

Diplomarbeit

Sterilität und BMI

eingereicht von

Thomas Leitner

0210363

Philipp Trost

0433288

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Dr.med.univ. Johann Auner

Ao. Univ.-Prof. Dr.med.univ. Albrecht Giuliani

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Vorwort

Da es heutzutage zu einer stetigen Zunahme der BMI-Werte vor allem in westlichen Industrienationen kommt und sich zugleich die Anzahl der Sterilitätsfälle drastisch erhöht, beleuchten wir in unserer Diplomarbeit genau diesen Zusammenhang. So werden wir zunächst Faktoren anführen und näher erläutern, die als Hauptkomplikation eine Gewichtszunahme aufweisen. Schlussendlich gehen wir noch der spezielle Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und seiner Auswirkung auf Fertilisationsstörungen ein.

Weiters möchten wir darauf hinweisen, dass wir in unserer Diplomarbeit der Einfachheit halber lediglich die männliche **oder** weibliche Geschlechtsform verwenden. Dies erleichtert nur das Verfassen unserer Diplomarbeit und hat keinen geschlechtsspezifischen Hintergrund.

Danksagungen

Wir möchten uns zuerst bei Ass. Prof. Dr. Auner Johann und Ao. Univ-Prof. Dr. Giuliani Albrecht für die hervorragende Betreuung bei der Erstellung unserer Diplomarbeit bedanken.

Besonders dankbar sind wir beide natürlich unseren Eltern und Großeltern für die seelische und finanzielle Unterstützung ohne die unser Studium gar nicht möglich gewesen wäre.

Wir gratulieren uns auch gegenseitig, weil wir das Studium sehr gut gemeistert haben und uns auch immer gegenseitig unterstützten. Wir hoffen beide, dass dies in Zukunft so bleibt!

Ich, Thomas Leitner, möchte mich natürlich auch bei meiner Freundin Bettina bedanken, da sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Weiters gebührt ein großer Dank auch dem TC Fresach allen voran dem Präsidenten Hannes Arrich, Johannes Steiner, Johannes Walder, Johannes Napokoj, Andreas Napokoj und Dr. Michael Kröpfl. Ein besonderer Dank gilt natürlich auch noch meinem Mitbewohner Markus Emperger der uns ebenfalls tatkräftig bei der Erstellung unserer Diplomarbeit unterstützte.

Ich, Philipp Trost, möchte mich vor allem bei Hannes Mack recht herzlich und aufrichtig bedanken, weil er immer ein offenes Ohr für mich hatte und wir immer viel Spaß hatten bei dem einen oder anderem Bier.

Zusammenfassung

Einleitung und Zielsetzung:

Pathologische Body-Mass-Index-Werte, als Problem der heutigen westlichen Industriestaaten, führen immer öfter zu Fertilitätsstörungen. Sowohl stark übergewichtige als auch stark untergewichtige Menschen weisen höhere Sterilitätsraten als normalgewichtige Menschen auf. Heute ist es vor allem das Ziel, kinderlosen Paaren, die pathologische BMI-Werte aufweisen, diesen Zusammenhang vor Augen zu führen. Grundsätzlich können auch Leistungssportler pathologische BMI-Werte aufweisen, jedoch soll in unserer Arbeit der veränderte BMI nur als Krankheitswert für Über- bzw. Untergewichtige betrachtet werden und die daraus resultierende Problematik in Bezug auf die Sterilität beleuchten.

Methoden:

Unter Einbeziehung verschiedener wissenschaftlicher Fachliteratur, mehrerer Journale und medizinischer Plattformen wird dieses Thema ausführlich und verständlich erörtert.

Resultate:

Pathologische BMI-Werte und Sterilität stellen schon jahrelang ein großes medizinisches Problem dar. In den letzten Jahren wurde jedoch festgestellt, dass es auch einen Zusammenhang dieser unterschiedlichen Fachbereiche gibt. So wurde wissenschaftlich nachgewiesen, dass stark untergewichtige und stark übergewichtige Menschen öfter an Fertilitätsstörungen leiden. Dies steht in einem engen Zusammenhang mit den beiden Hormonen Leptin und Insulin bei der Frau, und Insulin und Testosteron beim Mann. Außerdem spielen hier auch die Qualität und Anzahl der männlichen Spermien eine wesentliche Rolle.

Schlussfolgerung:

Abschließend ist hier zu erwähnen, dass es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen krankhaften BMI-Werten und Sterilität gibt. Daher wird es immer wichtiger werden, dass Patienten, welche unter einem unerfüllten Kinderwunsch leiden, neben all den möglichen Erkrankungen, auch darauf hingewiesen werden, dass es enorm hilfreich ist einen pathologischen Body-Mass Index zu vermeiden,

weil dies oft die Ursache für ihre Fruchtbarkeitsprobleme sein kann. Prinzipiell wird das Thema Sterilität und auch BMI in unserer heutigen Zeit immer wichtiger.

Schlüsselwörter: BMI, Sterilität, Insulin, unerfüllter Kinderwunsch;

Abstract

Background / Aims:

Pathological values of Body-Mass-Index, as a problem of the today's western industrial states, more and more often lead to fertility problems. Overweighty as well as unterweighty people show higher rates of sterility than normal-weighty people. Today it is above all the purpose to make clear this connection to childless pairs which show pathological BMI values. Basically competitive athletes can also show pathological BMI values, however, the changed BMI should be looked in our work only as an illness value of overweight or unterweighty ones and light up the problems resulting from it in relation on the sterility.

Methods:

Under inclusion of different scientific technical literature, several journals and medical platforms this subject becomes detailed and understandable discussed.

Results:

Quite for years pathological BMI values and sterility show a big medical problem. Nevertheless, during the last years it was found out that there is also a connection of these different departments. Thus it was academically proved that very unterweighty and very overweight people more often suffer from fecundity disturbances. This stands in a narrow connection with both hormones Leptin and Insulin concerning women, and insulin and testosterone concerning men. Furthermore the quality and number of male sperms also represent essential factors.

Conclusion:

Finally is to be mentioned here that there is an connection between pathological BMI values and sterility. Therefore, it will become more and more important that the patients who suffer from an unfulfilled child wish – besides all possible illnesses - get informed about the fact that it is very important to avoid a pathological body mass index, because this can often be the cause for her fertility problems. In principle the subject sterility and also BMI in our today's time becomes more and more important.

Keywords: BMI, Sterilität, insulin, unfulfilled child wish;

Inhaltsverzeichnis

Inhalt

Vorwort	iii
Danksagungen	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vii
Inhaltsverzeichnis	ix
Glossar und Abkürzungen	xi
Abbildungsverzeichnis	xiii
Tabellenverzeichnis	xiv
1 Der Body Mass Index:	15
1.1 Der Fettstoffwechsel:	17
1.2 Faktoren, die den BMI erhöhen	19
1.2.1 Hypothyreose:	19
1.2.2 Adipositas:	20
1.2.3 Medikamente:	21
1.2.4 Ernährungsstörungen - psychische Faktoren:	25
1.3 Faktoren, die den BMI erniedrigen:	27
1.3.1 Hyperthyreose:	27
1.3.2 Ernährungsstörungen – psychische Faktoren:	28
1.3.3 Medikamente:	32
2 Sterilität:	37
2.1 Allgemeines:	37
2.2 Hormone:	39
2.3 Weiblicher Zyklus, Spermatogenese, Befruchtung – neuroendokrine Regulation	41

2.3.1	Der Menstruationszyklus:	41
2.3.2	Spermatogenese:	43
2.3.3	Die Befruchtung:	44
2.4	Ursachen und Diagnostik für Sterilität bei der Frau:.....	45
2.4.1	Ovarialinsuffizienz:	45
2.4.2	Hypothalamische und hypophysäre Erkrankungen:	51
2.4.3	Nebennierenerkrankungen:	53
2.5	Ursachen und Diagnostik für Sterilität beim Mann:.....	56
2.5.1	Hodenfunktionsstörungen:	57
2.5.2	Störungen im samenableitenden Bereich:.....	58
2.5.3	Impotentia coeundi:	58
2.5.4	Diagnostik:.....	59
2.6	Therapiemöglichkeiten:	60
2.6.1	Therapie männlicher Fertilitätsstörungen:	60
2.6.2	Therapie weiblicher Fertilitätsstörungen:.....	61
2.6.3	Künstliche Befruchtung – assistierte Reproduktion:.....	64
3	Zusammenhang zwischen BMI und Sterilität:	68
3.1	Bei der Frau:	69
3.1.1	Insulinresistenz:.....	69
3.1.2	Leptinresistenz:	70
3.1.3	BMI vermindert bei Frau:	72
3.2	Beim Mann:.....	74
4	Schlussfolgerung:.....	77
5	Literaturverzeichnis	79

Glossar und Abkürzungen

5-HT	5-Hydroxytryptamin
Abb.	Abbildung
ABP	androgenbindendes Protein
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon
ANF	atrialer natriuretischer Faktor
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
Bzw	Beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COH	kontrollierte ovarielle Überstimulation
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormon
CT	Computertomographie
CTZ	Chemorezeptorische Triggerzone
d.h.	das heißt
DHEA-S	Dehydroepiandrsteron
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
H ₁	Histamin
HCG	humanes Choriongonadotropin
HIV	humanes Immunodefizienzvirus
ICSI	intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion
IL	Interleukin
IVF	in vitro Fertilisation
LDL	Low-density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LMF	lipidmobilisierender Faktor
LUF	luteinisierte-unrupturierte-Follikel
Mb.	Morbus
ml	Milliliter

MRT	Magnetresonanztomographie
MSH	melanozytstimulierendes Hormon
ng.	Nanogramm
NNR	Nebennierenrinde
OB-R	Obesity-Rezeptor
OAT-Syndrom	Oligozoospermie-Asthenozoospermie- Teratozoospermie-Syndrom
PCO	polyzystisches Ovar
pg.	Pikogramm
PG	Progesteron
PIF	Proteolyse-induzierender-Faktor
s.	siehe
S.	Seite
SSRI	selektive-Serotonin-Reuptake-Inhibitor
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
Tab	Tabelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	thyreotropes Releasing Hormon
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathophysiologischer Ablauf zur Entstehung der Magersucht

Abb. 2: Pathogenese der Tumorkachexie

Abb. 3: Bluthormonspiegel im Verlauf eines Menstruationszyklus

Abb. 4: Grafik zur Entstehung des Hyperandrogenismus

Abb. 5: Typische Stimulationsprotokolle für die IVF

Abb. 6: Mögliche Mechanismen, über die durch Insulin die Sekretion bzw. die Wirkung von Androgenen bei PCO erhöht wird

Abb. 7: Faktoren, die zu Sterilität bei übergewichtigen Männern führen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Body-Mass-Index

Tabelle 2: Somatische Befunde und Komplikationen bei Anorexia nervosa

Tabelle 3: Somatische Befunde und Komplikationen bei Bulimia nervosa

1 Der Body Mass Index:

Unter dem Begriff Body - Mass – Index versteht man eine Maßzahl, die für die Bewertung der Körpermasse eines Menschen herangezogen wird. Das Ziel des Body–Mass–Index ist es die Körpermasse eines Menschen seiner Körpergröße gegenüberzustellen, um diesen in weiterer Folge in unter-, normal- oder übergewichtig klassifizieren zu können. Errechnet wird dieser Körpermasseindex indem man das Körpergewicht – in Kilogramm – durch die Körpergröße – in Meter zum Quadrat – dividiert.¹

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)}/\text{Körpergröße(m)}^2$$

Demzufolge hat ein Mann mit einem Körpergewicht von 70 kg und einer Körpergröße von 1,75 m einen BMI von 22,9.

Optimalerweise ergeben sich aus der BMI - Formel Werte zwischen 18,5 und 24,9, was dann als Normalgewicht betrachtet wird. Werte die nach oben hin ausreißen werden unter dem Begriff **Adipositas** zusammengefasst. Dieses eigenständige Krankheitsbild kann jedoch wiederum in vier Stadien unterteilt werden (s. Tabelle 1)

¹ Vgl. http://www.runnersweb.com/running/bmi_txt.html (Stand: 03.03.2011)

Tab 1: Einteilung des Body-Mass-Index²

Gewichtsklassifikation (EU, USA)	Body – Mass - Index
Starkes Untergewicht	< 16
Mäßiges Untergewicht	16 - 17
Leichtes Untergewicht	17 – 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	> 40

Werte unter 18,5 fallen in den Bereich Untergewicht, welcher wiederum in leicht, mittelgradig und stark (<16) gegliedert werden kann.³

Aber auch Geschlecht und Alter werden bei der Berechnung des Idealgewichts berücksichtigt, da bei Männern und Frauen von verschiedenen physiologischen Gegebenheiten ausgegangen wird und mit fortschreitendem Alter von einem höheren BMI-Niveau ausgegangen werden muss, ohne gesundheitliche Beeinträchtigungen anzunehmen.

