohl durch endokrine, genetische, anatomische und altersabhängige Faktoren als auch Umweltfaktoren wie Genussgifte und Umweltchemikalien beeinflusst. Während für die Genussgifte und deren gegenseitig potenzierende Wirkungen zunehmend wissenschaftliche Nachweise vorliegen, wird der Beleg fertilitätsschädigender Wirkungen von Chemikalien oft im Tierexperiment (meist mit Einzelsubstanzen) erbracht. Dabei bleibt die Risikoabschätzung für den Menschen schwierig, da Probleme mit der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen bestehen und sich jeder Mensch in seiner individuellen Umwelt einer fast unüberschaubaren Vielfalt verschiedenster Substanzgruppen in meist niedrigen und niedrigsten Einzelkonzentrationen gleichzeitig ausgesetzt sieht. Neben der Störung der Gametenbereitstellung können diese Umweltfaktoren nach erfolgreicher Gametenverschmelzung die Einnistung des befruchteten Eies behindern oder das Absterben des bereits eingenisteten Embryos bewirken (Abortauslösung).

Im Sinne einer Fertilitätsprophylaxe muss deshalb betont werden, dass jeder einzelne Mensch selbst die Verantwortung für seine eigene Gesundheit und die seiner Schutzbefohlenen trägt.

23.1.1 Normale weibliche Fertilität

Unter weiblicher Fertilität wird die Fähigkeit verstanden, ein Kind zu gebären. Davon wird die Infertilität (das Unvermögen, ein Kind bis zu seiner Lebensfähigkeit auszutragen) und die *Sterilität* (Unfruchtbarkeit, Unfähigkeit schwanger zu werden) unterschieden. In der medizinischen Praxis wird von *Sterilität* gesprochen, wenn ein Paar trotz regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs innerhalb von einem Jahr keine Gravidität erzielt. Bei gesunden Paaren im reproduktiven Alter gehen statistische Untersuchungen (Mariani u. Schwartz 1983) bei einer monatlichen Schwangerschaftschance von 20% von einer kumulativen Schwangerschaftsrate nach 12 Monaten von 93% aus, d. h. 7% der Paare werden nicht schwanger. Somit ist die diagnostische Abklärung der ungewollten Kinderlosigkeit nach einem Zeitintervall von einem Jahr sinnvoll, dies gilt insbesondere für die Frau im Alter von über 30 Lebensjahren. Wesentlichen Einfluss auf die weibliche Fertilität haben das Alter, die Koitusfrequenz, Infektionen, die Lebensführung und Umwelteinflüsse.

23.1.2 Weibliche Fertilitätsstörungen

Alter

Daten aus Inseminationsstudien mit Spenderejakulaten, die den Einfluss des männlichen Partners konstant halten, zeigen mit zunehmendem Alter der Frau eine abnehmende Konzeptionsrate (Federation CECOS, Schwartz u. Mayaux 1982). Die kumulativen Schwangerschaftsraten nach 12 Behandlungszyklen waren 73%, 74%, 62% und 54% in den Altersgruppen unter 25, 26–30, 31–35 und älter 35 Lebensjahren. Eine holländische Untersuchung (van Noord-Zaadstra et al. 1991) an 751 Frauen ergab kumulative Schwangerschaftsraten nach 12 Zyklen von 70–75% für Frauen im Alter unter 35 gegenüber 49% über 35 Lebensjahren. Dies wird v. a. durch eine nachlassende Ovarialfunktion in Abhängigkeit vom Alter erklärt. Bereits vom 25. Lebensjahr an lässt sich ein Anstieg der FSH-Werte parallel zum Alter erkennen (Ebbery et al. 1994). Die Serumkon-

zentrationen von FSH und Inhibin B in der frühen Follikelphase stellen daher, in Kombination mit Estradiol und Progesteron in der zweiten Zyklushälfte, einen der wichtigsten diagnostischen Parameter dar, um eine nachlassende Ovarialfunktion zu erfassen (Gülekli et al. 1999; Corson et al. 1999). Andererseits zeigen die Ergebnisse von Oozytentransferstudien (Flamigni et al. 1993), dass normale Schwangerschaftsraten auch bei älteren Frauen (21.–35. Lj. 45%, 36.–40. Lj. 29%, 41.–49. Lj. 24%, 50.–61. Lj. 29%) erzielt werden können, falls die Oozyte von einer jüngeren Frau (Spenderin) stammt. Aber auch hier ist ein Abfall der Schwangerschaftsrate nach dem Alter von 35 Jahren erkennbar.

Dauer der Kinderlosigkeit

Die Dauer der Kinderlosigkeit hat wesentlichen Einfluss auf die Konzeptionswahrscheinlichkeit und stellt einen wichtigen anamnestischen Parameter für die Prognose der Therapie dar. Eine Untersuchung an 969 holländischen Paaren (Eimers et al. 1994) zeigte, dass pro Jahr der Infertilität die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption um 11% sinkt. Danach hat eine Frau mit 7-jähriger Kinderlosigkeit nur eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, eine Schwangerschaft zu erzielen im Vergleich zu einer Frau mit einjähriger Infertilität. Gibt es allerdings in der Vergangenheit bereits eine Schwangerschaft, so hebt dieser Faktor die Chance für eine Konzeption um rund 74% im Vergleich zum Kollektiv einer primären Infertilität.

Koitusfrequenz

Mit steigender Koitusfrequenz nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, zum optimalen Zeitpunkt fertilisierungsfähige Spermien in die Tuben zu bringen. Die Konzeptionsrate steigt von 17% auf 90% innerhalb von sechs Monaten an, wenn die Koitusfrequenz von <1 auf >3 pro Woche zunimmt (MacLeod u. Gold, 1953). Nach wiederholter Analyse früherer Publikationen tritt die höchste Rate spontaner Konzeptionen ein, wenn der Koitus am Tage vor der Ovulation erfolgt (Dunson et al. 1999). Beobachtungen, dass die Fertilität mit zunehmender Ehedauer sinkt, werden, ebenso wie die Abnahme der Konzeptionswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter, auch auf eine abnehmende Koitusfrequenz zurückgeführt (Menken et al. 1986).

Infektionen

Postinfektiöse Veränderungen der Eileiter sind in 20–30% Ursache einer weiblichen Sterilität und stellen die größte Gruppe der organisch bedingten Sterilitätsursachen dar. Ausgangspunkt sind meist as-

zendierende Genitalinfektionen mit Chlamydien (oft asymptomatisch), Mykoplasmen, Streptokokken, Staphylokokken oder Gonokokken sowie auf die Adnexe übergreifende Entzündungen der Nachbarorgane (z. B. Appendizitis). Speziell für Gonokokken (Sherman et al. 1987, Westrom 1975) und Chlamydien (Moller et al. 1985, Robertson et al. 1987) liegen Studienergebnisse vor, die den ursächlichen Zusammenhang zwischen Infektion und meist peripherem Tubenverschluss aufzeigen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein tubarer Faktor als Ursache der Kinderlosigkeit besteht, steigt mit der Zahl der Sexualpartner in der Vergangenheit an und ist dabei zusätzlich mit dem Zeitpunkt der ersten Aufnahme sexueller Beziehungen korreliert. Die eingesetzte Kontrazeptionsform ist dabei zu berücksichtigen. Es ist nicht endgültig geklärt, ob die Wahrscheinlichkeit einer Adnexitis durch den Gebrauch eines Intrauterinpearsars (IUP) gesteigert ist (Grimes 2000); dagegen ist die Gefahr einer aufsteigenden Infektion bei Einnahme eines oralen Kontrazeptivums durch den Gestageneffekt auf den Mukus verringert. Man wird daher bei einer ehemaligen IUP-Trägerin schneller zu einer Überprüfung der Tubenpassage raten als bei einer Frau mit langjähriger Anamnese einer oralen Kontrazeption oder bei Kondombenutzung durch den Partner. In den meisten Fällen ist bei Infektionen der Geschlechtsorgane eine antibiotische Therapie beider Partner erforderlich. Eingriffe im Rahmen der Sterilitätstherapie (z. B. Inseminationen) und der Sterilitätsdiagnostik wie Hysterosalpingographie (HSG), Hysteroskopie oder sonographische HSG können in seltenen Fällen zu entzündlich bedingten Eileiterveränderungen führen. Dagegen finden sich postoperative Tubenerkrankungen häufiger nach Abrasionen, instrumentellen Nachtastungen im Wochenbett, Abruptioes sowie infektiösen Appendix- und Darmerkrankungen. Ein ausgeprägter postinfektiöser Tubenmukosaschaden ist weder medikamentös noch operativ korrigierbar, Tubargraviditäten finden sich bei diesen Patientinnen häufiger. Eine Schädigung des Keimepithels durch Virusinfektionen mit folgender Ovarialinsuffizienz wird schon lange diskutiert. Bisher ist die Mumpsoophoritis jedoch die einzige Virusinfektion, die in Zusammenhang mit dem Eintreten einer vorzeitigen Menopause gebracht werden konnte (Cramer et al. 1983). Diskutiert werden noch Windpocken, Shigellen und Malaria als mögliche infektiöse Ursachen einer Oophoritis (Rebar u. Conolly 1990).

Genussgifte

■ Rauchen

Tabakkonsum führt zur Kontamination des Organismus mit über 1000 Chemikalien, von denen nicht wenige, wie z. B. Anilin, Arsen, Benzopyren, Blausäure, Kadmium, Dioxine, Hydrazin, Kohlenmono-

xid, Nikotin, Nitrosamine, verschiedenste Pestizide und Vinylchlorid, eine fruchtbarkeitsschädigende Potenz besitzen (Übersicht bei Hanf 1998). Im Gegensatz zu den wenig definierten Umweltfaktoren kommt der Nikotinexposition eine praktische Rolle zu, die zudem vergleichsweise leicht eliminiert werden kann. Der Einfluss des Nikotins in der Literatur wird unterschiedlich beurteilt. Während eine prospektive Studie (Florack et al. 1994) keinen Einfluss moderaten Rauchens (1–10 Zigaretten/Tag) auf die Fekundabilität zeigt, fand eine große englische Untersuchung deutlich negative Effekte. Bei 11 407 Personen, die 1958 in Großbritannien geboren und anschließend über die Jahre analysiert wurden, bewirkte der Nikotinkonsum auf weiblicher Seite einen Anstieg der Konzeptionslatenz um 12%. Das Rauchen des Partners führte dabei nicht zu einem negativen Effekt auf die Fertilität, wenn man für sozioökonomische Faktoren korrigierte (Joffe u. Li 1994). Eine prospektive dänische Studie bei 430 Paaren zeigte bei Raucherinnen eine Verminderung der Fertilitätsrate im Vergleich zu Nichtraucherinnen auf 0,53 (95%-Konfidenzintervall: 0,31–0,91), wobei es auch eine Rolle spielte, ob bereits die Mütter der untersuchten Frauen während der Schwangerschaft geraucht hatten (Jensen et al. 1998). Es wurde berichtet, dass bei Raucherinnen die IVF-Ergebnisse schlechter sind (Rosevear et al. 1992). Eine retrospektive Studie beurteilt die Fertilität von Raucherinnen als halb so hoch wie die von Nichtraucherinnen (Alderete et al. 1995). Die Menopause tritt bei Frauen in der Altersgruppe zwischen 44 und 53 Jahren bei Raucherinnen, die eine halbe Packung Zigaretten oder mehr pro Tag rauchen, deutlich früher ein als bei Nichtraucherinnen (Mattison 1985). Insgesamt sollte daher der Ratschlag, das Rauchen bei einer Infertilitätsbehandlung aufzugeben, unbedingt Bestandteil der Patientenberatung bei der Erstvorstellung sein.

■ Alkohol

Die Auswirkungen des Alkohols auf die Ovarfunktion sind nicht eindeutig, zumindest solange kein Alkohol-induzierter Leberschaden (van Thiel 1981) besteht. Während man annimmt, dass die Fertilität von Alkoholikerinnen durch Ovulationsstörungen und eine erhöhte Endometrioserate nur eingeschränkt ist (Grodstein et al. 1994), ist ihre Abortrate eindeutig erhöht (Harlap u. Shiono 1980). Der Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist die quantitativ bedeutungsvollste teratogene Noxe. Eine Alkoholembryopathie findet man bei einem Drittel aller Kinder schwerer Alkoholikerinnen und bei 14% der Kinder mäßiger Trinkerrinnen (Ouellette et al. 1977). Die ärztliche Begutachtung wird in Anbetracht der Tatsache, dass Alkoholikerinnen oft auch verstärkt Nikotinabusus betreiben, deutlich erschwert.

