

Behandlung der Infertilität – Methoden der Kontrazeption

## Fruchtbarkeit des Mannes

Lange Zeit spielte das „männliche“ Gegenstück der Frauenheilkunde, die Andrologie, als medizinische Disziplin eine untergeordnete Rolle. In der an der Universität Münster eingerichteten Klinischen Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin jedoch konzentrieren sich die wissenschaftlichen Aktivitäten auf die „männliche“ Fruchtbarkeit: Zum einen geht es um die Therapie der Infertilität des Mannes, zum anderen um neue Wege der Fertilitätskontrolle, die „Pille für den Mann“. Der Report stellt aktuelle Themen und Ergebnisse der interdisziplinären Forschungsgruppe vor.

„Die Medizin hat die Fortpflanzungsfunktion des Mannes lange Zeit stiefmütterlich behandelt. Im Vergleich zur Gynäkologie, fristete deren männliches Gegenstück, die Andrologie, nur ein Schattendasein: Sie war ein Anhängsel der Dermatologie. Auch Internisten oder Urologen befaßten sich kaum mit männlicher Fruchtbarkeit, und die Gynäkologen sahen den Mann nur als Samenspender“. So umreißt *E. Nieschlag*, der Leiter der Klinischen Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin, die herkömmliche Situation der Andrologie, der „Männerheilkunde“.

**Internationaler Ruf.** Die Forschungsgruppe ist international anerkannt. „Wir sind“, erklärte *Nieschlag*, „von der WHO, von der Weltgesundheits-Organisation, zum ‚Kollaborationszentrum zur Erforschung der menschlichen Fortpflanzung‘ ernannt worden. Als solches arbeiten wir mit der WHO vielfältig zusammen, und zwar besonders in Fragen der Geburtenkontrolle. Jedoch ebenso in Fällen, in denen Unfruchtbarkeit zum Problem wird...“

Fruchtbarkeit zu fördern und ungewollt kinderlosen Paaren zu helfen oder Fruchtbarkeit gezielt zu unterbinden und damit ungewollten Nachwuchs zu verhindern – beides sind gleich bedeutende Ziele der Reproduktionsmedizin, und beides erfordert möglichst

genaue Einblicke in die natürlichen Voraussetzungen der Fruchtbarkeit sowohl bei der Frau als auch beim Mann.

**Verantwortung für das Leben.** Es ist inzwischen belegt, daß die Sterblichkeit von Säuglingen wie auch von Müttern um so niedriger liegt, je größer der zeitliche Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Geburten ist. Gerade in medizinisch unterversorgten Ländern könnte vernünftige Familienplanung durchaus dem Wohlergehen von Müttern und Kindern dienen.

Auch hierzulande gibt es Gründe, neue Wege der Fertilitätskontrolle, gerade auch beim Mann, zu erschließen. So zeigt sich an der hohen Zahl der Abtreibungen, die jährlich in der Bun-



Abb. 1: Prof. E. Nieschlag, Leiter der Klinischen Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin.

desrepublik Deutschland vorgenommen werden, daß die gängigen Methoden der Kontrazeption nicht genügen.

**Möglichkeiten der Empfängnisverhütung für den Mann.** Gegenwärtig hat

der Mann, will er zur Empfängnisverhütung beitragen, nur die Wahl zwischen Kondom und Vasektomie. Das Kondom ist unzuverlässig, die Vasektomie zwar sicher, aber in der Regel nicht mehr rückgängig zu machen.

Bis vor kurzem hoffte man auf pharmakologische Methoden, so auf die chinesische „Wunderdroge“ Gossypol, einen Extrakt aus Baumwoll-Samen. Tatsächlich hemmt diese Substanz die Samenproduktion beim Mann. Nach längerer Einnahme von Gossypol ist dessen Wirkung jedoch nicht mehr rückgängig zu machen, und der Mann bleibt auf Dauer unfruchtbar. Dazu kommen noch toxische Nebenwirkungen, weshalb Gossypol bereits „abgeschrieben“ ist.

Ein Suchprogramm der WHO, in dessen Rahmen weltweit die „Arzneischränke“ der traditionellen Volks- und Naturheilkunde nach einem Pflanzstoff für den Mann durchforstet wurden, ist letztlich weitestgehend erfolglos verlaufen und eingestellt worden. Was immer man fand, und darunter war sogar der Rettich, erwies sich entweder als unzuverlässig oder giftig.

**Versuche mit hormoneller Behandlung.** Als wirklich erfolgversprechend bleiben, wie bereits für die Frau, auch für den Mann nur Hormone zur medikamentösen Fertilitätskontrolle. Allerdings hat sich die Gabe des männlichen Geschlechtshormons Testosteron bisher als wenig geeignet erwiesen. Denn mit Testosteron gelingt es nicht, die Freisetzung der gonadotropen Hormone aus der Hypophyse zu hemmen. Auch das Testosteron allein, so hat sich gezeigt, kann die Samenreifung und damit die Fruchtbarkeit aufrechterhalten.