Der BMI kann also verwendet werden, um indirekt die Fettmasse eines Körpers zu bestimmen. Grundsätzlich stellt der BMI jedoch nur einen Richtwert für die Körperfettverteilung dar, da man heute weiß, dass Muskelgewebe eine wesentlich höhere Dichte aufweist als Fettgewebe, woraus sich unweigerlich die Problematik ergibt, dass sowohl adipöse Menschen, als auch Spitzensportler, die oftmals aufgrund ihrer Muskelmasse über 100 kg Körpergewicht haben, eine Erhöhung des BMI aufweisen.⁴

In unserer Arbeit soll der BMI jedoch nur als Krankheitswert für Über- bzw. Untergewichtige betrachtet werden und die daraus resultierende Problematik in Bezug auf die Sterilität beleuchten.

² Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S. 630

³ Vgl. Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S.630

⁴ Vgl. <http://www.experto.de/b2c/gesundheit/sport-und-gesundheit/abnehmen-den-bmi-nicht-ueberbewerten.html> (Stand: 03.03.2011)

1.1 Der Fettstoffwechsel:

Um nun den Zusammenhang zwischen dem erhöhtem Body Mass Index und der Sterilität besser verstehen zu können müssen wir uns zuerst mit dem Fettstoffwechsel an sich beschäftigen.

Grundsätzlich versteht man unter Fettstoffwechsel nichts anderes als die Aufspaltung der mit der Nahrung aufgenommenen Fette im Verdauungstrakt und deren Transport über den Ductus thoracicus ins venöse Blut. Den zweiten wichtigen Teil der Fettstoffwechslung bilden der oxidative Schenkel zum Zwecke der Energiegewinnung und die Bildung der Synthesevorstufen von Vitaminen, Steroidhormonen und Gallensäuren.⁵

Über die Nahrung nimmt jeder Mitteleuropäer knapp 40% der Energie in Form von Triglyceriden, Cholesterin und gesättigten bzw. ungesättigten Fettsäuren auf.⁶ Diese gelangen als erstes in den Magen, wo sie fein emulgiert werden und wo bereits auch die erste enzymatische Spaltung durch eine Lipase aus den Hauptzellen der Magenmukosa stattfindet. Gelangt die Nahrung nun weiter in den Dünndarm, liegt hier der adäquate Reiz zur weiteren Verdauung in langkettigen Fettsäuren. Diese fördern die Cholezystokininfreisetzung aus den I – Zellen der Dünndarmschleimhaut und in weiterer Folge die Stimulation der Sekretion von Pankreasenzymen. Die Hauptaufgabe der nun folgenden Hydrolyse der Triglyceride übernimmt die **Pankreaslipase**. Nachdem sie an den Fettkomplex bindet, werden Fettsäurereste an den Positionen C1 und C3 der Triglyceriden so abgespalten, dass sich Monoglyceride bilden, welchen nun weiter transportiert werden können. Ein weiteres Enzym zur Fettverdauung stellt die Phospholipase A dar, welche zusammen mit Gallensäuren eine Fettsäure aus dem Phospholipid Lezithin abspaltet, was in weiterer Folge zur Entstehung von Lysolezithin führt. Als letztes werden nun noch die Cholesterine durch Cholesterinesterase in Cholesterol und freie Fettsäuren aufgespalten. Nun folgt der Weitertransport der Spaltprodukte aus dem Darmlumen in die Enterozyten. Das Hauptproblem stellt hier deren hydrophober Charakter dar. Zu diesem Zweck werden Fettsäuren und

⁵ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.342 - 344

⁶ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2004, S.601

Cholesterol, „eingepackt“ in so genannten Mizellen in die Enterozyten transportiert. Während nun kurzkettige Fettsäuren, die auch ohne Mizellen in die Enterozyten eingeschleust werden, direkt ins Blut diffundieren, werden langkettige Fettsäuren, Monoglyceride und Cholesterol wiederum zu Triglyceriden und Cholesterolester zurückverestert. Jetzt werden diese mit einer speziellen Hülle umgeben (Apoproteine) und nun in Form von Chylomikronen über den Lymphgang bis zum Ductus thoracicus transportiert und gelangen schließlich so ins Blut.

Die weiteren Bestimmungsorte der Triglyceride sind nun *Muskeln und Organsysteme*, wo sie zur Energiegewinnung gespeichert und dann im Rahmen der β – Oxidation verbrannt werden, *Adipozyten*, wo sie gespeichert werden, und die *Leber*, in der sie entweder verbrannt oder in weiterer Folge resynthetisiert werden können.⁷

⁷ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.342 - 344

1.2 Faktoren, die den BMI erhöhen

1.2.1 Hypothyreose:

Ganz allgemein wird als Hypothyreose eine Schilddrüsenunterfunktion bezeichnet. Bei der Entstehung dieser Erkrankung unterscheidet man zwei große Gruppen. Einerseits kann diese Erkrankung durch **funktionelle Störungen** der Synthese oder der Sekretion der Schilddrüsenhormone t3/t4 entstehen, zum Beispiel im Rahmen eines Jodmangels oder Schilddrüsentumors, auf der anderen Seite kann eine **Reduktion des Schilddrüsenparenchyms**, wie etwa bei einer Autoimmunthyreoiditis, dafür verantwortlich sein.⁸

Die Hauptproblematik, die sich durch diese Unterfunktion ergibt, ist die Auswirkung auf den Energiehaushalt, insbesondere auf den Fettstoffwechsel. Da es durch die verminderte oder gar ausbleibende Produktion der Hormone zu einer eingeschränkten Lipolyse kommt entwickeln sich in weiterer Folge Gewichtszunahme und Hyperlipidämie. Durch den verminderten Abbau von Cholesterin entsteht zusätzlich noch eine Hypercholesterinämie. Alle diese Faktoren und Mechanismen sind dafür verantwortlich, dass der Fettstoffwechsel beeinträchtigt ist und es zu einem **Anstieg des BMI** kommt.⁹

Diagnostiziert wird eine Hypothyreose meist durch die Bestimmung des TSH-Wertes im Blut. Dieser ist bei einer Unterfunktion der Schilddrüse deshalb erhöht, da die Hypophyse aufgrund des verminderten t3/t4 – Gehalts im Blut die Schilddrüse stimulieren will und daher vermehrt TSH ausscheidet. Weiters können die Schilddrüsenhormone t3/t4 auch direkt bestimmt werden, welche dann natürlich erniedrigt sein müssen. Als Zusatzdiagnostik wird heutzutage auch oft eine Ultraschalluntersuchung angeordnet, bei welcher man als Indiz für eine Hypothyreose ein echoarmes Restgewebe sieht.

Als Golden Standard im Bezug auf die Therapie werden heutzutage Schilddrüsenhormone in Form von Levothyroxinpräparaten dem Patienten als Substitution angeboten. Normalerweise reicht Einnahme einmal pro Tag um den

⁸ Vgl. Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.392

⁹ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.284-285

gewünschten Hormonspiegel zu erhalten. Die Dosis wird stetig gesteigert bis nach etwa vier Wochen die gewünschte Zieldosis erreicht ist.¹⁰

1.2.2 Adipositas:

Adipositas, ein Krankheitsbild charakterisiert durch Zunahme der Fettmasse des Körpergewichtes, stellt eines der häufigsten Krankheitsbilder der westlichen Welt dar. „Die Prävalenz in den westlichen Industrieländern ist altersabhängig zunehmend. (...). In Europa sind bereits 25 Prozent der Schulkinder adipös; ca. ein Drittel der Erwachsenen sind übergewichtig! Ca. 1 Prozent haben eine extreme Adipositas mit BMI über 40.“¹¹

Grundsätzlich kann Adipositas in eine primäre (ca. 95%) und eine sekundäre (5%) unterschieden werden. Während die primäre Fettsucht vor allem auf genetische und psychische Faktoren sowie Überernährung und körperliche Inaktivität zurückzuführen ist, ist die sekundäre Folge von endokrinologischen oder ZNS-bedingten Erkrankungen.

Das Hauptproblem der Adipositas spiegelt sich in einer gestörten Energiebilanz wieder. Das heißt die Energiezufuhr (hyperkalorische, insbesondere fettreiche Ernährung) übersteigt den Energieverbrauch (Mangel an körperlicher Aktivität). Die Auswirkung dieser positiven Energiebilanz ist eine vermehrte Bildung von Depotfett. „Damit verbunden nehmen die Insulinrezeptoren auf den Fettzellen ab und die Glukoseverwertung ist gestört. Letzteres führt zu Störungen des Sättigungszentrums mit vermehrtem Hungergefühl. Auch sinkt der Energieverbrauch durch eine Abnahme der Bewegungsfreude bei erhöhtem Körpergewicht (...)“¹².

Genetische Faktoren, die dies begünstigen, sind Mutationen im Bereich des ob-Gens, das für die Synthese von Leptin verantwortlich ist. Leptin selbst ist ein Hormon, das auf der einen Seite über Rezeptoren im Hypothalamus den Appetit drosselt und andererseits den Sympathikustonus steigert und damit den Energieverbrauch hebt. Bei fast allen adipösen Patienten konnten erhöhte

¹⁰ Vgl. Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S.668-670

¹¹ Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S.630

¹² Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.1201

Leptinspiegel festgestellt werden, was in weiterer Folge zu einer Downregulation der Leptinrezeptoren und so zu einer Leptinresistenz führt.

Zu den endokrinologischen Erkrankungen, welche Adipositas verursachen, zählen Morbus Cushing, Hypothyreose, Insulinom und vor allem Testosteronmangel bei Männern.

Die Hauptkomplikationen, die sich aus der Fettsucht entwickeln, kommen in Form des **metabolischen Syndroms, Fettleber, hormonellen Störungen und Herz-Kreislaufkrankungen vor.**

Auf die genauen hormonellen Störungen, die sich aus diesem Krankheitsbild entwickeln gehen wir in Kapitel 3 noch genauer ein. Grundsätzlich kommt es bei Männern zu einer Erhöhung der Östrogene, Verminderung von Testosteron mit daraus folgenden **Potenz- und Fertilitätsstörungen.** Bei Frauen manifestiert sich die Erkrankung in Form von Androgenzunahme und daraus folgender **Amenorrhoe, Infertilität und dem polyzystischen Ovarialsyndrom.**

Adipositas ist weiter ein Risikofaktor für **koronare Herzkrankheit** (als Folge der Hypertonie), **Thrombosen** und **thromboembolischen Komplikationen** (durch Fett kommt es zur Störung der Skelettmuskelpumpe mit Insuffizienz der Beinvenen), **Cholezystolithiasis** (Cholesterinsteine), **Atherosklerose, maligne Erkrankungen**(vor allem Kolon/Rektumkarzinom) und **Arthrosen.**¹³

1.2.3 Medikamente:

Verschiedenste Medikamente können durch Beeinflussung des Stoffwechsels zu Gewichtszunahme führen, und damit den BMI wiederum erhöhen. Bei fast allen Medikamentengruppen kann diese Nebenwirkung auftreten, jedoch befassen wir uns im Anschluss mit den Medikamenten, bei denen Gewichtszunahme eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen darstellt.

1.2.3.1 Psychopharmaka:

Antidepressiva sind Medikamente, die zur Behandlung affektiver Störungen eingesetzt werden. „Nach heutigem Erkenntnisstand entstehen depressive Erkrankungen durch einen Monoaminmangel, welcher wiederum zu einer

¹³ Vgl. Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S.630-633

veränderten Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Rezeptoren für Noradrenalin und 5HT führt.“¹⁴

Zu deren Behandlung gehören die so genannten **Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (Fluoxetin, Citalopram, Revoxetin)**, die primär die neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin hemmen und so in weiterer Folge die synaptische Übertragung der Monoamine verstärken. Eine weitere Gruppe der Antidepressiva sind die **α_2 -Adrenorezeptor-Antagonisten (Mianserin, Mirtazapin)**, welche durch eine Blockade von Rezeptoren an noradrenergen und serotoninergen Neuronen die Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin steigern. Die dritte Gruppe bilden die **Monoaminoxidase – Inhibitoren** zu denen z.B.: Tranylcypromin oder Moclopermid zählen. Diese hemmen das Enzym Monoaminoxidase, das für den Abbau des Serotonins/Noradrenalins zuständig ist.