■ Koffein

Hinweise auf Ovarfunktionsstörungen durch den Genuss von Koffein sind schwierig zu interpretieren, da oft eine enge Beziehung zu erhöhtem Zigarettenkonsum besteht. Eine direkte negative Beeinflussung wird nicht angenommen (Olsen 1991). Erst bei einem Konsum von mehr als 300 mg Koffein pro Tag soll die Konzeptionswahrscheinlichkeit pro Zyklus um 25% reduziert sein (Hatch u. Bracken, 1993).

Drogenkonsum

Die am häufigsten benutzten Rauschmittel Marihuana, Heroin, Kokain, Amphetamine, Lysergsäurediethylamid (*LSD*), Metaqualon sowie einige Psychopharmaka können über zentralnervöse Mechanismen Ovarfunktionsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen (Mueller et al. 1990). In Folge einer verminderten Dopaminfreisetzung können erhöhte Prolaktinspiegel gefunden werden (Smith et al. 1979). Die Hyperprolaktinämie beeinträchtigt die Gonadotropinsekretion. Als Folge davon resultieren Zyklusstörungen, eine Libidoabnahme und als spezielle Form der Zyklusstörung ein Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom (Gabbe 1984).

Medikamente

Verschiedene Substanzgruppen können die Fortpflanzungsfunktionen sowohl auf hypothalamisch-hypophysärer als auch auf ovarieller Ebene beeinträchtigen. Dazu gehören Psychopharmaka, Schlafmittel und Substanzen, die die Prolaktinsekretion verändern. Schilddrüsenpräparate, thyreostatisch wirksame Medikamente und Gluko- sowie Mineralokortikoide können dosisabhängig die Fortpflanzungsfunktionen beeinflussen. Barbiturate, Antikonvulsiva, einige Antibiotika und Tuberkulostatika können Leberenzyme induzieren und so den Steroidhormonstoffwechsel verändern (Leidenberger 1998). Zytotoxische Medikamente führen in Abhängigkeit von Dosis, möglichen Kombinationen und Alter der Patientin zur Schädigung des Keimepithels, wobei Störungen i. S. einer vorübergehenden Ovarialinsuffizienz bis hin zur vorzeitigen Menopause resultieren können.

Umwelttoxine

Zwar gibt es ausführliche Listen von Umweltchemikalien, die mögliche negative Einflussfaktoren auf die weibliche Fertilität aufführen (Baranski 1993), für die tägliche Praxis erscheinen derartige Aufstellungen bei der Beratung des individuellen Paares aber von geringer Konsequenz. Viele Studien zeigen

nur relativ niedrige Risikoerhöhungen. Das Risiko einer Infertilität steigt bei Frauen, die konstant Toxinen wie Anästhetika, Schneideölen, chemischen Reinigungsagentien, Asbest und Textilfarbstoffen ausgesetzt sind. Auch eine starke Lärmbelastung erhöhte das Risiko einer Infertilität um den Faktor 2,4 (Rachootin u. Olsen 1983). Weniger als 1% der mehr als 60 000 Chemikalien, die auf einer toxischen Substanzliste geführt werden, sind überhaupt untersucht (Scialli 1994). Schädigungen der Fruchtbarkeit werden für folgende Substanzen diskutiert:

■ Schwermetalle

Experimentelle Untersuchungen deuten eine Ovarkeimepithelschädigung durch Blei an (intrauterine Exposition, Mausmodell). Ältere Untersuchungen berichten bei hoher Bleibelastung über Zyklusstörungen, Infertilität und Abortneigung; hinsichtlich niedriger Expositionsmengen liegen keine zuverlässigen Daten vor. Viel diskutiert wurde die Quecksilberbelastung aus Amalganzahnfüllungen. Bei der Untersuchung von Zahnärztinnen, die Quecksilberdämpfen ausgesetzt waren, zeigte sich, dass bei Frauen, die bei mehr als 30 Füllungen pro Woche assistierten, die Fertilität nur 63% der nicht exponierten Gruppe betrug. Es bestand jedoch keine lineare Dosisabhängigkeit, da bei geringer Exposition die Fertilität besser war als bei nicht exponierten Kontrollpersonen (Rowland et al. 1994). Weder das Schwangerschaftsoutcome von ca. 8200 Neugeborenen noch die Abortrate fand sich bei Frauen, die in zahnärztlichen Berufen arbeiten, auffällig verändert (Ericson u. Kallen 1989). Zur Reproduktionstoxizität von Cadmium, Aluminium, Arsen, Kupfer, Palladium, Selen, Thallium, Vanadium und Zink gibt es nur unzureichende Informationen (Hanf 1998).

■ Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

PAK entstehen v.a. bei Verschmelzungen und Verbrennen organischer Materie und werden über die Haut, durch Inhalation und Ingestion aufgenommen. Durch Oxidation im Körper akkumulierter PAK entstehen intermediär Epoxide, die zur Bindung an DNS (Adduktbildung) befähigt sind und über diesen Mechanismus eine Ovotoxizität ausüben können (Mattison et al. 1983).

■ Pestizide

Problematisch wegen ihrer Umweltpersistenz sind v.a. die polyhalogenierten Kohlenwasserstoffe. Beispiele sind das DDT mit seinen Metaboliten DDE und DDD oder die Hexachlorzyklohexane, von denen nicht wenige im Verdacht stehen, östrogenartig zu wirken. Schwerwiegende Kontaminationen mit dem Herbizid 2,4,5-T führten zu Chlorakne und negativen Effekten auf die Reproduktionsfähigkeit,

welche auf eine Dioxinbildung zurückgeführt werden. Während die Empfängnisbereitschaft bei den Frauen exponierter Arbeiter hoch war, wurden insbesondere bei exponierten Arbeiterinnen Spontanaborte, Frühgeburten und hypotrophe Kinder beobachtet (Hanf 1998).

■ Holzschutzmittel

Pentachlorphenol (PCP) gilt als Innenraumschadstoff mit hoher Toxizität und vermuteter kanzerogener Wirkung, der seit 1989 verboten ist. Bei Ratten konnte in hohen Dosen eine fetotoxische und teratogene Wirkung nachgewiesen werden. Ein nicht unerheblicher Teil des im Urin ausgeschiedenen PCP stammt möglicherweise aus einer Biokonversion von akkumuliertem Hexachlorbenzol (HCB), einem hochlipophilen persistenten Umweltstoff, der bis 1980 in der BRD als Pflanzenschutzmittel zugelassen war und in menschlicher Follikelflüssigkeit nachgewiesen wurde (Hanf 1998). In Primaten wurde eine Keimzelltoxizität mit Abnahme der Primordialfollikel beschrieben (Jarrell et al. 1993).

■ Dioxine

Gesicherte Erkenntnisse über Fruchtbarkeitsschäden durch Dioxine liegen beim Menschen nicht vor. In-vitro-Versuche konnten dosisabhängige Beeinträchtigungen der Steroidbiosynthese nachweisen. Subtoxische Konzentrationen führten zu einem signifikanten Anstieg der Östradiolproduktion (Hanf et al. 1992), wodurch eine Wirkung als endokriner Disruptor eintreten kann. Dies ist im Tiermodell auch für die reproduktiven Funktionen belegt (Birnbaum 1995). Eine Reanalyse der Daten des Chemieunfalls im italienischen Seveso (1976) ergab eine auffällige Verschiebung des Geschlechtsverhältnisses: Von April 1977 bis Ende 1984 wurden in den Zonen A und B 74 Kinder geboren, davon 48 Mädchen und 26 Jungen (Mocarelli et al. 1996). Gleichartige Verschiebungen fanden sich bei Dioxin kontaminierten Menschen in Russland. Beim Rhesusaffen induzierte experimentell Dioxineine Endometriose (Rier et al. 1993).

■ Polychlorierte Biphenyle (PCB)

Ebenso wie für die Dioxine fehlt für die PCB der klare Nachweis einer reproduktionstoxischen Wirkung bei Menschen. Eine schwache östrogene Wirkung konnte nachgewiesen werden (Hanf 1998).

■ Endokrine Disruptoren

Chemikalien mit hormonartiger Wirkung werden als endokrine Disruptoren bezeichnet, die als Xenohormone störend in hormonelle Regelkreise eingreifen können. Die Feminisierung männlicher wildle-

bender Spezies in mit Xenööstrogenen besonders belasteten Biotopen ist bekannt. Weiterhin sind östrogenartige Wirkungen von zahlreichen Pflanzeninhaltsstoffen (Phytoöstrogene) und Mykotoxinen bekannt (Übersicht bei Hanf 1998).

Elektromagnetische Felder und Ultraschall

Nahezu jede Frau ist der Wirkung schwacher elektromagnetischer Felder ausgesetzt. Von einzelnen wird dieser „Elektrosmog“, wie er uns täglich als Folge technischer Geräte im Alltag begegnet, als schädlich angesehen. Hier gibt es für die Fertilität keinerlei Gefährdung, da selbst in extremen Belastungsbereichen, z.B. bei dem Bedienungspersonal von Kernspingeräten, das relative Risiko einer verminderten Konzeption innerhalb eines Jahres nicht erkennbar war (Kanal et al. 1993). Ein geringfügiger Anstieg der Aborthäufigkeit auf 1,28 (Konfidenzintervall: 1,02–1,59) wurde allerdings bei Frauen beobachtet, die im Rahmen physikalischer Therapien im ersten Trimester gehäuft Mikrowellen-Diathermie-Geräte bedienten (Ouellet-Hellstrom u. Stewart 1993). Bei den diagnostisch angewendeten Ultraschallintensitäten ergibt sich kein Hinweis auf eine schädigende Wirkung bei Mutter oder Fetus (Schelling 2000).

Radioaktivität und Röntgenbestrahlung

Der Einfluss von Röntgenstrahlung und Radioaktivität auf die Fertilität wird im Allgemeinen überschätzt. Demgegenüber sehen die meisten wenig Anlass, den Nikotinkonsum einzustellen, obwohl dessen Schädlichkeit für die weibliche Reproduktionsphysiologie erwiesen ist. Der schwere Reaktorunfall in Tschernobyl 1986 führte in einem Radius von 30 km um den Reaktor zu einer Dosisbelastung von 50–60 mSv. Die daraus entstehende Belastung in den europäischen Ländern wurde auf <1 mSv geschätzt und geht in der natürlichen Hintergrundbestrahlung von 1–2 mSv unter (Boce u. Linet 1994). Die zusätzliche Belastung führte zu keiner Zunahme von Fehlbildungen.

Epidemiologische Untersuchungen zum Einfluss mütterlicher Bestrahlung vor der Konzeption zeigen keine eindeutigen Effekte (Committee on the Biological Effect of Ionizing Radiations 1990). Eine Untersuchung an 627 Frauen, die wegen eines Schilddrüsenkarzinoms mit Iod-131 behandelt worden waren, kam zu dem Schluss, dass kein signifikanter Unterschied in der Fertilitätsrate im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bestand (Dottorini et al. 1995). Die Strahlenbelastung der Ovarien bei einer derartigen Behandlung wurde von anderen Untersuchern (Izembart et al. 1992) mit $1,14 \pm 0,34$ Gy (Mittel \pm Standardabweichung) ermittelt. In dieser

Untersuchung entwickelten von 50 Patientinnen 12 eine Amenorrhoe und 38 wiesen eine unveränderte Ovarialfunktion auf. Hier war allerdings ein Einfluss des Alters auf den Menopausenzeitpunkt nicht mit Sicherheit auszuschließen. Eine therapeutische Bestrahlung führt zu deutlich höheren Gesamtkörperdosen, deren Effekte weiter unten diskutiert werden.