Ebensowenig kann Testosteron einfach ersatzlos weggelassen, da es ja neben der Regulierung der Fortpflanzung an zahlreichen anderen Stoffwechselfvorgängen beteiligt ist.

Es geht also darum, die Samenreifung und die Bildung von Testosteron in den Hoden zu unterbinden, zugleich aber die sonstigen physiologischen Funktionen des männlichen Sexualhormons zu ersetzen – eine Zwickmühle,

Report

Foto: MPG/Filser

der man lange Zeit, doch insgesamt wenig erfolgreich, durch eine entsprechende Kombinationsbehandlung beizukommen versuchte.

**Fortschritte mit 19-Nortestosteron.** Es bedeutete deshalb einen entscheidenden Fortschritt, als *Nieschlag* und seine Mitarbeiter vor sechs Jahren eine Substanz aufspürten, die beiden Anfor-

Daß die Substanz auch unfruchtbar macht, war lange übersehen worden. Diese „Nebenwirkung“ deckten Untersuchungen an Freiwilligen auf, an Sportlern, die 19-Nortestosteron als Anabolikum einnahmen. Dabei zeigte sich, daß die Substanz sehr wirksam die Samenreifung und die Bildung des körpereigenen Testosterons unterdrückt, ansonsten aber die Funktionen des männlichen Sexualhormons ersetzt.

Wie man außerdem fand, wird 19-Nortestosteron ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Und was besonders wichtig ist: Die Produktion von Spermien kommt nach Absetzen des Medikaments wieder voll in Gang. Diese vielversprechenden Befunde wurden erst vor kurzem in einer Studie an 41 Bodybuildern bestätigt, die Anabolika schon länger benutzt hatten.

Nur mit einer Ausnahme kam bei sämtlichen Versuchspersonen die Spermien-Produktion nach Absetzen der Anabolika wieder in Gang. Gewisse Vorbehalte ergeben sich derzeit noch daraus, daß unter 19-Nortestosteron die Samenreifung zwar durchwegs stark, doch nicht immer vollständig unterdrückt wird; es bietet also keinen hundertprozentigen Schutz vor ungewolltem Nachwuchs. Ferner muß es per *injectionem* verabreicht werden, da es bei oraler Einnahme in der Leber abgebaut wird.

**„Qualitäts-Standards“ für Spermien.** Weitere Arbeiten der Forschungsgruppe gelten der Bewertung und Messung der Funktionstüchtigkeit von Spermien, die in der Reproduktionsmedizin zur alltäglichen, auch klinisch-diagnostischen Routine gehört: Methoden zur Messung von Konzentration, Größe, Form und Beweglichkeit der Spermien in der Samenflüssigkeit. Diese Merkmale werden herkömmlicherweise durch Augenschein, durch Begutachtung unter dem Mikroskop, festgestellt. Dafür waren lange Zeit keine standardisierten Verfahren vorgegeben. Dementsprechend waren Messungen und Befunde aus verschiedenen Kliniken oder Labors oft nicht vergleichbar. „Auf Veranlassung der WHO“, so *Nieschlag*, „wurde deshalb

1980 erstmals ein Labor-Handbuch erarbeitet, das die Messung der Spermien-Funktion international vereinheitlichen sollte. Dieses Manual wurde 1987 nochmals verbessert und wurde jetzt von uns ins Deutsche übersetzt. Es wird auch noch in anderen Sprachen herauskommen und soll möglichst weltweit eine gemeinsame Arbeitsgrundlage schaffen.“

Außerdem erprobt man in Münster ein Gerät amerikanischer Herkunft, das die Beweglichkeit von Spermien automatisch mißt (s. Abb. 2). Damit, so hofft man, lassen sich die bisher stark subjektiv beeinflussten Meßergebnisse dieses

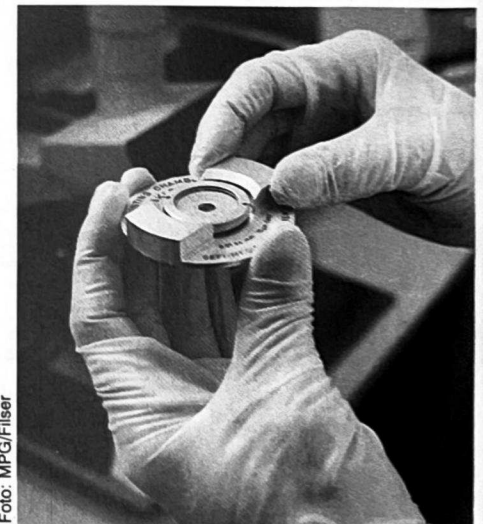


Foto: MPG/Filser

**Abb. 2:** Eine Meßzelle, gefüllt mit 5 mm<sup>3</sup> Samenflüssigkeit, in der mittels Videokamera und Computer die Bewegungsmuster der Spermien automatisch erfaßt werden.

erfahrungsgemäß wichtigsten Parameters der Fruchtbarkeit objektivieren.