Das Merkmal der Neuroleptika (Phenothiazine, Thioxantene) ist ihre antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren ($D_1 - D_5$), wodurch sich eine antipsychotische und vor allem auch eine antiemetische Wirkung einstellen. Besonders durch die Blockade des H_1 -Rezeptors kommt es zu einer Sedierung und in weiterer Folge zur Erniedrigung der Krampfschwelle.

Die Ursachen der Gewichtserhöhung lassen sich also auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen zurückführen:

So führt die antiserotonerge Hemmung der $5HT_2$ – Rezeptoren zu einer **vermehrten Appetitsteigerung**, die Blockade der Histamin – H_1 – Rezeptoren zu **Gewichtszunahme** und die anticholinerge Blockade von Acetylcholinrezeptoren einerseits direkt zu Gewichtszunahme, andererseits zu **starker Mundtrockenheit**, welche mit der Aufnahme kalorienreicher Getränke einhergeht.

Weiters führt die antipsychotische Wirkung der Psychopharmaka zu einem geringeren Stressniveau und dadurch zu einem **verminderten Grundumsatz**.

Einen weiteren wichtigen Faktor stellt das Hormon **Leptin** dar, bei welchem sich durch die Therapie mit Neuroleptika Mangelzustände einstellen.¹⁵ Leptin selbst ist ein Proteohormon, welches die appetitzügelnden Bereiche im Hypothalamus aktivieren bzw. die appetitstimulierenden Bereiche hemmen kann. Durch das

¹⁴ Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.327

¹⁵ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.314-328

fehlen dieses Hormons stellen sich vermehrt Hungerattacken ein und eine erhöhte Gewichtszunahme.¹⁶

1.2.3.2 Glukokorticoide:

Ihr therapeutischer Hauptanwendungsbereich beruht vor allem auf deren antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung. Die entzündungshemmende Wirkung ist Folge einer Inhibition inflammatorischer Proteine wie Interleukin 1 und Cyclooxygenase 2, sowie einer Aktivierung antiinflammatorischer Proteine. Die immunsuppressive Wirkung entsteht durch die Hemmung der Synthese von Zytokinen, die wiederum Lymphozyten aktivieren. Diese sind Interleukin 1 und Interleukin 2.

Eine Therapie mit Glukokorticoide kann den Fettstoffwechsel auf verschiedene Art und Weise beeinflussen.

Einerseits wirken Korticoide lipolytisch (durch Förderung von Katecholaminen und Wachstumshormonen), andererseits führen sie zu Fettzunahme. Durch diese beiden Wirkungen stellt sich eine Umverteilung von Fettgewebe ein: „Es tritt Fettverlust an den Extremitäten und Fettzunahme an Stamm und im Nacken und Gesicht auf. (...) Stammfettsucht beim Cushing Syndrom“¹⁷.

Weiters fördern diese Medikamente die Gluconeogenese, was zur Neubildung von Glucose führt und dadurch zu einer vermehrten Freisetzung von Insulin, welches die Lipolyse hemmt, die Aufnahme von Fettsäuren in Adipozyten stimuliert, dadurch die Gewichtszunahme fördert und den BMI erhöht.¹⁸

1.2.3.3 Antidiabetika:

Die Hauptaufgabe dieser Medikamentengruppe ist die Blutzuckersenkung, die durch die Wirkung auf die Skelettmuskulatur (Glucoseaufnahme und Glykogensynthese) und die Leber (Erhöhung der Glykogensynthese, Hemmung von Glykogenolyse und Gluconeogenese) erreicht wird.

¹⁶ Vgl. Silbernagl/Despopoulos: Taschenatlas der Physiologie, 2000, S.230

¹⁷ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.668

¹⁸ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.667-670

Eine der häufigsten Nebenwirkung im Rahmen der Diabetesbehandlung stellt die Gewichtszunahme dar. Diese unerwünschte Wirkung stellt sich vor allem bei der Behandlung mit Insulin ein. Die Gewichtszunahme erfolgt durch die vom **Insulin** induzierte Hemmung der Lipolyse sowie der Stimulation von Aufnahme und Speicherung der Fettsäuren in Adipozyten.

Eine Gruppe der oralen Antidiabetika, die vor allem zu einer Gewichtszunahme führen, sind die so genannten **Glitazone (Pioglitazon)**. Durch sie wird der Transkriptionsfaktor PPARgamma aktiviert, welcher die Glucoseaufnahme in Muskeln erhöht bzw. die Glucoseabgabe aus der Leber vermindert. Das dadurch entstehende Problem ist, dass dieser Komplex auch Fettzellen reifen lässt und die Triglyceridspeicherung fördert.¹⁹

¹⁹ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.625-632

1.2.4 Ernährungsstörungen - psychische Faktoren:

Essstörungen, die zu einer pathologischen Zunahme des Körpergewichts führen, werden unter dem Begriff „Binge Eating“ zusammengefasst. Im Zentrum dieser Verhaltensstörung stehen „episodische Essanfälle mit Kontrollverlust, ohne dass jedoch die Betroffenen einer Gewichtszunahme konsequent gegensteuern. „To Binge“ heißt „wie ein Scheunendrescher fressen“.²⁰

Unterschiedlichste Ursachen führen zur Entstehung der psychogenen Essstörungen. So stehen vor allem in der Gruppe der anorektischen bzw. bulimischen Essverhaltenabnormalitäten soziokulturelle Faktoren im Vordergrund, die insbesondere in den Industriestaaten durch das Schönheitsideal der schlanken, athletischen Körper verursacht werden. Die zweite wichtige Ursachengruppe stellen entwicklungspsychologische Faktoren dar, die vor allem im Rahmen traumatischer Erfahrungen wie zum Beispiel Tod enger Freunde oder Misshandlungen entstehen. Weiters besteht beim Binge Eating Verhalten eine gewisse familiäre Prädisposition.

„Epidemiologischen Studien zu Folge beträgt die Häufigkeit (...) der Binge Eating Störung bei Mädchen und Frauen der Allgemeinbevölkerung in den westlichen Industrienationen etwa 3,5 Prozent. (...) rund 30 Prozent aller Patienten mit Binge Eating Störung sind männlich.“²¹ Der Ablauf dieser Erkrankung ist stets der gleiche. Die Fressanfälle, die vor allem durch den Kontrollverlust über das Essen und durch das Verschlingen großer Nahrungsmengen gekennzeichnet sind, treten an mindestens zwei Tagen in der Woche über mindestens einen Zeitraum von sechs Monaten auf. Charakteristisch ist weiters, dass eine kompensatorische Verhaltensweise wie zum Beispiel körperliche Arbeit oder Fasten komplett ausbleiben und dass die Patienten durch ihre Fressanfälle sehr stark leiden. Die daraus resultierenden Schuld- und Ekelgefühle führen zu einer immer größer werdenden Depression, die ihrerseits das Binge Eating noch verstärkt.²²

²⁰ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.406

²¹ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.407

²² Vgl. Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.406 - 414

Therapeutisch kann man bei dieser Verhaltensstörung mit SSRI und Psychotherapie eingreifen. „Beispielsweise zeigte sich in einer Placebo-kontrollierten Studie, dass der SSRI Fluvoxamin eine deutliche Reduktion sowohl der Essanfälle als auch des Übergewichtes bei Binge-Eating-Patienten bewirkte.“²³

²³ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.414

1.3 Faktoren, die den BMI erniedrigen:

1.3.1 Hyperthyreose:

Als Hyperthyreose wird ein Krankheitsbild bezeichnet, bei dem eine krankhafte Überfunktion der Schilddrüse zu einem hypermetabolischen Zustand führt, der auf einer erhöhten Sekretion der Schilddrüsenhormone T3 und T4 beruht.²⁴

Drei mögliche Faktoren können das Entstehen dieser Erkrankung begünstigen. So kann es beim sogenannten Mb. Basedow (immunogene Hyperthyreose) zur Ausbildung von TSH-Rezeptorantikörpern kommen, die ihrerseits wieder schilddrüsenüberstimulierend wirken. Die zweite Ursache für eine Überfunktion der Schilddrüse ist die thyreoidale Autonomie. Physiologischerweise existieren in jeder Schilddrüse Areale mit autonom-schilddrüsenhormonproduzierendem Gewebe. Erreicht diese Gewebsmasse einen kritischen Wert, so kann im Rahmen des hypothalamisch-hypophysären Regelkreises die Freisetzung von T3/T4 nicht mehr gedrosselt werden. Man spricht in diesem Fall von einer fakultativen Hyperthyreose. Weiters begünstigt Jodmangel die Entstehung einer Schilddrüsenautonomie. Durch die herabgesetzte Zufuhr - vor allem in Jodmangelgebieten – kommt es reflektorisch zu einer Vermehrung des autonomen Gewebes und zur Bildung des sogenannten Jodmangelstrumas. Natürlich kann auch eine erhöhte exogene Zufuhr von Jod, z.B.: im Rahmen einer Kontrastmitteluntersuchung eine Hyperthyreose auslösen.

Die Symptomatik, die sich aus dieser Erkrankung heraus ergibt, spiegelt sich insgesamt in Form eines hypermetabolen Zustands wieder. So kommt es im Stadium 1 vor allem zu Tachykardie, Hyperthermie, Durchfällen, Unruhe, Agitiertheit und Tremor. Aufgrund der Tachykardie, der Unruhe und des gesteigerten Stoffwechsels, entwickelt sich eine negative Energiebilanz und so kommt es oft zu starkem Gewichtsverlust mit einer deutlichen Senkung des Body-Mass-Index. Bei vielen Patienten geht es soweit, dass sie unter 17,5 rutschen und so aufgrund ihrer Hyperthyreose ein deutliches Untergewicht aufweisen. Eine der Hauptfolgen, die sich aus diesem Untergewicht entwickelt, ist die Entstehung von Zyklusstörungen.

²⁴ Vgl. Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.393

Bleibt die Hyperthyreose weiterhin unbehandelt, kann sich relativ schnell eine thyreotoxische Krise einstellen, welche dann vor allem durch Bewusstseinsstörungen, Stupor und Desorientiertheit charakterisiert ist. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung kommt es schließlich zum Koma und in 30% der Fälle zum Tod des Patienten.²⁵

1.3.2 Ernährungsstörungen – psychische Faktoren:

Im Gegensatz zu dem oben erwähnten Binge Eating Syndrom führen die Bulimia nervosa und die Anorexia nervosa zu einer Verminderung des Körpergewichts und damit zu einer Abnahme des BMI.

1.3.2.1 Anorexia nervosa:

Im Vordergrund des „anorektischen Essverhaltens“ steht das pathologische Bedürfnis das eigene Körpergewicht zu reduzieren.“²⁶ So sind es wie auch beim Binge Eating Verhalten genetische Veranlagungen, psychologische Faktoren und auch soziokulturelle Einflüsse (Schönheitsideal), die zur Entstehung dieser Erkrankung führen.