23.1.3 Ovarfunktion nach Malignomtherapie

Die Entwicklung von Kombinationschemotherapien und der Radiatio hat die Langzeitüberlebensraten von jungen Malignompatienten deutlich verbessert. Lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für an Leukämie erkrankten Kindern im Zeitraum 1971–1975 bei 33%, so stiegen die Zahlen zwischen 1986–1990 auf 80% an (M. Hodgkin >90%, akute lymphatische Leukämie und Non-Hodgkin ca. 75%). Die Behandlung solider Tumoren führte ebenfalls zu ansteigenden 5-Jahres-Überlebensraten (Wilms-Tumor 61% auf 84%, Osteosarkom 17% auf 51%, Ewing-Sarkom 33% auf 61%); (Meirow u. Nugent 2001). Die Auswirkungen einer Chemotherapie oder Radiatio im Rahmen einer Malignombehandlung auf die ovarielle Funktion und damit die spätere Fertilität einer Patientin hängen v.a. vom Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Behandlung, von der Art und Dosis der Chemotherapeutika bzw. der Bestrahlung und der möglichen Kombination ab. Die Ovarien von präpubertären Mädchen und jungen Frauen sind gegenüber einer Radio- und/oder Chemotherapie resistenter, was durch die größere Follikelreserve vor Therapiebeginn erklärt wird. Da ovarielles Gewebe, anders als andere sich schnell teilende Gewebe (Knochenmark, Thymus, Gastrointestinalzellen), durch eine Chemotherapie und/oder Radiatio aufgrund einer Reduktion der Primordialfollikelreserve oft irreversibel geschädigt wird, resultieren neben Zyklusstörungen (teils vorübergehende Oligomenorrhoe) auch vorzeitige Menopause und damit Sterilität. Aus diesen Gründen sollten Patientinnen nach einem entsprechenden rezidivfreien Intervall einen bestehenden Kinderwunsch realisieren und nicht zurückstellen. Allgemein wird posttherapeutisch ein Mindestabstand von ca. 12 Monaten empfohlen, um mögliche toxische Effekte der Therapie auf heranreifende Oozyten zu vermeiden (Meirow u. Nugent 2001).

Chemotherapie

Die üblichen, das Ovar schädigenden Chemotherapeutika können in 3 Klassen eingeteilt werden. Substanzen mit hoher Gonadentoxizität sind Cyclophosphamid und Busulfan. Mittelgradig hinsichtlich der Schädigung von Primordialfollikeln werden Vincris-

tin, Vinblastin, Bleomycin, Doxorubicin und Cisplatin beurteilt. Methotrexat, 5-Fluorouracil und Mercaptopurin besitzen eine niedrige Gonadentoxizität (Posada et al. 2001, Meirov u. Nugent 2001). Bei Patientinnen mit Mammakarzinom führten 5,2 g Cyclophosphamid bei >40-jährigen, 9,3 g bei 30- bis 40-jährigen und 20,4 g bei 20- bis 30-jährigen Patientinnen zu einer permanenten Amenorrhoe (Koyama et al. 1977). Bei Patientinnen mit Lupusnephritis trat nach Cyclophosphamid-Therapie bei 100% von ihnen im Alter über 30 Jahren, bei mehr als 50% im Alter zwischen 20–30 Jahren sowie in 13% der Frauen unter 20 Jahren ein Climacterium praecox ein (Blumenfeld et al. 2000). Übersichtsarbeiten (Howell u. Shalet 1998) zum Risiko der Gonadentoxizität bei Patientinnen mit M. Hodgkin berichten nach kombinierter Radio-Chemotherapie unter Verwendung von MVPP, COPP und ChIVPP über Ovarialinsuffizienzen bei 38–57% der Patientinnen. Besonders hohe Sterilitätsraten (80–100%) finden sich bei Patientinnen nach ablativer Radio-Chemotherapie (Busulfan ± Cyclophosphamid) und Knochenmarktransplantation (Meirov u. Dor 2004).

Strahlentherapie

Das Ausmaß einer strahlenbedingten Schädigung der Ovarialfunktion ist von der Strahlendosis, dem Bestrahlungsfeld und dem Alter der Patientin abhängig, wobei mit zunehmendem Alter das Risiko einer Ovarialinsuffizienz ansteigt. Die geschätzte Dosis, bei der beim Menschen 50% der Primordialfollikel untergehen (LD_{50}), liegt bei 4 Gy. Eine Ovariodosis von 4 Gy führte bei 30% der jüngeren Frauen zu einer Infertilität, während alle Frauen über 40 Jahre steril wurden (Ogilvy-Stuart u. Shalet 1993). Eine vorzeitige Menopause kann bei über 40-jährigen Frauen bereits nach etwa 6 Gy auftreten. Eine Dosis von 20 Gy über 6 Wochen führt bei etwa 50% der jüngeren Frauen zu einer dauerhaften Sterilität (Lushbaugh u. Casarett 1976). Eine Ganzkörperbestrahlung (14,4 Gy) im Kindes- und Jugendalter resultierte bei 6 von 8 Patientinnen in einer Ovarialinsuffizienz (Bath et al. 1999). Eine Ganzkörperbestrahlung präpubertärer Mädchen mit einer Einzeldosis von bis zu 10 Gy resultierte in 55–80% der Fälle in einer Ovarialinsuffizienz. Bei fraktionierter Ganzkörperbestrahlung dagegen fand sich erst bei Dosen von ≥ 15 Gy in allen Fällen eine Ovarialinsuffizienz (Thibaud et al. 1998). Wenn möglich, wird generell die Verteilung der Strahlendosis auf möglichst viele Fraktionen empfohlen. Vor einer Radiotherapie des Beckens und der paraaortalen Region – etwa bei Patientinnen mit Morbus Hodgkin – ist eine Transposition der Ovarien zu empfehlen. Hierdurch wird das Auftreten einer Amenorrhoe nach einer Strahlungsdosis von 6 Gy verteilt auf 12–45 Tage um über 50% reduziert.

Eine Ganzkörperbestrahlung in der Jugend wegen neoplastischer Erkrankung führt zu deutlich höheren Gesamtkörperdosen, die zwischen 20 und 30 Gy liegen. Frauen, die derart vorbehandelt sind, bringen gehäuft Kinder mit niedrigem Körpergewicht zur Welt, wenn überhaupt eine Ovarialfunktion bestehen bleibt. Hier führt eine verminderte Entwicklung der Uterusgröße und eine Beeinträchtigung der Durchblutung zu den beschriebenen Effekten (Critchley et al. 1992).

23.1.4 Fertilitätsprophylaxe vor onkologischer Therapie

Aufgrund der deutlich verbesserten Heilungs- und Langzeitüberlebensraten nach Malignomtherapie im Kindes- und Jugendalter kommt der Beratung dieser Patientinnen (und Erziehungsberechtigten) hinsichtlich möglicher Optionen zur Fertilitätsprophylaxe vor Therapiebeginn eine zunehmend wichtige Rolle zu. Die kritische Beratung und ihre zeitnahe Planung und Realisierung stellen bei oft kleinem Zeitfenster hohe Anforderungen an Logistik und interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Pharmakologische Prophylaxe

Tierexperimentelle Versuche und einige Untersuchungen am Menschen zum gleichzeitigen Einsatz von Gonadotropin-releasing-hormone(*GnRH*)-Agonisten während einer Kombinations- oder Monotherapie mit Cyclophosphamid deuten auf einen protektiven Ansatz zum Erhalt der Ovaraktivität hin. Dieser Effekt ließ sich für den gleichzeitigen Einsatz während der Strahlentherapie nicht nachweisen. Da die derzeitige Datenlage noch unzureichend und der protektive Wirkmechanismus nicht geklärt ist, kann eine generelle Empfehlung zum Einsatz der GnRH-Agonisten im Rahmen einer Chemotherapie nicht gegeben werden. Nachteilig ist der Zeitraum zum Erzielen einer hypophysären Down-Regulation, da postmenopausale Östrogenwerte erst nach 14–21 Tagen erreicht werden (Übersichten bei Posada et al. 2001, Meirov u. Nugent 2001).

Operative Verlagerung der Ovarien

Die operative Verlagerung der Ovarien aus dem Bestrahlungsfeld kann intraoperativ bei der Laparotomie (z.B. Zervixkarzinom) oder mittels Laparoskopie (M. Hodgkin, hämatologische Malignome, Cauda-equina-Tumoren) erfolgen und die ovarielle Funktion erhalten (Morice et al. 2000, Classe et al. 1998). Häufigste Nebenwirkungen der Methode sind Ovarialzystenbildung (20%) und seltener Tubenin-

farkte. Schwangerschaften nach ovarieller Transposition sind beschrieben, bei ausbleibender Spontan gravidität stellt die In-vitro-Fertilisation eine erfolgreiche Alternative dar.

Kryokonservierung von Oozyten

Bei postpubertären Patientinnen ohne festen Lebenspartner stellt die Entnahme von ausgereiften Eizellen mit anschließender Kryokonservierung eine Option dar. Nachdem dieser Weg zunächst wegen schlechter Überlebensraten der Oozyten (25–40%), niedrigen Befruchtungsergebnissen, erhöhten Polyploidieraten und insgesamt geringen Schwangerschaftsraten verlassen wurde, haben Verbesserungen der Kryokonservierungsprotokolle und die Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion zu Verbesserungen der Schwangerschaftsraten geführt (Übersicht bei Possada et al. 2001).

Kryokonservierung von Pronukleus- oder Embryonalstadien

Die Kryokonservierung von befruchteten Eizellen oder Embryonalstadien (letzteres in Deutschland nicht erlaubt) ist für die postpubertäre Patientin mit festem Lebenspartner und Wunsch nach späterer Realisierung eines gemeinsamen Kinderwunsches derzeit die Therapieform der Wahl, da hierbei die meiste Erfahrung hinsichtlich der möglichen Sterilitätsbehandlung vorliegt. Nachteilig, wie bei der Kryokonservierung von Eizellen, sind der bei dieser Methode erforderliche Zeitaufwand (mindestens 3–4 Wochen) und die Belastungen der Patientin durch die notwendige hormonelle Stimulation, deren mögliche Nebenwirkungen und die operative Eizellentnahme. Darüber hinaus ist die Anzahl der zur späteren Behandlung zur Verfügung stehenden Pronukleus- oder Embryonalstadien limitiert.

Kryokonservierung von Ovarialgewebe

Die Entnahme von Ovarialgewebe vor Einleitung einer Malignomtherapie bietet den Vorteil, dass ohne vorherige Hormonstimulation Gewebe zyklusunabhängig per Laparoskopie entnommen werden kann. Der ovarielle Kortex junger Frauen enthält mehrere hunderttausend Primordialfollikel, so dass selbst kleine Gewebefragmente, wie sie im Rahmen der Kryokonservierung gelagert werden, hunderte solcher Follikel enthalten. Theoretisch bestehen nach dem Auftauen des ovariellen Gewebes die Möglichkeiten einer In-vitro-Maturation von Follikeln (beim Menschen derzeit noch nicht möglich), der Xenotransplantation in immundefiziente Versuchstiere (Gosden et al. 1994) sowie der Autotrans-

plantation i.S. eines heterotopen (Oktay et al. 2001) oder orthotopen Transplantats (Radford et al. 2001). Alle möglichen Optionen zur Realisierung eines Kinderwunsches nach Tiefgefrierung von Ovarialgewebe befinden sich zum jetzigen Zeitpunkt noch in einem experimentellen Stadium. Obwohl Schwangerschaften bei Tieren beschrieben wurden, konnte bislang noch nicht über den Eintritt einer Gravidität beim Menschen berichtet werden. Die Autotransplantation hat in ersten klinischen Anwendungen zu einer passageren Hormonsynthese und Follikelwachstum geführt. Verbesserungen der Einfrierprotokolle sowie eine Minimierung der Ischämie lassen weitere Fortschritte erwarten. Solange noch keine Sicherheit hinsichtlich der Tumorreimplantation gewährleistet ist, sollte in diesen Fällen die Autotransplantation Studien vorbehalten sein.

23.1.5 Komplikationen in der assistierten Fortpflanzung

Komplikationen in der Sterilitätsdiagnostik und -therapie gelten gemeinhin als äußerst schwerwiegend, da die zu Behandelnden mit Kinderwunsch nicht als „Kranke“ und eine invasive Diagnostik als nicht erforderlich betrachtet werden. Bei den Komplikationen in der Diagnostik handelt es sich um Organverletzungen mit Blutungs- und Infektionskomplikationen, ascendierenden Infektionen und selten um Spätkomplikationen wie Ileus und Inkarzerationen. Die Risiken der ovariellen Stimulation, wie das ovarielle Hyperstimulationssyndrom, und Risiken der transvaginalen Follikelpunktion – Blutung, Pelveoperitonitis und Douglas-Abzess – sind ebenso wie das gehäufte Auftreten von Mehrlingschwangerschaften obligater Bestandteil des ärztlichen Aufklärungsgesprächs vor Therapiebeginn.

Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)

Das OHSS, eine im Regelfall iatrogen induzierte und die gefährlichste – u.U. sogar letale (Thromboembolie) – Komplikation einer ovariellen Stimulation, tritt als OHSS Grad II oder III (Tabelle 23.1) in 0,3–5% der Stimulationszyklen ein. Selten kommt es auch ohne iatrogenen Einfluss in spontanen Frühschwangerschaften vor, v.a. bei Mehrlingsgraviditäten. Durch eine Intensivierung der ovariellen Stimulation in Verbindung mit GnRH-Analoga hat das Problem erhebliche klinische Bedeutung.

Das OHSS ist gekennzeichnet durch zystische Ovarienvergrößerungen, hohe Serumöstradiol- und -progesteronspiegel und extravasale Flüssigkeitsansammlungen, welche als Ascites und Pleuraergüsse imponieren können (Bielfeld u. Krüssel 2001). Durch den intravasalen Flüssigkeitsverlust kommt

Tabelle 23.1. Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS). (Nach Navot et al. 1996)

Symptom	OHSS-Grad		
	I	II	III
■ Erhöhte Serumöstradiol und -progesteronwerte	+	+	+
■ Vergrößerte Ovarien < 5 cm	+	+	+
■ 5–12 cm	–	+	+
■ Zunahme des Bauchumfangs	–	+	+
■ Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	–	+	+
■ Freie intraabd. Flüssigkeit	–	+	+
■ Klinischer Ascites	–	–	+
■ Pleuraerguss	–	–	+
■ Hämokonzentration	–	Hkt > 45%	Hkt > 55%
■ Leukozytose	–	< 15000/μl	> 15000/μl
■ Beeinträchtigte Nierenfunktion	–	–	+

es zu Hämokonzentration (Hämatokritanstieg), verminderter Organdurchblutung (Oligo-, Anurie) und zunehmendem Thromboembolierisiko. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist bisher unklar, wobei als mögliche Ursachen eine erhöhte Kapillarpermeabilität durch die hohen Östrogenkonzentrationen, Prostaglandine und eine verstärkte Plasminogenaktivität ovarieller Herkunft diskutiert werden. Betroffen sind v. a. junge Frauen, wobei die hypogonadotrope sowie die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz und das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) besondere Risikofaktoren darstellen. Die klinischen Symptome treten üblicherweise 5–9 Tage nach exogener Applikation von HCG (humanes Choriongonadotropin) auf (Ovulationsinduktion, Lutealphasensubstitution) und nach dem endogenen HCG-Anstieg. Entsprechend der Klinik und Symptome werden drei Schweregrade des OHSS unterschieden (siehe Tabelle 23.1), wobei das OHSS Grad III mit klinischem Vorliegen von Ascites, Pleuraergüssen, Lungenödem, Hämatokrit > 55%, Leukozytose > 15000/μl, deutlich vergrößerten Ovarien, Oligoanurie (Kreatinin > 1,2 mg/dl), Leberfunktionsstörungen (Transaminasen um 100 U/l), Elektrolytverschiebungen (Hyponatriämie, Hyperkaliämie) das voll ausgeprägte Erkrankungsbild darstellt. Eine übermäßige Freisetzung von Zytokinen (CRP-Anstieg) durch die Ovarien steigert die Produktion von gerinnungsfördernden Substanzen und führt zusätzlich zu den durch Hämokonzentration und Immobilisierung veränderten rheologischen Eigenschaften des Blutes zu einem erhöhten Thromboembolierisiko. Die Therapie des OHSS richtet sich an der Symptomatik aus: bei Hämatokritwerten > 45%, Oligurie (< 600 ml/24 h) und entsprechendem klinischen Bild sollte eine stationäre Überwachung und Behandlung mit Plasmaexpandern und isotonischen

Elektrolytlösungen (Hämodilution und Prävention des interstitiellen Lungenödems) sowie Heparinisierung erfolgen. Ein drohendes Nierenversagen kann mit Dopamin zur Stabilisierung der Nierenperfusion behandelt werden. Furosemid ist als zusätzliches Diuretikum wegen seiner Förderung der Kaliumausscheidung nach erreichter Hämodilution geeignet. Nichtsteroidale Antiphlogistika haben sich zur Schmerzbekämpfung bewährt. Ausgeprägte Ergüsse sollten durch Punktion bzw. Drainage entlastet werden, wobei der Albuminverlust zu beachten ist. Eine eiweißreiche, hochkalorische parenterale Ernährung sollte bei schweren Verlaufsformen erfolgen. Die Durchführung einer Parazentese wird als sehr erfolgreich beurteilt. Das CRP gilt als sensibler Verlaufsparemeter und kündigt durch Konzentrationsabnahme eine Besserung an, womit üblicherweise bis zur 9. SSW gerechnet werden kann. Tritt trotz aller therapeutischen Bemühungen eine nichtbeherrschbare Verschlechterung der Symptomatik ein, so muss bei schwangeren Patientinnen als ultima ratio auch ein Schwangerschaftsabbruch diskutiert werden. Strategien zur Prävention eines OHSS sind sorgfältige Sterilitätsdiagnostik und Therapieüberwachung; Patientinnen im Alter < 35 Jahre, mit PCOS und/oder Hyperandrogenämien, präovulatorischen Serumöstradiolwerten > 2500 pg/ml, multifollikulärer ovarieller Reaktion und HCG-Unterstützung in der Lutealphase haben ein erhöhtes Risiko für eine OHSS-Entwicklung. Somit muss bei Risikopatientinnen eine individuelle ovarielle Stimulationstherapie und bei präovulatorisch erkennbarem, deutlich erhöhtem Risiko für ein OHSS ein Aussetzen der Ovulationsinduktion durch HCG und ein Therapieabbruch erfolgen. Alternativ kann die Kryokonservierung aller befruchteten Eizellen und damit die Vermeidung eines Embryotransfers mit, im Falle eines Schwangerschaftseintritts, steigender endogener HCG-Produktion erwogen werden.

Die ovarielle Stimulation führt durch die Follikelreifung zu einer Vergrößerung der Ovarien. Ruckartige Bewegungen können zu einer Stieldrehung (Torquierung) der Adnexe und Ovarialgefäße führen, wodurch zunächst der venöse Abfluss behindert wird. Das Ovarialgewebe schwillt an und führt zu einer rasch einsetzenden Unterbauchsymptomatik, die i. S. eines akuten Abdomens ohne Anstieg der Entzündungsparameter imponieren kann. Therapeutisch muss die zügige operative Reponierung des Organs erfolgen. Zeichen einer erfolgreichen Reperfusion sollten innerhalb von 20–30 Minuten eintreten. Bei fortschreitender Nekrotisierung ist die Exstirpation indiziert.

Komplikationen durch die Follikelpunktion

Aufgrund der geringen Invasivität werden die Follikelpunktionen üblicherweise transvaginal, unter so-

nographischer Kontrolle, ambulant durchgeführt. Die laparoskopische Follikelpunktion ist selten und besonderen Situationen (z. B. hoch liegende Ovarien) vorbehalten. Aufklärungspflichtige Komplikationen sind intraperitoneale Infektionen, Verletzungen und Nachblutungen.

Infektionen

Es muss in bis zu 1,5% der transvaginal gesteuerten Follikelpunktionen mit behandlungspflichtigen Komplikationen gerechnet werden, die durch den Eingriff direkt bedingt sind. Von diesen Komplikationen sind 90% infektiösen Ursprungs. Sie imponieren als Pelveoperitonitiden oder isolierte Befunde wie ein Pyovar. In dieser Gruppe finden sich überproportional häufig Patientinnen mit Adnexitiden in der Vorgeschichte, pelvinen Adhäsionen und Endometriose (v. a. Endometriome). Eine perioperative antibiotische Prophylaxe erscheint in diesen Fällen sinnvoll. Die unbeabsichtigte Punktion gastrointestinaler Hohlorgane wie der Appendix ist als Infektionsquelle ebenso in Betracht zu ziehen wie am Ovar oder dem Douglas-Peritoneum adhärenzte Darmschlingen. Offenbar können auch zweizeitige Ereignisse letztlich auf eine u. U. Monate zurückliegende Follikelpunktion zurückzuführen sein. So fand sich ein Ileus in der 28. Schwangerschaftswoche in Verbindung mit einem Pyovar, wobei 8 Monate zuvor eine Follikelpunktion stattgefunden hatte (Bauer et al. 1998).

Nachblutungen

Parametrane Hämatome oder passagere Blutungen aus dem Ramus descendens der A. uterina scheinen von untergeordneter Bedeutung zu sein. Letale Komplikationen sind, obwohl denkbar, nicht publiziert. Blutungskomplikationen sind selten (0,8%), müssen aber immer umgehend behandelt werden (Dicker et al. 1993). Die spontane Ruptur von Corpora lutea in einem stimulierten Ovar können zu einem ausgedehnten Hämatoperitoneum führen, ebenso wie eine bimanuelle gynäkologische Untersuchung. Die Indikation zu einer operativen Intervention muss extrem zurückhaltend gestellt werden. Sie ist häufig vermeidbar, kann die Problematik vergrößern und in letzter Konsequenz bei Zystenblutungen zu einer vermeidbaren Ovariantfernung führen. Selbstverständlich sind von diesem sehr konservativ bestimmten Management akute Blutungskomplikationen im unmittelbaren perioperativen Zeitraum von 24 h ausgenommen (Bauer et al. 1998).

Mehrlingsschwangerschaften

Liegt die Mehrlingsrate in der fertilen Bevölkerung etwa bei einem Prozent aller Geburten, so ist sie nach assistierter Reproduktion weltweit und seit

Jahren konstant 20fach erhöht (Bielfeld u. Krüssel 2001). Das deutsche Embryonenschutzgesetz (ESchG, 1990) verbietet es, innerhalb eines Behandlungszyklus mehr als drei Embryonen zu generieren und zu transferieren. Diese strikte Regulierung ist zweifellos ein Mittel, der erhöhten Inzidenz von Mehrlingsschwangerschaften und den damit verbundenen geburtsmedizinischen Problemen, wie Frühgeburtlichkeit und postpartaler Morbidität, entgegenzuwirken. Zusätzlich wäre aber die im Ausland praktizierte Auswahl des zu transferierenden Embryos anhand seines Entwicklungspotentials und/oder nach genetischem Screening i.S. einer Präimplantationsdiagnostik (PID) sinnvoll. Das erste Verfahren setzt die Möglichkeit der Kryokonservierung von Embryonen voraus, welches in der BRD durch das ESchG untersagt ist. Die PID ist bisher in Deutschland verboten. Somit führen die Transfers von 2 oder 3 unselektierten Embryonen zu einerseits geringeren Schwangerschaftsraten, andererseits treten Zwillings- und Drillingsgraviditäten gehäuft auf.