Weiter will man die eigentlich wesentlichen Eigenschaften und Funktionen der Spermien aufdecken: Was geschieht, was muß geschehen, wenn eine Samenzelle auf das weibliche Ei trifft? Vielleicht bieten sich daraus auch Ansatzpunkte zu neuen Methoden der Kontrazeption, wie z. B. die Möglichkeit, bereits die Verschmelzung von Ei und Samen zu verhindern.

**Der komplexen Samenreifung auf der Spur.** Schließlich beschäftigen sich die Forscher in Münster mit den physiologischen und biochemischen Mechanismen der Samenreifung. ▷

### Schrittmacher-Forschung

Grundlagenforschung und klinische Medizin einander näherbringen – unter diesem Motto hat die Max-Planck-Gesellschaft in den vergangenen Jahren mehrere Klinische Forschungsgruppen eingerichtet, in denen jeweils Naturwissenschaftler und Mediziner eng zusammenarbeiten. Den Anfang machte 1980 die Klinische Forschungsgruppe für Reproduktionsmedizin – die jetzt, mit Beginn des Jahres 1989, von der Universität Münster als Institut für Reproduktionsmedizin übernommen wurde.

Das Schwerpunkt-Thema dieser Gruppe, die Fruchtbarkeit des Mannes, ist auch nach acht Jahren erfolgreicher „Schrittmacher-Forschung“ keineswegs ausgeschöpft. Das Ziel – Möglichkeiten zur Therapie der Infertilität einerseits, andererseits die „Pille für den Mann“ – erfordert vertiefte Einblicke in die Physiologie der „männlichen“ Fortpflanzung, Einblicke, die sich nur im engen Verbund von biologisch-biochemischer und medizinisch-klinischer Forschung gewinnen lassen.

derungen gerecht wird: das 19-Nortestosteron, ein Steroid, das dem Testosteron biochemisch nahesteht. Die Substanz als solche war keineswegs neu. 19-Nortestosteron wird seit 25 Jahren in der Klinik eingesetzt, und zwar vornehmlich bei anämischen Zuständen, da es die Bildung roter Blutkörperchen fördert. Noch verbreiteter ist allerdings sein Gebrauch außerhalb der Medizin; es ist Wirkstoff einiger Anabolika.

Besonders interessant sind immunologische Aspekte der Samenreifung. „Die Spermien“, erklärt Nieschlag, „stellen für den Organismus im Grunde Fremdkörper dar. Tatsächlich genießen die Hoden, ähnlich wie das Gehirn, eine Art ‚immunologischen Sonderstatus‘: Die reifenden Spermien werden durch eine Blut-Hoden-Schranke vor dem unmittelbaren Kontakt mit den Abwehrmechanismen, insbesondere Zellen des Immunsystems geschützt. Diese Abschirmung wird bei der Durchtrennung der Samenleiter durchbrochen; dann können Antikörper gegen Spermien gebildet werden. Deshalb kann diese Form der chirurgischen Fertilitätskontrolle – auch nach Rückoperation der durchtrennten Samenleiter – zur bleibenden Unfruchtbarkeit des Mannes führen.“ Andererseits, auch wenn Zellen des Immunsystems „ausgesperrt“ sind, finden sich im Hoden die höchsten Konzentrationen von Interleukin I, eines für Immunfunktionen wichtigen Mediators. Interleukin I liegt in den Testes in einer Menge, wie sie auch bei Entzündungsvorgängen ge-

messen wird, vor – ein Sachverhalt, für den es bislang noch keine schlüssige Erklärung gibt.

Die Lösung solcher Fragen verlangt entsprechend feine, ausgeklügelte experimentelle Methoden. Ein Beispiel: In Münster wurde ein Verfahren entwickelt, mit dem es gelingt, Zellen des Nebenhodens in Kultur zu züchten. Auf diese Weise wollen die Forscher auch die natürlichen Nachreifungsvorgänge der Spermien in den Nebenhoden studieren. So hofft man, Stoffwechselbedingten Ursachen der männlichen Unfruchtbarkeit auf die Spur zu kommen. Denn es geht in Münster nicht nur um neue Methoden der Fertilitätskontrolle, sondern ebenso darum, ungewollt kinderlosen Paaren zu helfen: Rund 10% aller Ehen in der Bundesrepublik bleiben ungewollt kinderlos, und davon liegt in jedem dritten Fall die Ursache beim Mann.