²⁵ Vgl. Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S.670-674

²⁶ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.406

Tab 2: Somatische Befunde und Komplikationen bei Anorexia nervosa²⁷

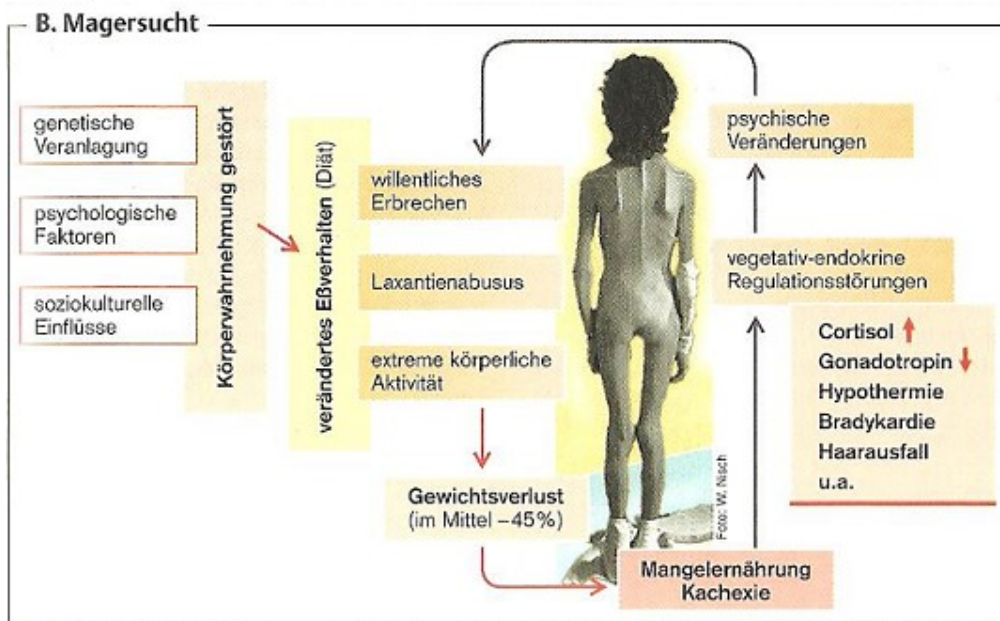
Allgemeines	Verringertes Größenwachstum, Hypothermie, reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand und Untergewicht
Haut	Trockene und schuppige Hautbeschaffenheit sowie Haarausfall u.a. in Folge von Zinkmangel, geringe subkutane Fettmasse, Lanugubehaarung (feine, flaumige Körperbehaarung)
Urogenitalsystem	Periphere Ödeme
Zirkulationssystem	Häufig Sinusbradykardie, Herzrhythmusstörungen während der Sportausübung untergewichtiger Anorexiepatienten, Hypercholesterinämie
Verdauungssystem	Bauchschmerzen im Rahmen eines Arteria mesenterica superior – Syndroms, Obstipation, Glossitis, Transaminasenerhöhung, Hypoglykämie, erniedrigtes Leptin
Blutsystem	Leukopenie
Skelett	Osteoporose
ZNS	Reversible Hirnatrophie
Neuroendokrines System	Amenorrhoe, niedrige Serum-Östrogen-Spiegel bei Frauen, niedrige Serum-Testosteron-Spiegel bei Männern, vermindertes Gesamt-T ₃ bei normalem TSH, Erhöhung von Cortisol und Corticotropin Releasing-Hormon

Die Magersucht selbst ist charakterisiert durch eine sehr restriktive Diät bis hin zur völligen Nahrungsverweigerung. Dazu kommt meist auch noch vermehrter Laxantienabusus, willentliches Erbrechen und extreme körperliche Aktivität. Die Folge ist ein kachexieähnlicher Gewichtsverlust, der seinerseits wiederum vegetativ- endokrine Regulationsstörungen verursacht. Der erhöhte Cortisolspiegel in Kombination mit verminderter Gonadotropinausschüttung führt zu Amenorrhoe und beim Mann zu Libido- und Potenzverlust.²⁸

²⁷ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.408

²⁸ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.26

Abb. 1: Pathophysiologischer Ablauf zur Entstehung der Magersucht²⁹



1.3.2.2 Bulimia nervosa:

Da bei der Bulimia nervosa das Körpergewicht der Patienten einigermaßen im Normbereich bleibt, kann man hier nicht von einer Erkrankung sprechen, die wirklich den BMI verändert. Es kommt zwar im Rahmen suchartiger Fressanfälle zu einer Gewichtszunahme, der die Patienten durch anschließendes willentliches Erbrechen entgegensteuern. Durch das daraus entstehende Hungergefühl kommt es zu neuerlichen Heißhungerattacken, nach welchen die Patienten wieder ihren Selbstvorwürfen und Schuldgefühlen verfallen und es aufgrund des Kontrollverlustes zu erneuten Erbrechen kommt. Als Folge des Erbrechens kann es zu mehreren somatischen Komplikationen kommen, insbesondere zur Beeinträchtigung des neuroendokrinen Systems, wo es aufgrund einer Gonadotropinverminderung zu Oligomenorrhoe kommen kann.³⁰

²⁹ Abb. 1: Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.27

³⁰ Vgl. Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.406-410

Tab 3: Somatische Befunde und Komplikationen bei Bulimia nervosa³¹

Allgemeines	Karies, Schwellungen der Wangen, Vergrößerung der Speicheldrüsen, insbesondere der Parotis, periorale Dermatitis, Halsentzündungen, in der Regel Normalgewicht
Urogenitalsystem	Hypophosphatämie, Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen mit Nierenversagen, Hypochlorämie und Hypokaliämie, metabolische Alkalose
Zirkulationssystem	Herzrhythmusstörungen in Folge von Hypokaliämie
Verdauungssystem	Obstipation, Ösophagitis, Magenerweiterungen bis hin zu Rupturen, Amylaseerhöhung
Respirationssystem	Aspirationspneumonie
ZNS	Epileptiforme Krampfanfälle
Neuroendokrines System	Oligomenorrhoe bei Frauen

³¹ Rothenhäusler/Täschner: Kompendium Praktische Psychiatrie, 2007, S.409

1.3.3 Medikamente:

Medikamente können natürlich neben einer Gewichtszunahme auch eine Abnahme bewirken, welchen vor allem im Rahmen von gastrointestinalen Störungen verursacht wird.

1.3.3.1 Antibiotika:

Die Gemeinsamkeit aller Antibiotika liegt in ihrer Hauptaufgabe, nämlich der selektiven Abtötung pathologischer Mikroorganismen. Diese antibiotischen Effekte werden jedoch auf unterschiedliche Art und Weise erzielt. So führen Beta-Laktam Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, Carbapeneme) durch „Angriffe“ auf die Zellwandsynthese zu Abtötung der Bakterien. Diese Antibiotika besitzen zwar eine große therapeutische Breite, da sie jedoch in relativ hohen Konzentrationen angewendet werden, muss jedoch mit Überempfindlichkeitsreaktionen und Störungen der körpereigenen Darmflora gerechnet werden. Diese Komplikationen äußern sich vor allem durch Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, weichen Stuhl und Durchfällen, die im Rahmen der „so genannten Antibiotika-assoziierten Colitis durch toxinbildende Stämme von Clostridium difficile ausgelöst wird. Unter den oral verabreichten Präparaten sind gastrointestinale Störungen relativ häufig nach Ampicillin (geringe Resorption!) oder nach Cephalosporinen mit breitem Spektrum.“³²

Die Beeinträchtigung der Darmflora, vor allem bei der oben erwähnte Antibiotika-assoziierte Colitis, die sich vor allem im Rahmen von parenteral ernährten Intensivpatienten bemerkbar macht, entsteht durch relative Vermehrung Antibiotika-resistenter Bakterien im Vergleich zu den abgetöteten Bakterien, was wiederum ein Ungleichgewicht im Darm verursacht. Einerseits entstehen die Durchfälle durch die direkte verdauungsstörende Auswirkung der Bakterien, andererseits werden insbesondere beim Clostridium difficile mukosaschädigende Enterotoxine frei, die durch Veränderung der sekretorischen Funktion von Enterozyten und Freisetzung von Entzündungsmediatoren indirekt zur Diarrhoe führen.³³

³² Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.793

³³ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S.786-793, 1097

1.3.3.2 Chemotherapeutika/ Zytostatika:

Zytostatika wie zum Beispiel Cyclophosphamid, Procarbazin oder auch das Cisplatin, die zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen eingesetzt werden, führen über verschiedene komplexe Signalwege vor allem zu Übelkeit und Erbrechen mit daraus resultierender Appetitlosigkeit, die sich wiederum in einer Verminderung des Body Mass Index bemerkbar macht. Die Hauptproblematik der Chemotherapeutika besteht darin, dass sie der menschliche Organismus als Giftstoffe erkennt um sie in weiterer Folge durch Erbrechen wieder loszuwerden.

Der grundsätzliche Brechreflex wird in der Medulla oblongata über so genannte Chemorezeptoren, die in der chemorezeptorischen Triggerzone (CTZ) sitzen, ausgelöst. Neurotransmitter, die an diese Rezeptoren andocken, sind Stoffe wie Noradrenalin, Serotonin, Dopamin oder Substanz P.³⁴

Die Hauptproblematik der Zytostatika besteht nun vor allem darin, dass sie neben den Tumorzellen auch körpereigene, insbesondere Zellen mit hoher Proliferationsrate, wie eben das Epithel des Gastrointestinaltraktes angreifen. Durch die Schädigung der Dünndarmschleimhaut werden große Mengen an Serotonin frei, welches dort gespeichert ist. In weiterer Folge werden serotoninsensitive Rezeptoren in der CTZ aktiviert, was daraufhin zum Erbrechen und zum Gewichtsverlust führt.³⁵

1.3.3.3 Tumorerkrankungen:

Eines der größten Probleme, welches sich im Rahmen von Tumorerkrankungen ergibt ist die so genannte Tumorkachexie. Unter Kachexie versteht man die immer größer werdende Auszehrung eines Patienten, was sich vor allem in seinem immensen Gewichtsverlust widerspiegelt. Es kommt zu starker Abmagerung, die einem anorektischen Bild ähnelt, mit allgemeinem Kräfteverfall und Appetitlosigkeit, bis hin zu Anämie.³⁶

Die eigentliche Entstehung dieser Komplikation ist noch nicht zur Gänze geklärt. Feststeht, dass es eine **multifaktorielle Störung** ist, bei der es zu komplexen metabolischen Störungen kommt. Im Vordergrund steht dabei ein Ungleichgewicht

³⁴ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.140-141

³⁵ Vgl. Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, S. 928-933

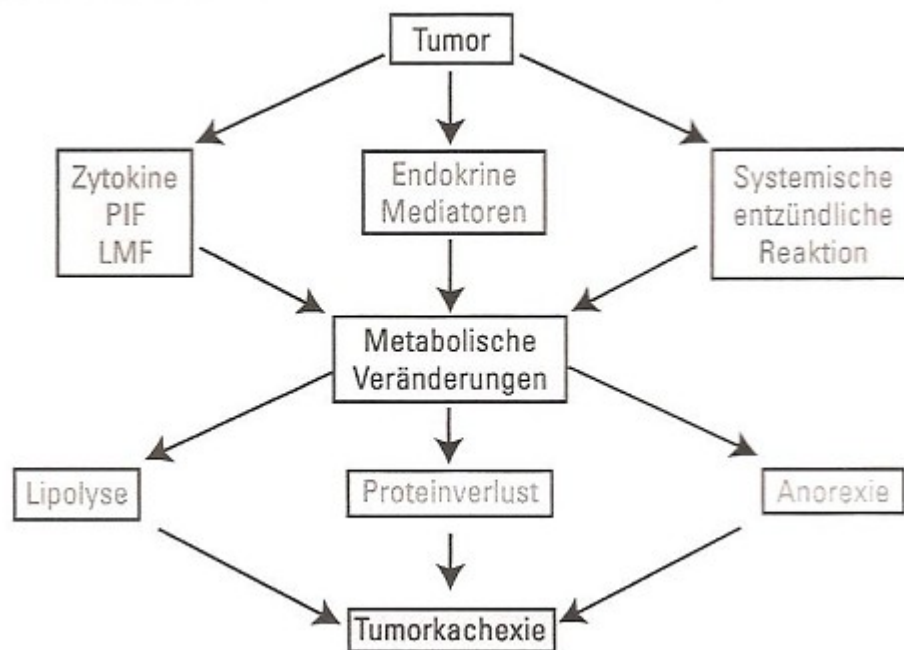
³⁶ Vgl. Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.211

zwischen **erhöhten katabolen und verringerten anabolen Vorgängen**. Da auch die Tumorzellen selbst einen gewissen Energiebedarf zu decken haben, wird die anaerobe Glykolyse im Körper gesteigert und es entwickelt sich sehr rasch eine Hypoglykämie. Die daraus resultierende **Hormonstörung** spiegelt sich in einer Glukagon-, Cortisol- und Katecholaminerhöhung wieder, was wiederum zu einem erhöhten Grundumsatz einerseits und zu einem verstärkten Muskel- und Fettabbau andererseits führt und so die Kachexie begünstigt. Cortisol selbst beeinflusst zudem auch die Aktivität im Nucleus arcuatus (Sättigungszentrum), wodurch weniger hungerinduzierendes Neuropeptid Y freigesetzt wird und so das Hungergefühl ausbleibt.

Einen weiteren wichtigen Faktor stellen inflammatorische Mediatoren wie **Zytokine** dar. „So wurde gezeigt, dass verschiedene Zytokine (z.B.: TNF-Alpha, IL-1, IL-6) die Nahrungsaufnahme hemmen, die normalerweise durch periphere (z.B.: Ghrelin, Leptin, Insulin) und zentrale Signale gesteuert wird.“³⁷ Durch Zytokine kommt es zu einer verstärkten Freisetzung der Aminosäure Tryptophan, die eine Vorstufe des Serotonins darstellt, welches wiederum zu einer erhöhten Wirkung des appetithemmenden Alpha-MSH führt. Dadurch wird das bereits durch Cortisol gesteuerte Sättigungsgefühl noch verstärkt. Außerdem bewirken Zytokine eine Verminderung der Lipidsynthese und eine Erhöhung der Lipolyse. Weiters wird durch ein spezielles, in entzündlichen Bereichen vermehrt nachgewiesenes Protein, den **Lipid-mobilisierenden Faktor (LMF)**, zusätzlich die Bildung freier Fettsäuren aus Fettzellen angeregt.