Fehlbildungen

Die entscheidenden Fragen in der Diskussion über Schwangerschaften mit Hilfe von Techniken der assistierten Reproduktion sind die nach der Sicherheit dieser Behandlungsformen und die nach dem Auftreten von Fehlbildungen. In beiden Fällen steht die intrazytoplasmatische Spermieninjektion im Zentrum des Interesses. Die konventionelle IVF wird im Vergleich zur ICSI in geringerem Ausmaß in Frage gestellt. Vereinfacht ausgedrückt lautet die zentrale Frage: „Ist ICSI eine sichere Methode?“ Die Tatsache, dass Spermien, die unter normalen Bedingungen niemals eine Befruchtung erzielen könnten, bei der ICSI-Methode unter Überwindung der Zellgrenzen mechanisch in die weibliche Keimzelle eingebracht werden, hat viele Ängste heraufbeschworen. Bei 5747 Kindern, die nach im Jahre 2000 durchgeführten IVF-Behandlungen geboren und vom Deutschen IVF-Register (► www.deutsches-ivf-register.de) erfasst wurden, betrug die Inzidenz der Fehlbildungen 1,4 Prozent, nach Anwendung der ICSI-Methode bei 3521 Kindern 2,35 Prozent. Beide Fehlbildungsraten liegen im Bereich der Norm und entsprechen den in der Weltliteratur publizierten Daten auf der Grundlage *passiv* erhobener epidemiologischer Daten. Entsprechend dieser Ergebnisse sollte davon ausgegangen werden können, dass die Fehlbildungsrate bei den nach ICSI geborenen Kindern nicht erhöht ist. Allerdings hat im Gegensatz zu diesen in ihrer Aussagekraft als begrenzt zu bezeichnenden Daten die „Deutsche ICSI-Follow-Up-Studie“ ein diskret erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Fehlbildung nachgewiesen. Diese weltweit einzigartige multizentrische, bundesweit durchgeführ-

te, prospektive und kontrollierte Studie hat im Zeitraum von 1998 bis 2000 insgesamt 2687 nach ICSI eingetretene Schwangerschaften verfolgt und die daraus entstandenen 3372 Kinder *aktiv* auf das Auftreten von Fehlbildungen unter Anwendung des EURO-CAT-Katalogs (European Registration of Congenital Anomalies and Twins) untersucht. Diese Ergebnisse wurden mit denen eines Kontrollkollektivs von 6265 im gleichen Zeitraum nach spontaner Konzeption geborenen Kindern verglichen. Die Fehlbildungshäufigkeit in der bevölkerungsbezogenen Kontrollgruppe lag bei 6,8%, in der ICSI-Gruppe bei 8,6% (Katalanic et al. 2004). Das sich daraus ergebende relative Risiko betrug 1,27. Die beobachtete Differenz lässt sich aber zumindest teilweise durch bekannte Risikofaktoren (zum Beispiel höheres Alter der Mutter, Fehlbildungen der Eltern) unabhängig von der ICSI erklären. Ein Restrisiko für Fehlbildungen ist also derzeit nicht auszuschließen. Über dieses Risiko sind die Paare, die einer ICSI-Behandlung bedürfen und diese auch wünschen, individuell aufzuklären und entsprechend zu beraten.

23.2 Männliche Fertilität

Infertilität und andere andrologische Erkrankungen können durch Umwelteinflüsse verursacht werden. Die Chance der Identifizierung solcher Faktoren hängt im Wesentlichen von der genauen Anamneseerhebung über berufliche, hauswirtschaftliche oder andere mögliche Expositionen ab. Spezifische laborchemische Untersuchungen können gelegentlich hilfreich sein, sind jedoch nur selten möglich. Obwohl der Nachweis von Toxinen in Körperflüssigkeiten wie Blut und Seminalplasma möglich sein kann, bleibt seine Signifikanz aufgrund häufig fehlender kontrollierter Studien umstritten. Eine genaue und ausführliche Berufsanamnese ist daher der wichtigste Part. Zusätzlich sollten Expositionsrisiken im häuslichen Bereich, wie Gartenarbeit und Landwirtschaft (Pestizidexposition), sowie im Freizeitbereich (CKW in Abbeizmitteln) Beachtung finden. In den Fällen, in denen Patienten über eine mögliche Vergiftung besorgt sind, sollte die reproduktive Funktion komplett untersucht werden, um entweder den Patienten von seinen Sorgen argumentativ zu entlasten oder aber das Ausmaß des Schadens bestimmen zu können.

Vorgeschichte (Anamnese)

Spontane Angaben zur Vorgeschichte geben meist nur wenige brauchbare Hinweise. Deshalb sollte der Gutachter sich an ein festes Schema halten, um nichts zu übersehen. Die Berufsanamnese sollte sich

vor allem mit der Art und Weise der beruflichen Beschäftigung, ihrer Dauer, dem Betrieb, dem Arbeitsplatz, den Berufsstoffen und deren Konzentration und Wirkdauer sowie der Hygiene am Arbeitsplatz beschäftigen. Ferner sind Traumata, Krankheiten, diagnostische und therapeutische Maßnahmen und Gewohnheiten nach Art und Dauer genau zu beleuchten. Außerdem sollte nach der Genitalentwicklung, dem sexuellen Verhalten, den vegetativen Funktionen, der Lebensweise, der Benutzung eng sitzender Wäsche, dem Gebrauch von Alkohol, Nikotin, Schlafmitteln etc. befragt werden.

Ejakulatanalyse

Die Ejakulatanalyse ist die zentrale Laboruntersuchung zur Erfassung der männlichen Fertilität. Durch makroskopische und mikroskopische Analysen und durch Anwendung biochemischer Nachweisverfahren lässt sich die Ejakulatqualität beurteilen. Mit Hilfe spezieller Funktionstests lassen sich Partialfunktionen der Spermien erfassen, allerdings ist die prognostische Aussagekraft dieser Testverfahren begrenzt. Alle Laboruntersuchungen sind nach den international akzeptierten Vorgaben der Weltgesundheitsorganisation zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervixschleim-Interaktion (WHO 1999) durchzuführen und unterliegen einer kontinuierlichen internen und externen Qualitätskontrolle.

23.2.1 Normale männliche Fertilität

Die Spermienproduktion wird hormonell reguliert durch Hypothalamus, Hypophyse und Gonaden.

Das im Hypothalamus gebildete GnRH (*Gonadotropin-releasing-Hormon*) stimuliert in der Hypophyse die Produktion und Sekretion von LH (*Luteinisierendes Hormon*) und FSH (*Follikel-stimulierendes Hormon*). Beide sind für die Initiierung und Aufrechterhaltung der Spermatogenese notwendig (Weinbauer et al. 1990, 1993).

Zielorgan beider Hormone ist der Hoden, der sich zu 70% aus Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) und zu 30% aus interstitiellem Gewebe zusammensetzt. Die in den Samenkanälchen ansässigen Sertoli-Zellen sind Zielzellen des FSH und tragen durch die Produktion parakriner Faktoren zur Ernährung der Spermatozyten bei. LH wirkt auf die im testikulären Interstitium ansässigen Leydig-Zellen ein. Die Bindung des Hormons an die LH-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leydig-Zellen ist das Signal für die Testosteronbiosynthese. Dabei wird aus Cholesterinvorstufen über mehrere Zwischenstufen Testosteron produziert und in das Blut sezerniert. Dort wird es an Serumalbumin gebunden und zu den Zielorganen transportiert.

Tabelle 23.2. Normale Ejakulatparameter. (WHO-Laborhandbuch 1999)

■ Volumen	2,0 ml oder mehr
■ pH	7,2–8,0
■ Spermienkonzentration	20×10^6 /ml oder mehr
■ Gesamt-Spermienzahl	40×10^6 pro Ejakulat oder mehr
■ Motilität	> 50% mit Vorwärtsbeweglichkeit (d.h. Kategorien „a“ und „b“); oder > 25% mit schneller linearer Beweglichkeit d.h. Kategorie „a“ innerhalb von 60 min nach Probengewinnung)
■ Morphologie*	≥ 30% normalgeformte Spermien
■ Anteil der lebenden Spermien	> 75% vitale Zellen, d.h. die keinen Farbstoff annehmen
■ Leukozyten	weniger als 1×10^6 /ml
■ Immunobead-Test	weniger als 50% Spermien mit adhärenen Partikeln
■ MAR-Test	weniger als 50% Spermien mit adhärenen Partikeln
■ α -Glucosidase	20 mE oder mehr pro Ejakulat
■ Zink	> 2,4 μ mol pro Ejakulat
■ Zitronensäure	> 52 μ mol pro Ejakulat
■ Saure Phosphatase	> 200 mE oder mehr pro Ejakulat
■ Fruktose	> 13 μ mol pro Ejakulat

* Multizentrische Studien, die auf Populationsuntersuchungen basieren und die in diesem Manual beschriebenen Methoden der Morphologie-Analyse anwenden, sind z.Z. in der Untersuchungsphase. Daten aus Programmen der assistierten Reproduktionstechnologie deuten darauf hin, dass die Fertilitätsrate in vitro abfällt, wenn die Spermienmorphologie weniger als 15% normale Formen aufweist.

Während der Spermatogenese durchlaufen die männlichen gonadalen Stammzellen (Spermatogonien) zwei meiotische Reifeteilungen zwecks Reduktion des Chromosomensatzes. Nach der ersten Meiose werden sie als Spermatozyte 1. Ordnung, nach der 2. als Spermatozyten 2. Ordnung bezeichnet. Anschließend erfolgt die Reifung der Spermatischen zu Spermatozoen, die Spermio-genese. Dieser Prozess umfasst Kernkondensation, Akrosombildung und Geißelbildung. Schließlich werden die Spermien in das Lumen der Samenkanälchen abgegeben und von dort aus zur weiteren Reifung in den Nebenhoden transportiert. Die dort beigemischten Substanzen (z.B. Glycerophosphocholin, α -Glucosidase, Carnitin) können im Ejakulat nachgewiesen und somit als Markersubstanzen für die Funktion des Nebenhodens genutzt werden (Cooper et al. 1990).

Unter physiologischen Bedingungen gelten die in Tabelle 23.2 wiedergegebenen Ejakulatparameter als normal. Abweichungen von normalen Ejakulatparametern und deren Nomenklatur zeigt Tabelle 23.3.

Tabelle 23.3. Abweichungen von normalen Ejakulatparametern. (WHO-Laborhandbuch 1999)

■ Normozoospermie	Normales Ejakulat (s. o.)
■ Oligozoospermie	Spermienkonzentration unter 20×10^6 /ml
■ Asthenozoospermie	weniger als 50% Spermien mit progressiver Motilität (Kategorien „a“ und „b“) oder weniger als 25% Spermien mit Beweglichkeit der Kategorie „a“
■ Teratozoospermie	weniger als der Referenzwert für normale Morphologie
■ Oligoasthenoteratozoospermie	alle drei Variablen sind gestört
■ Azoospermie	keine Spermien im Ejakulat
■ Aspermie	kein Ejakulat

23.2.2 Männliche Fertilitätsstörungen

Gutachterliche Bewertung andrologischer Schäden

Über lange Zeit galt eine Schädigung des Genitalapparates nicht als berentungswürdig. Inzwischen ist aber die seelische Beeinträchtigung durch unvollständiges sexuelles Vermögen anerkannt und sozialmedizinisch wertbar. Es ist naturgemäß leichter, den Genitalapparat und seine Störung morphologisch zu objektivieren als die Einwirkung auf das Wohlbefinden des zu Begutachtenden einzuschätzen. In der Regel führen androgene Schäden oder Potenzausfall nicht zu Berufs- oder Erwerbsunfähigkeit. Sie können allerdings mit einer Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE) bewertet werden. Hierbei ist die individuelle Situation zu berücksichtigen. So wird beispielsweise ein 60-jähriger Vater von drei Kindern den Verlust der Fortpflanzungsfähigkeit anders erleben als ein kinderloser Mann von 20 Jahren. Neben einer Anamnese, die auch auf relevante Vorerkrankungen wie z.B. Mumpsorchitis oder Urethritiden eingeht, sollte der Lokalfund einschließlich der Sonographieuntersuchungen von Hoden, Prostata und Samenbläschen dokumentiert werden. Urinuntersuchungen, eventuell auch nach Masturbation zum Ausschluss einer retrograden Ejakulation, und Ejakulatuntersuchungen dienen der Funktionsprüfung der Hodenfunktion. Beim Verdacht auf endokrine Störungen werden Blutuntersuchungen zur Bestimmung von FSH, LH, Testosteron und Prolaktin notwendig.

Gutachterliche Bewertung der männlichen Zeugungsfähigkeit

Die gutachterliche Beurteilung gestörter Zeugungsfähigkeit im Zusammenhang mit Unfällen, Berufskrankheiten bzw. rentenversicherungsrechtlich und

versorgungsrrechtlich (Schwerbehindertenrecht) ist komplex.