Auszüge aus: Forschungsberichte der Max-Planck-Gesellschaft, Pressemitteilung vom 12. 4. 1989. Nachfolgend ein MMW-Interview mit Prof. Nieschlag.

## Die „Pille für den Mann“ – Sicherheitsfragen

MMW interessierte sich besonders für die Möglichkeiten der medikamentösen Kontrazeption beim Mann und interviewte Prof. Nieschlag speziell zu Fragen der Sicherheit und Effektivität.

**MMW:** 19-Nortestosteron gilt als aussichtsreichste Substanz für die Kontrazeption beim Mann. Vom körpereigenen Testosteron ist allerdings bekannt, daß es das Wachstum eines floriden Prostatakarzinoms fördert. Besteht unter 19-Nortestosteron ein erhöhtes Tumorrisiko?

**Nieschlag:** Dieses Risiko ist wahrscheinlich ebenso gering zu veranschlagen wie beim natürlichen Testosteron. Wir wissen, daß das Prostatakarzinom nicht vom Testosteron induziert wird; die Gefahr, daß es das Wachstum hormonabhängiger Tumoren fördert, besteht vor allem im höheren Lebensalter. Testosteron wird seit fast 40 Jahren z. B. in der Behandlung des Hypogona-

dismus eingesetzt, und die Tumorzinzidenz ist dadurch nicht gestiegen, soweit man bisher weiß.

**MMW:** Ist unter 19-Nortestosteron mit Gynäkomastie zu rechnen, wie sie bei Sportlern gelegentlich durch Anabolika verursacht wird?

**Nieschlag:** Da 19-Nortestosteron nur zu einem geringen Teil zu Östrogen metabolisiert wird, ist das Gynäkomastie-Risiko geringer als unter Testosteron. 19-Nortestosteron wird sogar manchmal zur Behandlung einer Gynäkomastie eingesetzt, um das körpereigene Testosteron auszuschalten.

**MMW:** Welche Anwendungsform von Kontrazeptiva für den Mann wird derzeit als die günstigste eingeschätzt?

**Nieschlag:** 19-Nortestosteron hat eine längere Halbwertszeit, so daß es nur alle drei Wochen injiziert werden muß, während bei Testosteron-Önanthat je-

de Woche eine Injektion erforderlich wäre. Wir glauben, daß wir mit pharmakokinetisch günstigen Injektionspräparaten die Intervalle noch weiter – bis zu drei Monaten – werden verlängern können.

Mit anderen Applikationsformen hat man erst wenig klinische Erfahrungen. Hormonpflaster eignen sich vermutlich nur für Patienten in der Klinik. Da das Pflaster täglich gewechselt werden muß, wird seine Akzeptanz für Zwecke der Kontrazeption nicht groß sein.

Für Substanzen, die zur Suppression der Spermatogenese an der „Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse“ angreifen, eignen sich Depot-Implantate, wie sie in der Therapie des Prostatakarzinoms mit LH-RH-Agonisten bereits verwendet werden. Für die Zukunft erwarten wir allerdings mehr von den LH-RH-Antagonisten, da sie nicht über den Umweg einer vorübergehenden Stimulierung der Hypophyse wirken, sondern direkt die Rezeptoren blockieren und die Suppression unmittelbar einsetzt.

**MMW:** Wo liegt, wenn man 19-Nortestosteron und LH-RH-Antagonisten vergleicht, das „größere Potential“?

**Nieschlag:** 19-Nortestosteron unterdrückt die Spermatogenese und ersetzt gleichzeitig die metabolischen Funktionen des Testosteron, die von LH-RH-Antagonisten völlig unterdrückt werden, so daß dann zusätzlich ein Androgen verabreicht werden muß.

**MMW:** Läßt sich mit 19-Nortestosteron in Wirkstoff-Kombinationen die Spermatogenese effektiver unterdrücken?

**Nieschlag:** Nach den Ergebnissen einer Vorstudie ist dies zu vermuten. Derzeit prüfen wir in einer großen Studie mit der WHO, ob 19-Nortestosteron zusammen mit einem anderen Fertilitätshemmer, einem langwirkenden Progesteron-Derivat, größere Sicherheit in der Kontrazeption erreicht.

**MMW:** Sind oral wirksame Präparate in Sicht?

**Nieschlag:** In einer von uns 1978 durchgeführten Studie bewährte ein orales Androgen sich nicht. „Pille für den Mann“ wird auch künftig bedeuten: Kontrazeption mit langwirkenden Injektionspräparaten. □