³⁷ Meier, Remy, (2007): Pathogenese der Tumorkachexie, S.4,
http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/04-2007/03_Kachexie_Meier_4.07.pdf
(Stand: 03.04.2011)

Abb. 2: Pathogenese der Tumorkachexie³⁸



Ein weiteres, für Tumorerkrankungen typisches Symptom, ist der starke **Verlust an Skelettmuskelmasse**, verursacht durch die herabgesetzte Proteinsynthese in Kombination mit der erhöhten Proteolyse. Durch Aktivierung des ATP-abhängigen-Ubiquitin-Proteasomensystems (ATP-UPP), das wiederum die Aufgabe hat die Proteolyse zu steigern, kommt es zu einem vermehrten Muskelabbau. Auch die ATP-UPP Aktivierung ist zum größten Teil auf die stark erhöhten Zytokine und den bei Tumorerkrankungen in erhöhter Form nachweisbaren **Proteolyse-induzierenden Faktor (PIF)** zurückzuführen.³⁹

Einen zusätzlichen Faktor für die Kachexie stellt die unzureichende Nahrungsaufnahme durch **lokale Tumoreinwirkung** dar. So kann es beispielsweise durch Stenosierungen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme kommen oder aber durch Destruktion der Dünndarmschleimhaut zu herabgesetzter Resorption.⁴⁰

³⁸ Meier, Rèmey, (2007): Pathogenese der Tumorkachexie, S.4, http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/04-2007/03_Kachexie_Meier_4.07.pdf (Stand: 03.04.2011)

³⁹ Vgl. Meier, Rèmey, (2007): Pathogenese der Tumorkachexie, http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/04-2007/03_Kachexie_Meier_4.07.pdf (Stand: 03.04.2011)

⁴⁰ Vgl. Böcker u.a. 2004, S.212

Alles in allem ist die Tumorkachexie ein sehr komplexer Ablauf, der aus dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren besteht. So führen also „Zytokine, Prostaglandine, endokrine und tumoreigene Mediatoren sowie eine persistierende entzündliche Reaktion zu einschneidenden metabolischen Veränderungen, die den Muskel- und Fettabbau beschleunigen und im zentralen Nervensystem die Appetit- und Sättigungsregulation negativ beeinflussen.“⁴¹

⁴¹ Meier, Remy, (2007): Pathogenese der Tumorkachexie, 6,
http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/04-2007/03_Kachexie_Meier_4.07.pdf
(Stand: 03.04.2011)

2 Sterilität:

2.1 Allgemeines:

Für viele junge Paare stellt die Geburt eines Kindes die Vollkommenheit ihrer Beziehung dar. In den meisten Fällen klappt dies meist auch problemlos, allerdings führte die Angst vor einer Behinderung des Kindes oft zum Ausbleiben dieses Wunsches. Da aufgrund der medizinischen Fortschritte der letzten Jahre bzw. Jahrzehnte vor allem die Früherkennung diverser Erkrankungen verbessert werden konnte, tritt heute bei Paaren mit Kinderwunsch ein anderes Problem auf. In 10 – 12% der Beziehungen wird die Frau trotz Absetzen von Kontrazeptiva nicht schwanger. Allerdings ist dieses Problem nicht gleichzusetzen mit dem Begriff Sterilität. „Gemäß WHO-Definition spricht man von Sterilität, wenn sich bei regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr innerhalb eines Jahres keine Schwangerschaft einstellt.“⁴²

Grundsätzlich gibt es drei Formen von Sterilität. Auf der einen Seite spricht man von primärer Sterilität, wenn die Patientin noch nie schwanger war, auf der anderen Seite verwendet man den Terminus sekundäre Sterilität, wenn bereits eine erfolgreiche Schwangerschaft stattgefunden hat.⁴³ Die dritte Form wird als Infertilität bezeichnet, worunter man die „Unfähigkeit, eine Schwangerschaft bis zur Geburt eines lebensfähigen Kindes auszutragen“⁴⁴, versteht.

Entgegen der gängigen Meinung ist es auch nicht so, dass immer die Frauen das Problem darstellen. So liegt die Ursache für einen unerfüllten Kinderwunsch in 50% bei der Frau, in 30% beim Mann und in 20% bei beiden Partnern.⁴⁵

Bei der Frau können die Ursachen für die verschiedenen Formen der Sterilität können auf unterschiedlichen Ebenen lokalisiert sein. So findet man unter den **genitalen Ursachen** die ovarielle Sterilität, bei der die Störung in den Eierstöcken

⁴² Vgl. <http://www.villarsgyn.ch/sterilit.htm> (Stand: 29.03.2011)

⁴³ Vgl. <http://sterilitaet.universimed.com/> (Stand: 29.03.2011)

⁴⁴ Spitzer, D: Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität – Infertilität, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 2001, 5.Ausgabe, S.2

⁴⁵ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.5

selbst liegt, wie zum Beispiel bei Ovarialtumoren oder beim PCO – Syndrom. Von tubarer- und uteriner Sterilität spricht man, wenn sich das Problem entweder im Eileiter (z.B.: Tubarendometriose) bzw. in der Gebärmutter, beispielsweise im Rahmen entzündlicher Prozesse, manifestiert. Weitere Lokalisationen stellen Zervix und Vagina dar, wo die Hauptproblematik wiederum Entzündungen oder Fehlbildungen darstellen. **Extragenital** stellen internistisch–endokrine Ursachen, zu welchen man Erkrankungen der Hypothalamus–Hypophysen–Achse genauso zählt wie Schilddrüsen- und/oder Nebennierenrindenerkrankungen, eines der Hauptprobleme dar.

Wie bereits oben erwähnt, kann auch es auch beim Mann aufgrund verschiedenster Ursachen zu Fertilitätsstörungen kommen. Wie bei der Frau finden sich die Lokalisationen der Erkrankungen auf verschiedenen Ebenen. So stellt eine Möglichkeit der Bereich der Gonaden dar, wo sich häufig Infektionen aber auch medikamentös-toxischen Schäden nachweisen lassen. Auch können sich beim Mann endokrinen Störungen im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, wie bei Hyperprolaktinämie, oder Testosteronmangel manifestieren. Weitere Faktoren sind anatomischer-, wie bei Hodenhochstand, oder immunologischer Natur, wo es zur Produktion von Spermatozoenantikörpern kommt.

Was ebenfalls beide Geschlechter gleichermaßen betrifft, sind so genannte „moderne Noxen“, wie Stress oder psychosoziale Belastungen, aber auch Alkohol- und Niktonabusus.⁴⁶

Für uns einen der wichtigsten Faktoren, die zur Entstehung einer Sterilität führen, stellt sowohl ein **pathologisch erhöhter als auch erniedrigter Body-Mass-Index**, dar. Die häufigsten Ursachen für seinen Anstieg bzw. Abfall wurden bereits in Punkt 1.2 und 1.3 behandelt. Weiters wird auch der spezielle Zusammenhang zwischen den BMI-Schwankungen und deren Einfluss auf Fertilitätsstörungen in Punkt 3 genau beleuchtet.

⁴⁶ Vgl. <http://sterilitaet.universimed.com/> (Stand: 29.03.2011)

2.2 Hormone:

Die Hauptaufgabe der Sexualhormone ist natürlich die Arterhaltung. Trotzdem sind sie für den Menschen selbst nicht lebensnotwendig. Entscheidend ist, dass sowohl männliche als auch weibliche Sexualhormone in unterschiedlichen Mengen von beiden Geschlechtern gebildet werden.⁴⁷

Zwei große Gruppen der Sexualhormone, nämlich die Androgene und die Östrogene, sind Steroidhormone, was bedeutet, dass sie Abkömmlinge des Grundstoffes Cholesterin sind. Aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften können sie sich nicht im Blut lösen und werden daher durch die speziellen Proteine Albumin und das Sexualhormon-bindende Globulin transportiert.⁴⁸ Die Tatsache, dass die Bildung der Sexualhormone von der Anwesenheit des Cholesterins abhängig ist, macht den Zusammenhang zwischen pathologisch veränderten BMI-Werten und Fertilitätsstörungen deutlich.

Progesteron (das Gelbkörperhormon) wird von den Frauen in der zweiten Hälfte des Zyklus vom Corpus luteum ausgeschüttet.⁴⁹ Seine Hauptaufgabe liegt darin den Uterus auf eine mögliche Schwangerschaft vorzubereiten, indem es das Wachstum der Uterusmuskulatur fördert und in der Uterusschleimhaut den Einbau kryptenartiger Drüsen bewirkt (Entstehung des sekretorischen Endometriums). Weiters wird durch Progesteron die Myometriumsaktivität vermindert und der Muttermund verkleinert. All diese Funktionen dienen sowohl der Vorbereitung als auch Erhaltung der Schwangerschaft.

Östrogene allen voran das Östradiol, sind Steroidhormone, die in den Follikeln der Eierstöcke, in der Plazenta, in der Nebennierenrinde und in den Ledyig-Zwischenzellen des Hodens gebildet werden. Zu den Hauptaufgaben dieser Hormone im Rahmen des Menstruationszyklus gehören insbesondere die Proliferation der Uterusschleimhaut zu fördern, die Schleimhaut der Vagina zu verdicken und vor allem dort glykogenhaltiges Epithel abzustößen, was einen Abfall des pH-Wertes zur Folge hat, der eine Barriere für das Eindringen von Spermien in den Uterus darstellt. Weiters ist das Östrogen entscheidend für die

⁴⁷ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.379

⁴⁸ Horn u.a.: Biochemie des Menschen, 2005, S.337

⁴⁹ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.380

weibliche Geschlechtsmerkmalentwicklung, den Knochenaufbau und die Senkung von LDL.

Testosteron ist der wichtigste Vertreter der männlichen Sexualhormone, der Androgene. Es ist ebenfalls ein Steroidhormon, das zum Großteil im Hoden, aber auch in der Nebennierenrinde bzw. bei der Frau im Ovar und in der NNR freigesetzt wird. Zu seinen Hauptwirkungen zählen die Geschlechtsdifferenzierung der männlichen Fortpflanzungsorgane sowie der sekundären Geschlechtsmerkmale und die Wirkung auf die Spermatogenese. Weiters wirkt Testosteron positiv auf die Blutbildung, wirkt anabol und führt zu einer stärkeren Entwicklung der Muskulatur des Mannes.⁵⁰

Das aus dem Hypothalamus stammende Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH) stimuliert die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) und des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH). Ihre Hauptaufgaben liegen vor allem in der Regulation des Menstruationszyklus und der Spermio-genese, was in den nächsten Punkten genauer erklärt wird.⁵¹

⁵⁰ Vgl. Silbernagel/Despopoulos: Taschenatlas der Physiologie, 2000, S.302-303

⁵¹ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.379

2.3 Weiblicher Zyklus, Spermatogenese, Befruchtung – neuroendokrine Regulation

2.3.1 Der Menstruationszyklus:

Um den Zusammenhang, der sich zwischen pathologischem Body-Mass-Index und seinen Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit der Frau ergibt, zu verstehen, wird im nächsten Kapitel zunächst der weibliche Zyklus genauer erklärt.