Am ehesten ist der Zusammenhang mit Unfällen oder Traumen einleuchtend. Im Rahmen der Berufskrankheitenverordnung werden Störungen der Zeugungsfähigkeit so gut wie nicht benannt. Hier spielen sie bestenfalls als Teilsymptomatik eine Rolle am Rande. Im Bereich der Rentenversicherung sind Störungen der Zeugungsfähigkeit praktisch bedeutungslos. Allenfalls sind sie zu berücksichtigen, soweit sie auf die allgemeine Leistungsfähigkeit eines Versicherten eine Einwirkung besitzen oder selbst Teil einer derartigen Störung sind. Da in diesem Zusammenhang jedoch zumeist ältere Männer untersucht werden, kommt die Problemstellung nur selten zum Tragen. Das Schwerbehindertenrecht lässt eine Bedeutsamkeit in diesem Zusammenhang schon eher vermuten, weil sich hier Zustände nach Unfällen und Berufskrankheiten ebenso auswirken wie Folgen überstandener Berufskrankheiten oder diagnostischer und therapeutischer Eingriffe. Allerdings erschweren eine Reihe von Faktoren die objektive Ermittlung der Schäden, nämlich, dass es aus zahlreichen Gründen meist keine Voruntersuchungen gibt, dass viele Schäden erst als Spätschäden manifest werden und darum nicht oder nicht mehr relevant sind, dass oft komplexe Schädigungsverhältnisse vorliegen, dass die Betroffenen aus verschiedenen Gründen den Arzt meist nicht aufsuchen, darunter vor allem aus uneingestandener Angst, Scham und mangelnder Aufklärung. Im Übrigen ist der Gutachter – wie auf keinem anderen Gebiet – bei der Untersuchung auf die Bereitwilligkeit des Betroffenen zur Mitwirkung angewiesen.

Physikalische Einflüsse

Das Germinalgewebe reagiert äußerst empfindlich auf Überwärmung (Hjollund et al. 2002). Hierbei spielen z.B. sitzende Tätigkeiten u.U. mit Sitzheizung, Varikozele, Skrotalverkürzungen, Plastiken oder Narben eine wichtige Rolle. Die Temperatur im Skrotum sollte idealerweise bei etwa 32 °C liegen. Die häufigste Ursache von Überwärmung ist die Varikozele. Daneben gibt manchmal auch die Berufs- oder Freizeitanamnese Hinweise auf Ursachen skrotaler Temperaturerhöhungen, wie Tätigkeit als Hochofenarbeiter, häufige Saunagänge, heiße Sitzbäder. Demgegenüber besitzen niedrige Temperaturen offenbar eher fördernden Einfluss auf die Zeugungsfähigkeit.

Der schädigende Einfluss auf die Spermatogenese durch langen Aufenthalt in großen Höhen ist sowohl historisch als auch experimentell zu belegen. Längerer Aufenthalt führt bei Versuchstieren (Säugetieren) zu bleibender Infertilität.

Schäden durch ionisierende Strahlen treten nicht nur unter beruflichen, sondern auch unter diagnos-

Tabelle 23.4 Zusammenfassung der Effekte ionisierender Strahlung auf den menschlichen Hoden in Abhängigkeit von der Dosis. (Aus Brinkworth u. Handelsman 2000)

Dosis (cG)	Effekt	Reversibilität
10	Geringer Effekt	–
10–50	Leichte Oligozoospermie	6 Monate
50–75	Schwere Oligozoospermie	6 Monate
75–100	Azoospermie	6 Monate
200–300	Azoospermie	1–2,5 Monate
300	Azoospermie	5 Jahre oder keine

tischen und therapeutischen Bedingungen auf. Neben den lymphatischen Geweben, dem Knochenmark und den Haarwurzeln reagieren auch die Hoden äußerst empfindlich auf ionisierende Strahlen (Tabelle 23.4).

Unfälle

Im Rahmen von Unfällen spielen nicht nur direkte Verletzungen des Genitale eine Rolle. Es ist vielmehr auch an Verletzungen des Beckens, der Wirbelsäule und des Schädels zu denken. Verletzungen mit Teil- oder Totalverlust der Skrotalhaut führen infolge Narbenbildung und Überwärmung zum Verlust der Zeugungsfähigkeit. Desgleichen haben operative Eingriffe am Sympathikus oft Überwärmungsschäden zur Folge. Einige Querschnittslähmungen führen zum Ausfall der Funktionen von Genitale, Blase und Enddarm und können aufsteigende Infektionen bewirken.

Operative Eingriffe

Neben operativen Maßnahmen als Unfallfolgen ist an diagnostische und therapeutische Eingriffe mit Wirkung auf das Genitale zu denken wie Hodenbiopsien, Kontrastdarstellungen, Punktionen, Herniotomien, Mastdarm- und Blasenresektionen, Prostatektomien, Vasektomien, Operationen am Grenzstrang, Operationen von Varikozele und Hydrozele, Eingriffe am Skrotum, Zystoskopien oder das Legen von Kathetern.

Chemische Einflüsse

Unter den chemischen Einflüssen auch am Arbeitsplatz (Bonde and Storgaard 2002) finden sich gelegentlich Wirkungen von Arsen, Benzol, Blei, Kadmi-um, Fluor, Kohlenmonoxid, Kunststoffen, Quecksilber, Schwefelkohlenstoff, Thallium, Xylol und anderen Lösungsmitteln (Tabelle 23.5 und 23.6). Unter

Tabelle 23.5. Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen, arbeitsplatzbedingten Exposition mit möglichen Auswirkungen auf die männliche Reproduktionsfunktion. (Nach Claman 2004)

Exposition	Eingeschränkte Ejakulatparameter	Herabgesetzte Schwangerschaftsrate	Perinatale Mortalität/Morbidität oder Fehlgeburt
■ Aromatische Kohlenwasserstoffe	×		×
■ Carbaryl	×		
■ DBCP	×	×	
■ Ethylendibromid	×	×	
■ Ethylglykolether	×	×	
■ Ethylenoxid			×
■ Holzimprägniermittel			×
■ Blei	×	×	×
■ Mangan		×	
■ Metalle	×		×
■ Organische Lösungsmittel			×
■ Farbe			×
■ Pestizide	×		
■ Kraftstoffe	×		×
■ Strahlung			×
■ Gummiindustrie			×
■ Lösungsmittel	×	×	×
■ TDA und DNT	×		
■ Benzen	×		
■ Bromdampf	×	×	
■ Kadmium	×		
■ Carbondisulfid	×		
■ Chrom	×		
■ Dibenzofurane	×		
■ Dieselabgase	×		
■ Hitze	×	×	
■ Hochspannung			×
■ Kohlenwasserstoffe	×		
■ Kepone	×		
■ Methylenchlorid	×		
■ Farblösungsmittel	×	×	
■ PCB	×	×	
■ Perchlorethylen	×	×	
■ Phthalatester	×	×	
■ Radar	×		
■ Zigarettenrauch	×	×	
■ Farbaerosole			×
■ Toluol	×		
■ Vibrationen	×		
■ Xylen	×		

Tabelle 23.6. Arbeitsplatzbedingte Expositionen mit möglicher Auswirkung auf die männliche Reproduktionsfunktion. (Aus Brinkworth u. Handelsman 2000)

Exposition	Parameter
■ Hitze	Spermienmorphologie, -motilität, Fertilität
■ Ionisierende Strahlung – Röntgenstrahlung	Spermienzahlen, Mutationen der Minisatelliten, Fertilität?
■ Schwermetalle – Blei	Spermienmorphologie, -zahl, -motilität, Samenvolumen, Fertilität?
■ Synthetische Estrogene – Diethylstilboestrol	Hormonspiegel, Missbildungen des Genitals
– Orale Kontrazeptiva	Gynäkomastie, Libido, Potenz
■ Glykolether – 2-Methoxyethanol – 2-Ethoxyethanol	Spermienmorphologie, -zahl Spermienmorphologie, -zahl
■ Pestizide – Dibromchlorpropan – Ethylendibromid	Spermienmotilität, -zahl, Fertilität Spermienmorphologie, -zahl, -motilität
■ Lösungsmittel – Kohlenstoffdisulfid	Spermienmorphologie, -zahl, Potenz

Umständen wirken sich Leberschäden über den Testosteronstoffwechsel sekundär aus. Genauer untersucht werden derzeit Schwermetalle wie Blei und Quecksilber sowie Chlor-Kohlenwasserstoffe. Die Diskussion über Schadstoffbelastungen am Arbeitsplatz und ihr Effekt auf die männlichen reproduktiven Funktionen ist nicht neu. Eine frühe Studie vermutete, dass die Reproduktionsfunktion beeinträchtigt sei bei Arbeitern, die Blei-exponiert sind (Hussey 1975). Zwei Jahre später berichtete eine andere Untersuchung, dass männliche Arbeiter, die mit dem Pestizid Dibromchlorpropan (DBCP) umgingen, eine höhere Inzidenz an Infertilität mit einer deutlich reduzierten Spermatozoenzahl hatten (Whorton 1977).

Viel diskutiert wird ein in westlichen Ländern beobachteter sekundärer Abfall der Spermatozoenzahlen (Multigner u. Oliva 2002, Gyllenborg et al. 1999). Dieser Effekt konnte bei Männern aus anderen als den westlichen Industrienationen nicht gefunden werden. Als Ursache vermuten einige Wissenschaftler einen schädigenden Einfluss von Östrogenen oder östrogenartigen Pflanzenschutzmitteln (polychlorierte Biphenyle, PCB) auf den männlichen Fötus im Mutterleib. Allerdings zeigen andere Studien, dass Männer, deren Mütter während der Schwangerschaft Diethylstilboestrol erhalten haben, keine verminderte Fertilität aufweisen (Claman 2004).

Ebenfalls umstritten ist die Rolle von Genussmitteln wie Alkohol und Nikotin. Hier kommt es wohl im Wesentlichen auf die Dosis an. Übersteigt der Konsum 20 Zigaretten bzw. 100 g Ethanol pro Tag

(2 Liter Bier, eine Flasche Wein) sind Störungen der Spermatogenese nicht auszuschließen (Donnelly et al. 1999, Zitzmann et al. 2003). Auch soll Marihuana besonders schädliche Auswirkungen auf die Spermatogenese und Spermatozonenfunktion haben.

Infektionskrankheiten

Bei den Infektionen sind nicht nur solche der Harn- und Genitalwege, sondern auch Infektionen der Genital- und Skrotalhaut (Erysipel mit Elephantiasis, chronische Ekzeme mit Lichenifikation, Lichen sclerosus) und Infektionskrankheiten (Borreliose, Hepatitis infectiosa, Parotitis epidemica, Mumpsorchitis, Masern) zu nennen. Eine Mumpsorchitis kann frühestens in der Pubertät auftreten, wenn reife Spermatozoen vorhanden sind. Ursache ist wahrscheinlich eine Kreuzreaktion von Mumpsvirus- und testikulären Antigenen (Jalal et al. 2004). Nach Abklingen der Entzündung kommt es meist zur atrophischen Verkleinerung der betroffenen Hoden und zum Erliegen der Spermatogenese.

Medikamente

Besonders Zytostatika (s.u.), Sexualhormone und Antibiotika, aber auch andere können die Spermatogenese hemmen.

Eines der am häufigsten eingesetzten fertilitäts-schädigenden Medikamente ist Sulfasalazin (Azulfidin), das bei chronischer Polyarthrit oder Morbus Crohn gegeben wird. Es kann zu ausgeprägten Oligozoospermien führen, die allerdings meist innerhalb weniger Monate reversibel sind.

Angeborene Störungen der Spermatogenese

Die häufigste Ursache angeborener Fertilitätsstörungen ist der Maldescensus testis, bei dem sich die Hoden nicht im Skrotum befinden. Meist liegen die Hoden im Leistenkanal, manchmal sogar noch im Bauchraum (Kryptorchismus). Oft ist mit der Anomalie des Hodenhochstandes eine Schädigung der Hodentubuli assoziiert (Schwarzer et al. 2003). Die Gründe für die gestörte Spermatogenese können sowohl anlagebedingt als auch durch die zu hohe Umgebungstemperatur des Leistenkanals oder Bauchraums begründet sein. Anamnestisch sollte daher immer nach Hodenhochstand und hormonellen oder chirurgischen Therapieversuchen gefragt werden.

Bei einem kleinen Teil der Infertilitätspatienten stehen nicht quantitative sondern qualitative Störungen der Spermatogenese im Vordergrund. Sie sind meist genetisch bedingt (Martin et al. 2003).

- Ein besonders eindrucksvolles Beispiel ist die *Globozoospermie*. Hier tragen die Spermatozoen keine Akrosomenkappe, so dass sie statt ovaler Köpfe nur akrosomenlose Rundköpfe aufweisen. Da das Enzym Akrosin unabdingbar für die Penetration der Zona pellucida ist, sind Männer mit Globozoospermie zeugungsunfähig. Der Globozoospermie liegt ein noch unbekannter genetischer Defekt zugrunde.
- Ein weiteres Beispiel für eine genetische Störung der Spermatogenese ist das *Immotile-Zilien-Syndrom* (Cowan et al. 2001). Hier liegen strukturelle Anomalien der Spermatozonenflagella vor. Folge ist immer eine völlige Unbeweglichkeit der Spermatozoen. Bei etwa 50% der Männer mit Immotile-Zilien-Syndrom liegt ein Situs inversus viscerum mit rechtsseitiger Herzlage vor. Bestehen zusätzlich Störungen der Zilien im Respirationstrakt, kommt es wegen fehlender Clearance der Bronchien zu rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Bronchiektasen. Die Trias aus Situs inversus viscerum, Bronchiektasen und Hypoplasie der Nasennebenhöhlen wird als Kartagener-Syndrom bezeichnet. Wichtig ist also, bei Männern mit 100% unbeweglichen Spermatozoen nach rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Bronchiektasen zu fragen und die Lage des Herzens zu auskultieren. Die Diagnose des Immotile-Zilien-Syndroms kann nur durch Transmissions-Elektronenmikroskope gesichert werden.
- Beim *Sertoli-cell-only-Syndrom* (Del-Castillo-Syndrom) liegt eine Aplasie der Germinalzellen vor. Die Ursache ist unbekannt. Histologisch sieht man „leere“ Hodentubuli, die nur Sertolizellen, aber keine Spermatogonien oder andere Germinalzellen aufweisen.
- Das *Kallmann-Syndrom* ist gekennzeichnet durch hypogonadotropen Hypogonadismus und Anosmie, beides bedingt durch angeborene Störungen im Bereich des Hypothalamus (Seminar et al. 2000). Mangels GnRH-Sekretion fehlen FSH und LH, so dass weder eine Spermatogenese noch eine ausreichende Testosteronsynthese zustande kommen. Zusätzlich können Schädeldysplasien, Epilepsie und Oligophrenie bestehen.
- Es gibt noch zahlreiche andere Syndrome, bei denen Anomalien der Genitalentwicklung oder Spermatogenese vorliegen. Allerdings sind dabei die somatischen Störungen meist so ausgeprägt, dass bei den Betroffenen ein bewusster Kinderwunsch ausbleibt. Als Beispiel sei das *Prader-Labhart-Willi-Syndrom* genannt, bei dem neben Hypogonadismus und Kryptorchismus auch Oligophrenie, Minderwuchs, Adipositas und Diabetes mellitus vorliegen können.

Hypophysäre Störungen der Spermatogenese

In seltenen Fällen können Tumore des Hypothalamus oder der Hypophyse zur Verminderung der Spermatogenese führen. Ursache ist die verminderte hormonelle Stimulation durch FSH und LH (Korbons et al. 2004).

Verwendung und Missbrauch anaboler Steroide

Da Testosteron eine starke anabole, d. h. proteinaufbauende Wirkungskomponente hat und insbesondere zu Muskelwachstum bei entsprechender Muskelarbeit führt, wurde in den 50er- und 60er Jahren versucht, durch chemische Veränderungen des Testosteronmoleküls eine Dissoziation der androgenen und anabolen Wirkungen zugunsten der letzteren zu erreichen. Als Resultat wurde eine Vielzahl von sog. anabolen Steroiden synthetisiert, und einige von ihnen kamen auch zum klinischen Einsatz. Hierdurch sollten die positiven Wirkungen des Testosterons auf den Muskelstoffwechsel, die Blutbildung und den Knochenstoffwechsel für die Klinik nutzbar gemacht werden, ohne androgene Nebenwirkungen, wie z. B. eine Virilisierung bei Frauen und Kindern, in Kauf nehmen zu müssen. Eine ausreichende Trennung der anabolen von der androgenen Wirkungskomponente gelang jedoch bei den anabolen Steroiden nicht.

Langfristige körperliche Höchstleistungen führen zu einer Abnahme des Testosterons in der Zirkulation. Gleichzeitig glaubte man bis in die jüngste Zeit, dass die Einnahme von Androgenen bei eugonadalen Sportlern höchstens zu einem Placeboeffekt führen könnte. Neuere Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass pharmakologische Dosen von Androgenen bei gleichzeitigem körperlichen Training sehr wohl zu einem zusätzlichen Muskelaufbau führen (Bhasin et al. 1998). Dies gilt allerdings nicht für alle androgenen Steroide. Denn für das Präkursor-Androgen Androstendion, zu dessen Einnahme sich bekannte amerikanische Baseballspieler bekennen und das in den USA frei verkauft wird, konnte kein anaboler Effekt nachgewiesen werden. Aus den vorliegenden Studien konnte bis heute nicht die Notwendigkeit zu einer Substitutionstherapie bei Hochleistungssport abgeleitet werden. Dennoch führte der erhoffte Kraft- und Muskelzuwachs durch Testosteron und anabole „Steroide“ zu einem exzessiven Missbrauch bei Leistungssportlern und Bodybuildern. Die Dosierungen liegen oft 10- bis 100fach über den vergleichbaren zur Substitutionstherapie verwandten Testosterongaben. Am häufigsten wird Testosteron selbst, gefolgt von Nandrolon (19-Nortestosteron), Metandienon, Stanozolol, Methenolon, Mesterolone, 17-alpha-Methyltestosteron und vielen anderen Substanzen eingesetzt. Oft werden Substanzen kombiniert und in auf- und absteigenden Sche-

mata („Stacking“) angewandt (Übersicht bei Nieschlag u. Behre 2000).

Besonderes Interesse gilt den möglichen Nebenwirkungen dieses Abusus. Wegen der hohen Dosierungen sind androgene Nebenwirkungen wie Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Funktion und der Spermatogenese bis hin zur Azoospermie, Akne, Gynäkomastie sowie Flüssigkeitsretention (und bei Frauen irreversible Veränderungen von Stimme und Klitoris sowie einsetzende Virilisierung) bekannte Nebenwirkungen. Werden ferner (obsolete) 17-alpha-alkylierte Steroide (Stanozolol, 17-alpha-Methyltestosteron) verwendet, kann es zu Lebertoxizität mit Cholestase, Peliosis und sogar maligner Neoplasie kommen. Immer wieder wird anabolen Steroiden eine Steigerung der Aggressivität zugeschrieben, und einzelne Kasuistiken werden dafür als Beleg angeführt. Ob es sich dabei um ein zufälliges Zusammentreffen, wie es bei der weiten Verbreitung des Anabolikamissbrauchs zu erwarten ist, oder um kausale Zusammenhänge handelt, kann bis heute aufgrund fehlender aussagekräftiger Studien nicht entschieden werden (Nieschlag 1992).

Anabole Steroidhormone haben keine Indikation zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus (auch ►Negativmonographien des Bundesgesundheitsamtes 1990–1994).

23.2.3 Folgen einer Tumorthherapie auf den Hoden

Die exokrine Hodenfunktion ist gegenüber einer Tumorthherapie empfindlicher als die endokrine.

Strahlentherapie

Eine Bestrahlung kann die Keimzellen und damit die Spermatogenese erheblich stören. Besonders empfindlich sind die Spermatogonien, die bereits bei niedrigen Strahlendosen morphologische und quantitative Veränderungen zeigen. Die Spermatozyten werden bei einer Dosis ab 2 Gy geschädigt, und zwar kommt es zu einer Störung der Reifungsteilung; Infolgedessen werden vermindert Spermatisen gebildet. Morphologische Veränderungen zeigen die Spermatozyten ab 4 Gy. Bei niedrigen Strahlendosen beginnt die Gesamtzahl der Spermien 60–80 Tage nach Exposition abzunehmen. Eintritt und Dauer der Oligo- bzw. Azoospermie sind abhängig von der Dosis. Wenn die Dosis kleiner als 1 Gy ist, wird die ursprüngliche Spermienkonzentration nach etwa 9–18 Monaten, bei einer Dosis von 2–3 Gy nach 30 Monaten und bei 4–6 Gy nach 5 Jahren wieder erreicht. Die Störung der Spermatogenese führt zu einer Erhöhung der FSH-Konzentration im Serum. Die Leydig-Zell-Funktion bleibt meist intakt.

Die Serumtestosteron-Konzentration liegt entsprechend im Normbereich. Nur bei einigen Patienten deutet die erhöhte LH-Konzentration auf eine Schädigung der Leydig-Zellen hin. Erst bei hohen Strahlungsdosen, etwa ab 30 Gy, werden diese Zellen so geschädigt, dass es zu einer erniedrigten Serumtestosteron-Konzentration kommt. Diese Befunde stammen von Patienten mit Morbus Hodgkin und Seminomen.

Auch nach einer Radioiodbehandlung eines Schilddrüsenkarzinoms können Dosen über 100 mCi, entsprechend einer Testesdosis von 50–100 cGy, eine Störung der Spermatogenese zur Folge haben.

Chemotherapie

Von den Chemotherapeutika führen insbesondere die alkylierenden Substanzen und hier besonders Cyclophosphamid zur Infertilität. Spermatozyten und Spermatogonien können völlig verschwinden. Es kommt also zur Keimzellaplasie, so dass in den Tubuli nur noch Sertoli-Zellen nachweisbar sind (Sertoli-cell-only-Syndrom). Grad und Dauer der Keimzellaplasie sind abhängig von der zugeführten Gesamtdosis des Zytostatikums. Patienten, die weniger als 10 g Cyclophosphamid erhalten haben, entwickeln meist keine Keimzellaplasie. Bei etwa der Hälfte der Patienten, bei denen sich nach einer Behandlung mit Cyclophosphamid eine Azoospermie entwickelt hat, setzt die Spermatogenese nach etwa 3 Jahren wieder ein.

Auch Chlorambucil führt ab einer Gesamtdosis von 40 mg zu einer Keimzellaplasie und Azoospermie. Eine niedrigere Dosis verursacht meist nur eine reversible Oligospermie. Weitere keimzelltoxische Substanzen sind Vinblastin, Doxorubicin, Procarbazin und Cisplatin.

Kombinationstherapien haben einen noch stärkeren Effekt auf die Spermatogenese. So zeigen Patienten, die wegen eines Morbus Hodgkin nach dem MOPP-Schema behandelt worden sind, zu über 80% testikuläre Störungen.

Die Mehrzahl der Patienten, die wegen eines Hodentumors mit PVB, PVBI oder PEB (Vinblastin, Bleomycin und Cisplatin) behandelt wurden, hat eine Störung der Spermatogenese. Diese Störung ist besonders stark in den ersten beiden Jahren nach der Chemotherapie ausgeprägt. Dies lässt sich anhand der Serum-FSH-Konzentration leicht nachweisen. FSH steigt bei einem Verlust der Sertoli-Zellen an und ist daher ein guter Marker für die Störung der Spermatogenese. Bei einem Großteil der Patienten mit Hodentumoren ist auch noch 10 Jahre nach Abschluss der Therapie FSH erhöht. Die Leydig-Zellen sind gegenüber der Chemotherapie weniger empfindlich: Die Testosteronkonzentration wird durch die Chemotherapie kaum beeinflusst. Allerdings ist LH besonders in den ersten beiden Jahren

nach Therapie bei einem Teil der Patienten erhöht. Somit besteht eine kompensierte und damit klinisch nicht relevante Schädigung der Leydig-Zellen.

Nur 10–15% der Männer bleiben nach erfolgreicher Knochenmarkstransplantation fertil.

Vor einer Chemotherapie bzw. Bestrahlung sollte jeder Patient darüber aufgeklärt werden, dass seine Fertilität langfristig gestört werden kann.

Bei zu erwartendem Kinderwunsch kann ein Kryospermadepot angelegt werden. Qualitative Mindestanforderungen an das einzufrierende Ejakulat werden nicht mehr so kritisch gesehen, seit durch die Anwendung von Verfahren der assistierten Fertilisation (hier besonders die intrazytoplasmatische Spermiuminjektion, ICSI) fast regelmäßig Befruchtungen erzielt werden können.

Nach Durchführung einer Chemotherapie oder Bestrahlung sollte in jährlichen Abständen der Fertilitätsstatus des Mannes erhoben werden. Ist es zu einem ausreichenden Wiedereinsetzen der Spermatogenese gekommen, kann das Kryospermadepot aufgelöst werden.

Die versehentliche Vernichtung von kryokonservierten Spermproben eines Tumorpatienten führte zur Verurteilung der Klinik zu einem Schmerzensgeld von ca. € 12 600,00 (Urteil des BGH 1993 – VI ZR 62/93).