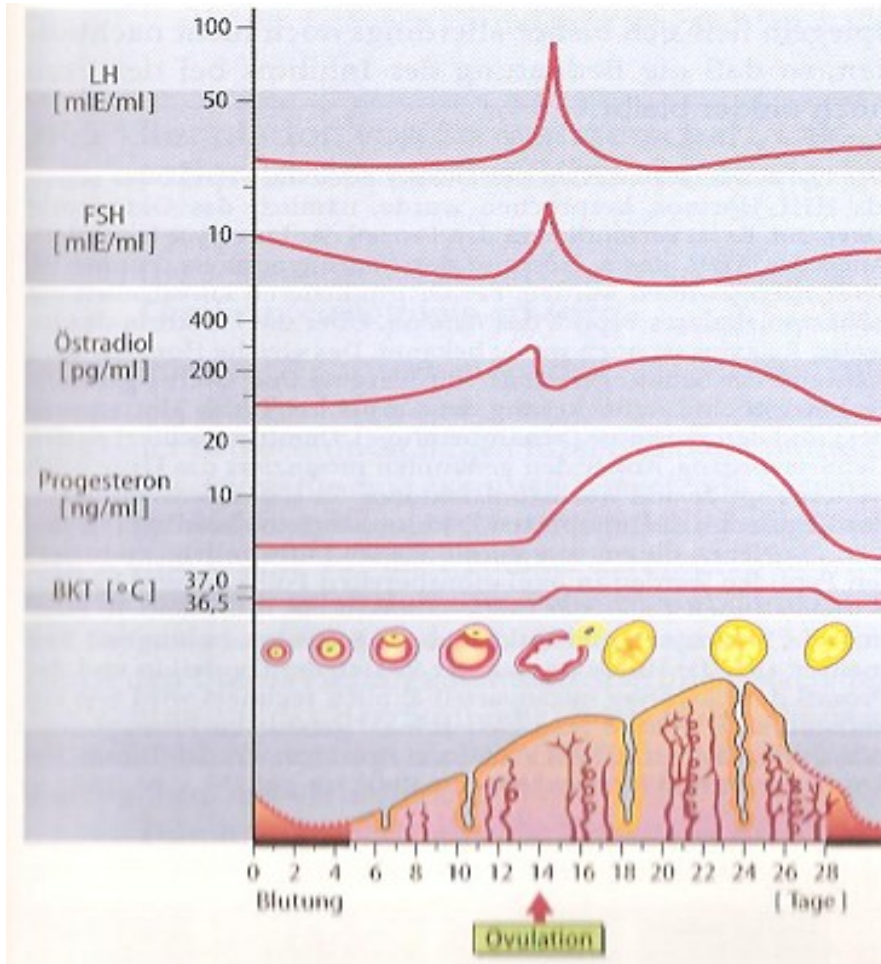
Es handelt sich dabei um einen Hypothalamus-Hypophyse-ovariellen Regelkreis, der über einen hormonellen Rückkoppelungsmechanismus gesteuert wird. Die beiden Hauptereignisse, also die Ovulation und die eigentlich äußerlich bemerkbare Menstruationsblutung werden durch eine Reihe verschiedener Hormone des Hypothalamus (**Gonadotropin Releasing Hormon = GnRH**), des Hypophysenvorderlappens (**Follikelstimulierendes Hormon = FSH**; **Luteinisierendes Hormon = LH**) und des Follikels selbst (**Östradiol**; **Progesteron**) geregelt.

Zu Beginn eines Zyklus wird über den Hypothalamus *GnRH* ins portale Gefäßsystem eingeschleust. Dieses wiederum bewirkt im Vorderlappenbereich der Hypophyse eine vermehrte Ausschüttung von *FSH* und *LH*. FSH stimuliert in weiterer Folge die Bildung einer Reihe von Follikeln im Ovar, von denen sich in den meisten Fällen ein dominanter (seltener zwei) herauskristallisiert, welcher sich dann zum tertiären bzw. Graaf-Follikel entwickelt. Durch das Heranreifen des dominanten Follikels kommt es bei selbigem zur Ausschüttung eines weiteren Östrogens, dem *Östradiol*. Dieses ist durch zwei Rückkoppelungsmechanismen charakterisiert. „Das Hormon gelangt über das Blut zur Hypophyse, zum Hypothalamus (...). Bei niedrigen Östradiolkonzentrationen werden die LH- und FSH-produzierenden Zellen auf einem niedrigen Sensibilitätsniveau für die Wirkung von GnRH gehalten (...). Deshalb bleiben LH- und FSH-Spiegel im Blut niedrig. Man spricht hier von der negativ rückkoppelnden Wirkung von Östradiol.“⁵² Während der Östradiolspiegel bis zum 14. Zyklustag nur langsam zunimmt, kommt es plötzlich zu einer immensen Steigerung auf bis zu 350 – 400 pg/ml. Zu diesem Zeitpunkt schalten die LH- und FSH-stimulierenden Zellen in der Hypophyse auf ein hohes Sensitivitätsniveau für GnRH um, wodurch sich auch die Ausschüttung

⁵² Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.382

von FSH und LH deutlich erhöht. Durch die Einwirkung des LH kommt es zur Einleitung verschiedener Prozesse, die schließlich zur Ovulation führen.

Abb. 3: Bluthormonspiegel im Verlauf eines Menstruationszyklus⁵³



Als weitere Wirkung des LH kommt es zur so genannten Luteinisierung, zur Entwicklung des Gelbkörpers (Corpus luteum). Während dieses Heranreifen wird von den folliculären Granulosazellen vermehrt *Progesteron* ausgeschüttet, welches zunächst zusammen mit dem noch immer erhöhten Östradiol ein negatives Feedback auf die GnRH Produktion im Hypothalamus hat, wodurch der FSH- und LH Spiegel im Blut wieder sinkt. Weiters wird unter der Progesteronwirkung die basale Körpertemperatur um ca. 0,5°C angehoben und auch die Gebärmutter Schleimhaut beginnt sich zu verdicken, vermehrt Blut im Gewebe zu speichern und vor allem auch mit der Ausbildung kryptenförmiger Drüsen. Dies bezeichnet man als den Übergang von *Proliferations-* ins

⁵³ Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.383

Sekretionsstadium, wonach die Gebärmutter auf eine Schwangerschaft perfekt vorbereitet ist.

Das Corpus luteum hat eine Überlebenszeit von ungefähr 14 Tagen. Erfolgt in dieser Zeit keine Befruchtung, stirbt es ab und mit ihm vermindert sich logischerweise auch der Progesteronspiegel im Blut. Da das für die Schwangerschaft vorbereitete Endometrium nur unter Anwesenheit von Progesteron überleben kann, kommt es nach Kontraktion seiner Spinalarterien zur Minderdurchblutung und schließlich zum Absterben und in weiterer Folge zur Abstoßung über die Vagina.⁵⁴

2.3.2 Spermatogenese:

Wie bei der Frau wird auch beim Mann die Gonadenfunktion durch ein Feedbacksystem gesteuert. Das übergeordnete Organ, in diesem Regelkreis ist auch hier der Hypothalamus, der durch Freisetzung von GnRH die weitere Sekretion von LH und FSH aus der Hypophyse stimuliert.

Die Hauptfunktion des LH ist die Stimulation der Ledyig-Zwischenzellen, die darauf vermehrt Androgen produzieren, was rückwirkend eine negative Wirkung auf Hypophyse und Hypothalamus hat und so zu einer verminderten Freisetzung von GnRH aus dem Hypothalamus bzw. zu einer herabgesetzten Sensitivität für GnRH in der Hypophyse führt.

Die Freisetzung des FSH führt zur eigentlichen Anregung der Spermatogenese in den Samenkanälchen (Tubuli seminiferi contorti), wo sich einerseits die Samenzellen selbst in verschiedene Reifungsstadien, als auch die so genannten Sertoli-Zellen befinden. Die Aufgabe der Sertoli-Zellen ist die Bildung eines „nutritiven wie auch endokrinen Milieu für die Reifung der Spermatozyten. Dazu produzieren sie ein androgenbindendes Protein (ABP), welches Testosteron von den Ledyig-Zellen zu den Sertoli-Zellen transportiert. (...) Androgene sind für die Reifung der Spermatozyten notwendig.“⁵⁵ Die nun gebildeten Spermatozyten gelangen als nächstes in die Gänge der Nebenhoden, wo die Endreifung und deren Fähigkeit zur Motilität und zur Befruchtung eines Ovars geschaffen werden.

⁵⁴ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.382-383

⁵⁵ Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.381

Danach wird ein Teil der Spermatozyten im Nebenhoden, in den Ductus deferentes und in den Ampullen gespeichert.⁵⁶

2.3.3 Die Befruchtung:

Wie bereits in Punkt 2.3.1. erklärt, wird im Rahmen des hypothalamo-hypophysär-ovariellen Regelkreises die Ovulation eingeleitet. Dabei wird der Follikel in die Tube eingespült, wo dann die Befruchtung des Eies, durch die aus dem Uterus kommenden Spermien, erfolgt. Ohne Befruchtung wäre der Corpus luteum wie erwähnt zugrunde gegangen und das Endometrium im Rahmen der Menstruation abgestoßen worden. Das heißt, dass nachdem der Trophoblast durch peristaltische Bewegungen der Tuben in den Uterus gebracht wurde, muss ein Hormon produziert werden, das ähnlich dem LH der Hypophyse wirkt. Das humane Choriongonadotropin (HCG) wird vom Trophoblast selbst freigesetzt und bewirkt eine anhaltende Progesteronsynthese und – Sekretion durch das Corpus luteum. Damit sich der Trophoblast im Endometrium, das ihm perfekte nutritive Bedingungen gewährleistet, einnisten kann, setzt er proteolytische Enzyme frei, welche das Endometriumgewebe andauen. Jener Prozess wird als Nidation bezeichnet.⁵⁷ „Unter physiologischen Bedingungen entwickelt sich aus dem Trophoblast der Synzytiotrophoblast, aus dem schließlich die fetoplazentare Einheit wird.“⁵⁸

⁵⁶ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.380-381

⁵⁷ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.385

⁵⁸ Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.385

2.4 Ursachen und Diagnostik für Sterilität bei der Frau:

2.4.1 Ovarialinsuffizienz:

2.4.1.1 Hyperprolaktinämie:

Prolaktin ist ein Hormon, welches im Hypophysenvorderlappen gebildet und ausgeschüttet wird. Das Hauptzielorgan für Prolaktin stellt die Brustdrüse dar, bei der es die Stimulation und Aufrechterhaltung der Laktation reguliert. Heute ist gesichert, dass man in beinahe allen Organen des menschlichen Körpers Prolaktinrezeptoren finden kann, jedoch ist die Wirkung an den verschiedenen Zielorganen noch nicht zur Gänze geklärt. Neben der Einleitung der Galaktogenese bzw. Galaktopoese hemmt Prolaktin die Sekretion der Gonadotropine LH und FSH und zusätzlich auch die Glucoseaufnahme in die Zellen.⁵⁹

Das übergeordnete Organ, das die Freisetzung des Prolaktin regelt ist auch hier die Hypophyse. Stimula für die Sekretion stellen Östrogene, Berührung der Brustwarze (Saugreflex beim Kind) und vor allem auch Stress dar. Weiters wird die Freisetzung auch noch durch Endorphine, Thyroliberin, Oxytocin und Angiotensin II gesteigert. Die Inhibition des Prolaktins wird durch Dopamin geregelt.⁶⁰ „Da Prolaktin den Dopaminumsatz im Hypothalamus steigert, hemmt es somit seine eigene Freisetzung („kurze Rückkopplung“).“⁶¹

Nach idiopathisch- hypothalamischen Erkrankungen stellt die Hyperprolaktämie mit knapp 20 Prozent eine der häufigsten Ursachen der Ovarialinsuffizienz dar. Dabei hängt es vom Prolaktinspiegel im Serum ab, ob es „nur“ zu verkürzten Lutealphasen oder aber zur Amenorrhoe kommt.