Literatur

- Alderete E, Eskenazi B, Sholtz R (1995) Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology* 6:403–408
- Baranski B (1993) Effects of the workplace on fertility and related reproductive outcomes. *Environ Health Perspect* 101 (Suppl 2):81–90
- Bath LE, Critchley HO, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH (1999) Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 106:1265–1272
- Bauer O, Ludwig M, Diedrich K (1998) Komplikationen in der Sterilitätstherapie und -diagnostik. In: Diedrich K (Hrsg) *Weibliche Sterilität: Ursachen, Diagnostik und Therapie*. Springer, Berlin Heidelberg, S 652–675
- Bielfeld P, Krüssel JS (2001) Reproduktionsbiologische Aspekte. In: Schröder W (Hrsg) *Mehrlingsschwangerschaft und Mehrlingsgeburt*. Thieme, S 14–32
- Birnbaum LS (1995) Developmental effects of dioxins and related endocrine disrupting chemicals. *Toxicol Lett* 82/83:743–750
- Blumenfeld Z, Shapiro D, Steinberg M, Avivi I, Nahir M (2000) Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young woman with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. *Lupus* 9:401–405
- Boce J, Linet M (1994) Chernobyl, childhood cancer, and chromosome 21. *Brit Med J* 309:139–140
- Bonde JP, Storgaard L (2002) How work-place conditions, environmental toxicants and lifestyle affect male reproductive function. *Int J Androl* 25:262–268

- Brinkworth HM, Handelsman DJ (2000) Umwelt- und arbeitsplatzbedingte Einflüsse auf die männliche Fertilität. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer, Berlin, S 279–299
- Claman P (2004) Men at risk: occupation and male infertility. *Fertil Steril* 81(Suppl 2):19–26
- Classe JM, Mahe M, Moreau P, Rapp MJ, Maisonneuve H, Lemevel A, Bourdin S, Harousseau JL, Cuilliere JC (1998) Ovarian transposition by laparoscopy before radiotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 83:1420–1424
- Committee on the Biological Effect of Ionizing Radiations (1990) Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR V): National Academy Press, Washington DC
- Cooper TG, Weidner W, Nieschlag E (1990) The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. *Int J Androl* 13:329–336
- Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR (1999) Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile couples. *Hum Reprod* 14:2818–2821
- Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH (2001) Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 321:3–10
- Critchley HOD, Wallace WHB, Shalet SM, Mamtora H, Higginson J, Anderson DC (1992) Abdominal irradiation in childhood – the potential for pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 99:392–394
- Donnelly GP, McClure N, Kennedy MS, Lewis SE (1999) Direct effect of alcohol on the motility and morphology of human spermatozoa. *Andrologia* 31:43–47
- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L (1995) Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine 131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nuclear Med* 36:21–27
- Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR (1999) Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 14:1835–1839
- Ebbiary NNA, Lenton EA, Cooke ID (1994) Hypothalamic-pituitary ageing: Progressive increase in FSH and LH concentrations throughout the reproductive life in regularly menstruating women. *Clin Endocrinol* 41: 199–206
- Eimers JM, Tevelde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CWN, Habbema JDF (1994) The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 61:44–52
- ESchG (1990) Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz-ESchG). *Bundesblatt*, Jahrgang 1990, Teil 1, S 2746–2748
- Federation CECOS, Schwartz D, Mayaux MJ (1982) Female fecundity as a function of age. *N Engl J Med* 302:1361–1365
- Flamigni C, Borini A, Violini F, Bianchi L, Serrao L (1993) Oocyte donation – Comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod* 8: 2088–2092
- Florack EI, Zielhuis GA, Rolland R (1994) Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Prev Med* 23:175–180
- Gabbe SG (1984) Reproductive hazards of the American life style. In: Chamberlain G (ed) *Pregnant women at work*. The Royal Society of Medicine, Macmillan, London, p 45
- Gosden RG, Boulton M, Grant K, Webb R (1994) Follicular development from ovarian xenografts in SCID mice. *J Reprod Fertil* 101:619–623
- Grimes DA (2000) Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 356:1013–1019
- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW (1994) Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health* 84:1429
- Gülekli B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, Posaci C, Demir N, Erten O (1999) Accuracy of ovarian reserve tests. *Hum Reprod* 14:2822–2826
- Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A (1999) Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977–1995. *Int J Androl* 22:28–36
- Hanf V (1998) Einfluß von Umweltfaktoren auf die Fruchtbarkeit der Frau. In: Diedrich K (Hrsg) *Weibliche Sterilität*. Springer, Berlin Heidelberg, S 325–355
- Hanf V, Pflieger S, Körner W (1992) Influence of 1,2,3,4-TCDD and 2,3,7,8-TCDD on the growth of JAR-choriocarcinoma cells in vitro. *Organohalogen Comp* 10:83–86
- Harlap S, Shiono PH (1980) Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in first and second trimester. *Lancet* 2:173–176
- Hatch EE, Bracken MB (1993) Association of delayed conception with caffeine consumption. *Am J Epidemiol* 138:1082–1092
- Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J (2002) Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. *Reprod Toxicol* 16:215–221
- Howell S, Shalet S (1998) Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:927–943
- Hussey HH (1975) Editorial: lead poisoning and fecundity in men. *JAMA* 233:816–817
- Izembart M, Chavaudra J, Aubert B, Vallee G (1992) Retrospective evaluation of the dose received by the ovary after radioactive iodine therapy for thyroid cancer. *European J Nuclear Med* 19:243–247
- Jalal H, Bahadur G, Knowles W, Jin L, Brink N (2004) Mumps epididymo-orchitis with prolonged detection of virus in semen and the development of anti-sperm antibodies. *J Med Virol* 73:147–150
- Jarrell JE, McMahon A, Villeneuve D, Franklin C, Singh A, Valli VE, Bartlett S (1993) Hexachlorobenzene toxicity in the monkey primordial germ cell without induced porphyria. *Reprod Toxicol* 7:41–47
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund et al (1998) Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 148:992–997
- Joffe M, Li Z (1994) Male and female factors in infertility. *Am J Epidemiol* 140:1107–1108
- Kanal E, Gillen J, Evans JA, Savitz DA, Shellock FG (1993) Survey of reproductive health among female MR workers. *Radiology* 187:395–399
- Katalinic A, Rosch C, Ludwig M (2004) German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 81:1604–1616

- Korbonits M, Morris DG, Nanzer A, Kola B, Grossman AB (2004) Role of regulatory factors in pituitary tumour formation. *Front Horm Res* 32:63–95
- Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y (1977) Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 39:1403–1409
- Leidenberger FA (1998) Umwelteinflüsse auf Endokrinium und Fortpflanzungsfunktionen. In: Leidenberger FA (Hrsg) *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer, Berlin Heidelberg, S 231–243
- MacLeod J, Gold RZ (1953) The male factor in fertility and infertility. VI. Semen quality and certain other factors in relation to ease of conception. *Fertil Steril* 4:10–33
- Mariani P, Schwartz, D (1983) Sterility and fecundability estimation. *J Theor Biol* 105:211–223
- Martin RH, Greene C, Rademaker AW (2003) Sperm chromosome aneuploidy analysis in a man with globozoospermia. *Fertil Steril* 79(Suppl):1662–1664
- Mattison DR (1985) Clinical manifestations of ovarian toxicity. In: Dixon RL (ed) *Reproductive toxicology*. Raven Press, New York, p 109
- Mattison DR, Shiromizu K, Nightingale MS (1983) Oocyte destruction by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 4:191–202
- Meirow D, Dor J (2004) Epidemiology and infertility in cancer patients. In: Tulandi T, Gosden G (Hrsg) *Preservation of fertility*. Taylor and Francis, London, pp 21–38
- Meirow D, Nugent D (2001) The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 7:535–543
- Menken J, Trussell J, Larsen U (1986) Age and infertility. *Science* 233:1389–1394
- Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL (1996) Change in sex ratio with exposure to dioxin. *Lancet* 348:409
- Moller BR, Taylor-Robinson D, Furr PM, et al (1985) Serological evidence that chlamydiae and mycoplasmas are involved in infertility in woman. *J Reprod Fertil* 73:237–240
- Morice P, Juncker L, Rey A, El-Hassan J, Haie-Meder C, Castaigne D (2000) Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 74:743–748
- Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE (1990) Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology* 1:195–200
- Multigner L, Oliva A (2002) Secular variations in sperm quality: fact or science fiction? *Cad Saude Publica* 18:403–412
- Navot D, Bergh PA, Laufer N (1996) The ovarian hyperstimulation syndrome. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds) *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, pp 2215–2232
- Nieschlag E (1992) Testosteron, Anabolika und aggressives Verhalten bei Männern. *Dtsch Ärztebl* 89:2967–2972
- Nieschlag E, Behre HM (2000) Therapie mit Testosteron. In: Nieschlag E, Behre HM (Hrsg) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer, Berlin, S 349–366
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM (1993) Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 101(Suppl 2):109–116
- Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veck L, Rosenwaks Z (2001) Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of cortical strips to the forearm. *JAMA* 286:1490–1493
- Olsen J (1991) Cigarette smoking, tea and coffee drinking, and subfecundity. *Am J Epidemiol* 133:734–739
- Ouellet-Hellstrom R, Stewart WF (1993) Miscarriages among female physical therapists who report using radio- and microwave-frequency electromagnetic radiation. *Am J Epidemiol* 138:775–786
- Ouellette EM, Rosett HL, Rosman NP, Weiner L (1977) Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. *N Engl J Med* 297:528–530
- Posada MN, Kolp L, Garcia JE (2001) Fertility options for female cancer patients: facts and fiction. *Fertil Steril* 75:647–653
- Rachootin P, Olson J (1983) The risk of infertility and late conception associated with exposure in the Danish workplace. *J Occupational Med* 25:394–402
- Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, Watson AJ, Clayton JA, Harris M, Gosden RG, Shalet SM (2001) Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 357:1172–1175
- Rebar RW, Connolly HV (1990) Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril* 53:804–810
- Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL (1993) Endometriosis in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 231:433–441
- Robertson JN, Ward ME, Conway D, Caul EO (1987) Chlamydia and gonococcal antibodies in sera in infertile women with tubal obstruction. *J Clin Pathol* 40:377–383
- Rosevear SK, Holt DW, Lee TD, Ford WC, Wardle PG, Hull MG (1992) Smoking and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 340:1195–1196
- Rowland AS, Baird DD, Weinberg CE, Shore DL, Shy CM, Wilcox AJ (1994) The effect of occupational exposure to mercury vapour on the fertility of female dental assistants. *Occup Environ Med* 51:28–34
- Schelling M (2000) Ultraschall in der Geburtshilfe. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrsg), *Geburtshilfe*. Springer, Berlin Heidelberg, S 249–284
- Schwarzer JU, Fiedler K, von Hertwig I, Krusmann G, Wurfel W, Schleyer M, Muhlen B, Pickl U, Lochner-Ernst D (2003) Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 70:119–123
- Scialli AR (1994) Data availability in reproductive and developmental toxicology. *Obstet Gynecol* 83:652–656
- Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF Jr (2000) Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 23:560–565
- Sherman KJ, Daling JR, Weiss NS (1987) Sexually transmitted diseases and tubal infertility. *Sex Transm Dis* 14:12–16
- Smith CG, Besch NE, Smith RG, Besch PK (1979) Effect of tetrahydrocannabinol on the hypothalamic-pituitary

- ry axis in the ovariectomized rhesus monkey. *Fertil Steril* 31:335–339
- Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, Esperou H, Michon J, Brauner R (1998) Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood. *Bone Marrow Transplant* 21:287–290
- van Noord-Zaadstra BM, Loomen CWN, Alsbach H, Habema JDF, te Velde ER, Karbaat J (1991) Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *Br Med J* 302:1361–1365
- van Thiel DH (1981) Hypothalamic-pituitary-gonadal function in liver disease. *Prog Biochem Pharmacol* 18:24–34
- Weinbauer GF, Nieschlag E (1993) Hormonal control of spermatogenesis. In: De Kretser DM (ed) *The Molecular Biology of the Male Reproductive System*. Academic Press, New York, pp 99–142
- Westrom I (1975) Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 121:707–713
- WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermen-Zervikalschleim-Interaktion (1999) 4. Aufl. Springer, Berlin
- Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH (1977) Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 2:1259–1261
- Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M, Gassner P, Behre HM, Greb RR, Kiesel L, Nieschlag E (2003) Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 79(Suppl 3):1550–1554