Betrachtet man die Physiologie des Hypothalamus-Hypophysenregelkreises, so lassen sich die Ursachen für die Hyperprolaktämie wie folgt erklären. Zum ersten können Medikamente die Dopaminsekretion herabsetzen bzw. deren Rezeptoren blockieren und damit seine inhibitorische Funktion hemmen. Zu diesen Pharmaka

⁵⁹ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.399

⁶⁰ Vgl. Silbernagl/Despopoulos: Taschenatlas der Physiologie, 2000, S.303

⁶¹ Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.260

zählen Chlorpromazin, Sulpirid, Reserpin und hoch dosierte Östrogene. Weiters können supraselläre Tumore, Hydrocephalus internus oder Hypophysen-Vorderlappentumore, welche sich in den suprasellären Raum ausbreiten, den Dopamintransport unterbrechen. Die dritte Gruppe stellen Prolaktinome dar, die durch autonome Freisetzung von Prolaktin eine Erhöhung im Serum verursachen. Eine weitere Möglichkeit, die zur Entstehung der Hyperprolaktämie führt, ist eine Verstärkung der sekretionsfördernden Faktoren. Das heißt, dass es im Rahmen einer Hypothyreose (TRH-Sekretion ist erhöht), Stress, Opiatabusus, aber auch postpartal zu einem Ausfall der dopaminergen Hemmung und damit zu einem Prolaktinüberschuss kommt.⁶²

Die Folgen, die sich daraus ergeben sind eine verminderte Freisetzung des LH und FSH, was in weiterer Folge zu einer Gonadenunterfunktion führt, die sich bei Frauen im Rahmen von Amenorrhoe und Östrogenmangel bemerkbar macht, beim Mann zu Androgenmangel mit all seinen Folgen, Libidoverlust und Impotenz führt. Da wie bereits erwähnt Prolaktin den Milchfluss fördert, entwickelt sich unter seiner Erhöhung eine Galaktorrhoe. Zuletzt wird die zelluläre Glucoseaufnahme blockiert, was zu Hyperglykämie führt und damit die Entstehung von Diabetes mellitus begünstigt.⁶³

Den ersten diagnostischen Schritt stellt neben der Anamnese eine Routineblutabnahme zur Messung des Serumprolaktins dar. Hierbei werden Werte bis 25 ng/ml als Normalwert, 25-200 ng/ml als Graubereich und Werte über 200 ng/ml als eindeutig pathologisch bezeichnet. Treten grenzwertige Messwerte auf so könnte als nächstes ein Stimulationstest mit Metoclopramid oder Chlorpromazin erfolgen. In jedem Falle ist eine radiologische Untersuchung, also ein CT des supra- und parasellären Bereiches notwendig, um Tumore ausschließen zu können.⁶⁴

⁶² Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.30-31

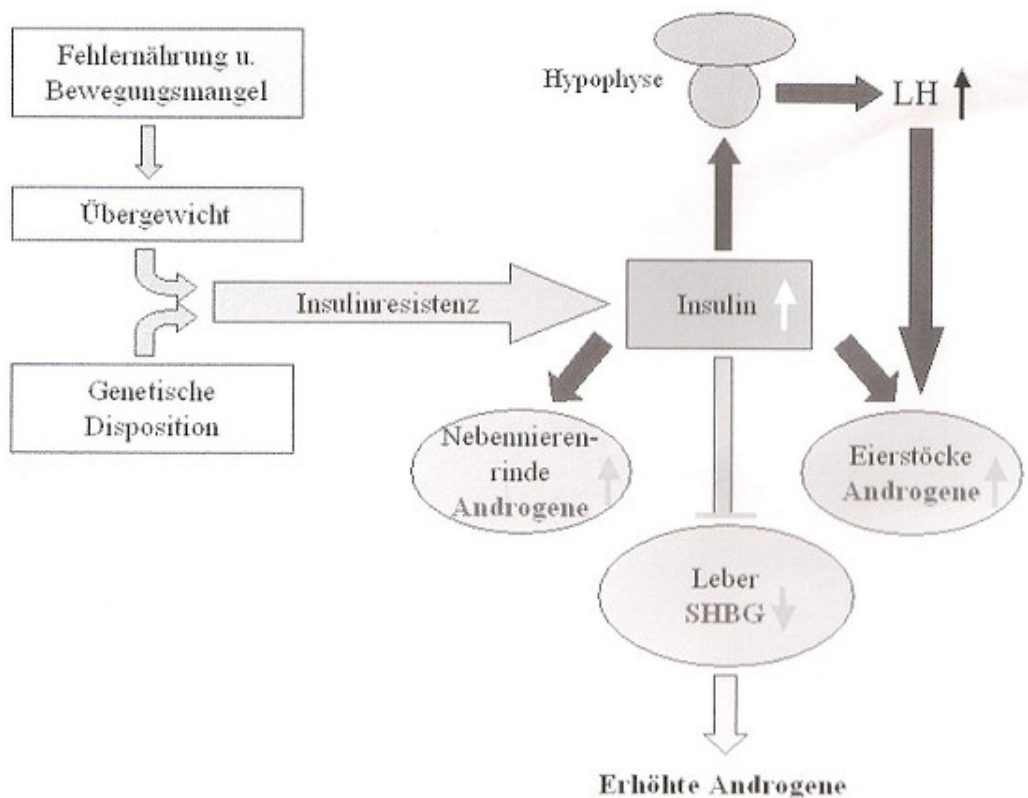
⁶³ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.260

⁶⁴ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.29, 31

2.4.1.2 Hyperandrogenismus und PCO:

Das PCO-Syndrom (Polyzystische Ovarien) ist ein Krankheitsbild, welches „gekennzeichnet ist durch eine pathologische Vergrößerung der Ovarien mit zahlreichen kleinen Follikelzysten sowie einer Fibrose der Ovarialrinde.“⁶⁵ Der genaue Entstehungsmechanismus ist noch nicht zur Gänze geklärt, jedoch weiß man heute, dass diese Krankheit im starken Zusammenhang mit einem erhöhten Androgenspiegel steht. Ein Großteil der Androgene wird im Fettgewebe zu Östron und Östradiol aromatisiert. Die daraus resultierende Östrogenhöhung führt zu einer vermehrten LH-Stimulierbarkeit des Hypophysenvorderlappens durch GnRH. Die LH- Sekretion nimmt dementsprechend zu, während gleichzeitig die FSH-Konzentration im Blut sinkt. Dieses Konzentrationsverhältnis von hohem LH gegenüber niedrigem FSH ist eines der Hauptmerkmale des PCO-Syndroms.

Abb. 4: Grafik zur Entstehung des Hyperandrogenismus⁶⁶



⁶⁵ Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.908

⁶⁶ <http://www.hormonsprechstunde.com/html/pco-syndrom.html> (Stand: 5.4.2011)

Die Problematik der hohen LH- Spiegel ist eine vermehrte Freisetzung der C-19-Stereoide wie Androstendion und Testosteron aus dem Ovar, was wiederum zur vermehrten Bildung von Östrogenen führt. Wie in Abb. 4 erkennbar, hat sich also ein Circulus vitiosus entwickelt.

Die Ursachen dieses Syndroms lassen sich einerseits auf genetische Disposition andererseits auf Lifestyle-Problematik zurückführen. So sind über fünfzig Prozent der PCO-Patientinnen adipös. Eine weitere Möglichkeit zur Entstehung der Erkrankung sind Stresseinflüsse, die bereits während der Pubertät zu einer gesteigerten adrenalen Androgenbildung geführt haben und so das PCO-Syndrom eigentlich erst verursachen. Das komplexe Zusammenspiel, das sich aus erhöhtem BMI, Stress und eigentlicher Entstehung des PCO-Syndroms ergibt, wird noch genauer im Punkt 3 beschrieben.

Die Folgen, die sich im Rahmen des PCO- Syndroms entwickeln, lassen sich einerseits auf den Androgen-, andererseits auf den Östrogenüberschuss zurückführen. Die Östrogenerhöhung führt zur Gonadotropinverminderung, was eine physiologische Follikelreifung und Menstruation verhindert, und in weiterer Folge die Sterilität begünstigt. Durch den Androgenüberschuss kommt es zur Virilisierung der Frau (Stirnglatze, Bartwuchs, männliche Stimme, Amenorrhoe, hypertrophe Klitoris).⁶⁷

Das Problem bei der Diagnostik ist, dass es „auch bei Frauen unserer Breiten gelegentlich erst bei beträchtlich erhöhter Androgenproduktion zu den ersten Vermännlichungszeichen kommt.“⁶⁸ Den Golden Standard bei der Diagnosefindung stellt der Ultraschall dar, bei dem relativ leicht die meist 1,5 Zentimeter großen multiplen Zysten erkannt werden können. Weiters wird üblicherweise eine Bestimmung von Testosteron und DHEA-S (Vorstufe der Geschlechtshormone) im Blutserum durchgeführt.⁶⁹

Der Zusammenhang zwischen dem erhöhten Body Mass Index und der Entstehung des PCO- Syndroms ergibt sich aus einer Reihe verschiedener Faktoren. So kann sich im Rahmen einer Adipositas ein Diabetes mellitus Typ 2 entwickeln, was aufgrund der Insulinresistenz zu einem erhöhten Insulinspiegel im

⁶⁷ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.272 - 277

⁶⁸ Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.39

⁶⁹ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.39

Blut führt. Die Antwort der Nebennierenrinde auf diesen Hyperinsulinismus ist eine vermehrte Sekretion von Adrenalin. In weiterer Folge fördert Adrenalin die Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, was dann in der Zona reticularis der Nebennierenrinde zur vermehrten Bildung der Androgene führt.

Da durch den Hyperinsulinismus wiederum die Lipolyse gehemmt wird, entwickelt sich beim Typ 2-Diabetes meist Adipositas. Dies führt in weiterer Folge zu Bewegungsmangel, psychischer Belastung und letztendlich zu Stress, welcher wiederum den Sympathikustonus und schließlich die Adrenalinfreisetzung fördert.⁷⁰

2.4.1.3 Corpus luteum Störungen:

Wie bereits in Punkt 2.3.1 erwähnt, ist die physiologische Aufgabe des Corpus luteum die Einnistung der unreifen Eizelle und deren ausreichende Ernährung vor dem Übergang in die Plazenta, zu regeln. Die eigentliche Bildung und Heranreifung des Gelbkörpers wird durch einen hormonellen Regelkreis, vor allem durch das Luteinisierende Hormon gesteuert. Genauergesagt kommt es unter Einwirkung des LH zur Umwandlung der sogenannten Theka- und Granulosazellen in Theka- und Granulosaluteinzellen, welche in weiterer Folge die Grundstruktur des „fertigen“ Corpus luteum darstellen. Die Hauptaufgabe des Corpus luteum ist die Produktion und Sekretion von Sexualhormonen, insbesondere die des Progesterons, aber auch des Östrogens. Die Wirkungen des Progesterons wurden bereits in Punkt 2.2 beschrieben und lassen sich zusammenfassen als die Vorbereitung der Gebärmutter auf eine bevorstehende Schwangerschaft.⁷¹

Die Gelbkörperschwäche kann nicht wirklich als eigenständiges Krankheitsbild gesehen werden, sondern vielmehr als Syndrom, das einer komplexen Diagnostik bedarf. So sind es vier Mechanismen, die die Corpus luteum Insuffizienz charakterisieren. Einerseits führt ein verminderter FSH – Spiegel, zu einer ungenügenden Follikelreifung. „Eine unterwertige Ausreifung der Granulosazellen während des Follikelwachstums verhindert die volle Funktionstüchtigkeit des aus diesem Follikel entstehenden Corpus luteum.“⁷² Heute ist jedoch gesichert, dass

⁷⁰ Vgl. <http://www.pco-syndrom.at/ursachen.html>, (Stand 5.4.2011)

⁷¹ Vgl. Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, S.382-385

⁷² Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.52

es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Neben dem erniedrigten FSH-Spiegel spielt auch ein erhöhtes Plasma-Androgen-Verhältnis eine entscheidende Rolle. So führt der Hyperandrogenismus zu verschiedensten Krankheitsbildern wie dem PCO-Syndrom. Als zweites Charakteristikum konnte ein deutlich verspäteter Basaltemperaturanstieg nachgewiesen werden. Die Ursache für die verzögerte Temperaturerhöhung stellt eine ausbleibende Follikelruptur dar. Da die Oozyte die Sekretion des Luteinierungs-inhibierenden-Faktors regelt und nicht rupturiert, steigt in weiterer Folge dieser hemmende Faktor an. Man spricht hier vom sogenannten LUF-Syndrom (Luteinierter-unrupturierter-Follikel). Die dritte Eigenschaft der Corpus luteum Schwäche, stellt ein verzögertes Einsetzen der Lutealphase dar. Dies kann durch das LUF-Syndrom, aber auch durch eine verspätet einsetzende Follikelreifung oder einem Mangel an Gonadotropinrezeptoren an der Granulosazelloberfläche erklärt werden. Als viertes Charakteristikum des gestörten Corpus luteum muss man die eigentliche Corpus-luteum-Insuffizienz noch kurz erklären. Hier kommt es zu einer verminderten Progesteronsekretion, welche auf zweierlei Wege entstehen kann. Einerseits können Prolaktin und LH-Releasing Hormon auf die Granulosaluteinzellen einwirken und so die Progesteronsekretion jener Zellen vermindern. Das heißt, dass diese beiden Hormone Antagonisten der 20 α -Hydroxy-Steroiddehydrogenase, welche für die weitere Umwandlung von Progesteron in das Endprodukt 20- α -Hydroxyprogesteron zuständig ist, sind. Andererseits kann entweder das LH-Releasing Hormon direkt die Progesteronsekretion vermindern oder auch das Prolaktin, welches „sowohl über die LH-Rezeptoren als auch direkt über den Stereoidmetabolismus auf die Höhe der Progesteronsekretion“⁷³ wirkt, zu einer verminderten Progesteronausschüttung führen.

Die Störungen des Corpus luteum führen also vor allem zu einer verminderten Bildung und/oder Freisetzung des Progesterons, was zu einer unzureichenden Endomeriumumwandlung führt, woraus - je nach Ausbildungsgrad - das Ausbleiben der für die Schwangerschaft essentiellen Nidation der Eizelle resultiert.⁷⁴

⁷³ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.53

⁷⁴ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.51-53

2.4.2 Hypothalamische und hypophysäre Erkrankungen:

Durch das komplexe hormonelle Zusammenspiel zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovar, kann es bei Beeinträchtigungen eines der beiden übergeordneten Organe zur Entstehung von Amenorrhoe und im schlimmsten Fall Sterilität kommen. Daher ist bei Ausbleiben einer menstruellen Blutung eine hormonell diagnostische Abklärung unabdingbar.

2.4.2.1 Hypothalamische Störungen:

Grundsätzlich gehen Störungen des Hypothalamus immer mit einer verminderten Freisetzung eines Releasing Hormons einher, in unserem Fall dem GnRH. Die sich daraus entwickelnde herabgesetzte Stimulation des Hypophysenvorderlappens führt zur verminderten oder gar ausbleibenden Freisetzung von FSH und LH. Dadurch stagniert die Follikelreifung, es kommt zu keiner Ovulation und die menstruelle Blutung bleibt aus. Ursachen für diese Störung des Hypothalamus können massive physische aber auch psychische Faktoren sein.⁷⁵ So konnte vor allem bei Hochleistungssportlerinnen häufig eine sekundäre Amenorrhoe nachgewiesen werden. Wie auch bei psychischen Problemen wie z.B.: Ängste, Zwänge, Anorexia nervosa,..., stellt hier den eigentlich auslösenden Faktor der dabei entstehende Stress dar. Welche Auswirkungen Stress auf die Hormonsteuerung und in weiterer Folge auf ovarielle Störungen hat, wurde bereits anhand der Hyperprolaktinämie in Punkt 2.4.2.1 erklärt. Eine Sonderform der hypothalamischen Störungen nimmt das sogenannte „Post-Pill-Syndrom“ ein, bei dem sich nach plötzlichem Absetzen nach langjähriger Einnahme von Antibabypillen der Körper nicht mehr auf seinen ursprünglichen hormonellen Haushalt einstellen kann. Meist dauert es mehrere Monate bis ein normaler menstrueller Zyklus wieder eintritt. Weiters kann es nach einer Geburt zu einer typischen Laktationsamenorrhoe kommen. Hierbei wird durch die für die Milchproduktion einsetzende Hyperprolaktinämie das Fehlen der menstruellen Blutung initiiert.⁷⁶

Natürlich kann es auch durch direkte Schädigung des Hypothalamus zu hormonellen Störungen kommen. So kann seine Funktion durch raumfordernde

⁷⁵ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.274

⁷⁶ Petru, Edgar u.a.: Gynäkologie-Skriptum, 2007, S.31–32

Prozesse wie bei Tumoren, Entzündungen oder Blutungen stark eingeschränkt sein. Andere häufige Ursachen stellen neben Bestrahlung auch Medikamente dar, die zu einer Serotonin, Dopamin, oder Noradrenalin-erhöhung führen, und daher die GnRH-Ausschüttung herabsetzen.

Einen Sonderfall nehmen genetische Anomalien ein. Den höchsten Stellenwert hat hier das *Kallmann-Syndrom*, welches als ein „olfactogenetisches Syndrom“ bezeichnet werden kann. „Eine Reihe von Mutationen (Deletionen, Punktmutation) führt vor allem zum isolierten Ausfall einzelner Hormone mit entsprechend verminderter Stimulation der peripheren Drüse. (...) auch Rezeptoren für hypothalamische Hormone können inaktiviert sein.“⁷⁷ Das heißt, dass es im Laufe der embryonalen Entwicklung des Gehirns zu Fehlfunktionen kommt, die sich insbesondere auf den Hypothalamus und den Bulbus olfactorius auswirken. Die daraus resultierende Symptomatik ist einerseits eine verminderte GnRH-Sekretion und andererseits Hyposomie bzw. Anosomie. Weitere Symptome, die sich vor allem durch das fehlende GnRH bemerkbar machen, sind ein verspätetes Einsetzen der Pubertät und eine herabgesetzte Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale. In ca. 1/3 der Fälle kann es auch noch zu Nierenagenesie kommen. Diagnostische Verfahren stellen vor allem Hormonbestimmung, bildgebende Verfahren (MRT-Gehirn zur Feststellung von Fehlbildungen) und Riechtests dar.⁷⁸

⁷⁷ Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, S.381

⁷⁸ Vgl. Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.334

2.4.2.2 Hypophysäre Störungen:

Wie bei den hypothalamischen Störungen kann es auch im Bereich der Hypophyse im Rahmen von sellär raumfordernden Prozessen zu einer gestörten oder ausbleibenden Hormonfreisetzung kommen. So können Tumore zur Kompression des Hypophysenvorderlappens führen und so seine Funktion einschränken. Es entwickelt sich also ein hypogonadotroper Hypogonadismus, der logischerweise auch durch mehrfache Stimulation durch GnRH nicht behandelt werden kann. Weitere Faktoren die direkt zu einer Schädigung der Hypophyse führen sind neben Entzündungen, Blutungen oder Traumata auch chirurgische Fehler, die sich oft im Rahmen einer Prolaktinomentfernung ergeben.⁷⁹ Einen Sonderfall nimmt das sogenannte Sheehan-Syndrom ein. Hier kommt es postpartal – im Rahmen eines hypovolämischen Schocks der Mutter - zu einer Ischämie des Hypophysenvorderlappens mit Bildung einer Nekrose. Dies führt dann in weiterer Folge zur Hypophyseninsuffizienz.⁸⁰

Ein hypogonadotroper Hypogonadismus kann auch Folge von endokrin aktiven Mikroadenomen sein. So kommt es durch Entstehung von Prolaktinomen zu einer autonomen Prolaktinfreisetzung, die ihrerseits wieder die LH-Ausschüttung hemmt. Der genaue pathophysiologische Ablauf wird in Punkt 2.4.1.1. erklärt.⁸¹

Den dritten wichtigen Faktor, der zu 90% auch eine hypophysäre Störung verursacht, stellt das Cushing-Syndrom dar, bei dem „einmal das Cortisol selbst, zum anderen die häufig mitsezernierten androgenen Nebennierenrinden-Steroide zu einer Suppression der Gonadotropine führe.“⁸². Genauere Erklärung findet sich in Punkt 2.4.3.

2.4.3 Nebennierenerkrankungen:

Physiologisch ist die Nebennierenrinde zuständig für die Ausschüttung dreier großer Hormongruppen. Einerseits kommt es zur Sekretion von Glucocorticoiden wie dem Kortisol und dem Kortison. Jene Ausschüttung „wird durch Corticotropin (adrenocorticotropes Hormon, ACTH) aus der Hypophyse reguliert, das seinerseits unter der Kontrolle von Corticoliberin (Corticotropin-Releasing-Hormon,

⁷⁹ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.64

⁸⁰ Vgl. Petru, Edgar u.a.: Gynäkologie-Skriptum, 2007, S.32

⁸¹ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.66

⁸² Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.68

CRH) aus dem Hypothalamus steht.“⁸³ Stimuliert wird diese ACTH-Freisetzung durch verschiedenen Faktoren wie Stress, Schmerzen, Adrenalin, ADH oder auch Pyrogene, gehemmt beispielsweise durch Morphine.

Andererseits hat die Nebenniere auch die Aufgabe Mineralcorticoide wie das Aldosteron auszuschütten. Angiotensin II, welches bei herabgesetztem renalen Perfusionsdruck vermehrt über das Renin-Angiotensin-System gebildet wird, und ADH sind entscheidende Stimulantien des Aldosteron. Gehemmt wird es durch Dopamin und dem atrialen natriuretischen Faktor (ANF). Wichtige Wirkungen dieses Hormons sind die Regelung des Wasser- und Elektrolythaushalt der Niere, sowie die Kontrolle des Blutvolumens und des Blutdruckes.

Weiters werden in der Nebennierenrinde auch noch die Sexualhormone des Mannes gebildet. Hier sind vor allem die Androgene mit ihrem wichtigsten Vertreter dem Testosteron zu nennen. Jene Hormone sind für die Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich.⁸⁴

Oftmals kann es in diesem komplexen Hormonkreislauf zu Fehlregulationen und in weiterer Folge zur Ausbildung verschiedener Krankheitsbilder kommen. Die wahrscheinlich wichtigste Erkrankung, im Bezug auf Sterilität und Nebennierenrinde ist der **Morbus Cushing**. Prinzipiell kann es zu einer vermehrten Glucocorticoideausschüttung durch verschiedene Faktoren wie therapeutische Dosen zur Immunsuppression, durch hormonproduzierende Tumore oder auch durch eine zu hohe Stimulation der Nebenniere durch ACTH kommen. Wie oben erwähnt sind die Glucocorticoide für viele Regelkreise verantwortlich. Daher kommt es bei einer vermehrten Ausschüttung dieser Hormone auch zu einer vermehrten Insulinausschüttung, was in weiterer Folge zu Diabetes mellitus führt. Diese Patienten zeigen die typischen Komplikationen, wie Stammfettsucht, Vollmondgesicht und sehr dünne Extremitäten. Neben vielen weiteren Problemen führt diese Erkrankung in 90 Prozent zu Anovulation und Amenorrhoe. Ursache dafür ist die hemmende Wirkung des Cortisol auf die Gonadotropinausschüttung.

Diagnostisch sichert man sich bei dieser Erkrankung durch den Dexamethason-Kurztest ab, wo das freie Kortisol im Urin nachgewiesen wird. Ist die Auswertung

⁸³ Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.266

⁸⁴ Vgl: <http://www.medizinfo.de/endokrinologie/anatomie/nebennieren.htm> (Stand: 12.04.2011)

dieses Tests pathologisch, muss man an das Cushing-Syndrom denken. Danach wird mittels CT oder MRT ein möglicher Hypophysentumor oder ein Nebennierenrindenadenom abgeklärt.⁸⁵

Als zweite wichtige Erkrankung, die als häufige Nebenwirkung in Sterilität gipfeln kann, ist die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, der sogenannte **Morbus Addison**, zu erwähnen. Bei diesem Krankheitsbild wird entweder ein Teil oder die gesamte Nebennierenrinde zerstört.⁸⁶ Es kommt zur Ausbildung von Autoantikörpern, die sich gegen das Nebennieren- und nebenbei auch noch gegen ovarielles Gewebe richten, was in weiterer Folge zu einer Ovarialinsuffizienz führen kann. Zum Entstehungsmechanismus ist weiters zu sagen, dass „die herabgesetzte negative Rückkoppelung von Cortisol zu einer massiven Steigerung der Synthese von Proopiomelanocortin, der Vorstufe von ACTH“⁸⁷ führt. Dadurch kommt es zur vermehrten Bildung von ACTH und α -Melanotropin, was die typische Braunfärbung der Haut bei Morbus Addison Patienten verursacht. Wie bereits oben erwähnt, führt diese Erkrankung oft auch zu einer Ovarialinsuffizienz, was in 25 Prozent der Fälle in eine Sterilität übergeht.

Diagnostisch ist es hier vor allem wichtig, dass man mit Hilfe des ACTH-Stimulationstest und durch die Bestimmung eines ACTH-Spiegels, den Morbus Addison von einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz unterscheidet, weil diese primäre Insuffizienz der Nebennieren lebensgefährlich sein kann.⁸⁸

⁸⁵ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.68–70

⁸⁶ Vgl:

http://www.wunschbaby.at/DE7home/methoden/ursachen/ursachen_mann/ursachen_mann.aspx
(Stand: 13.04.2011)

⁸⁷ Silbernagl/Lang: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, S.270

⁸⁸ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.70-71

2.5 Ursachen und Diagnostik für Sterilität beim Mann:

Wie auch bei der Frau gibt es beim Mann verschiedenste Krankheitsbilder, die zu Sterilität führen können. Daher sollten Gynäkologen auch ein Basiswissen von männlichen Sterilitätsursachen haben, welches wir nun in die folgenden Kapitel einbringen wollen.

Den ersten wichtigen diagnostischen Schritt – sollte der Verdacht auf Sterilität naheliegen – stellt die Durchführung eines Spermioogrammes dar. Ziel ist es, die Anzahl, die Beweglichkeit und die Morphologie der Spermien zu bestimmen. Mit diagnostischen Schritt wird das sogenannte **OAT-Syndrom** abgeklärt. Ist die Gesamtanzahl der Spermien verringert, spricht man von **Oligozoospermie**, wenn die Beweglichkeit der Spermien pathologisch ist, spricht man von **Asthenozoospermie** und eine Verminderung der normal geformten Spermien wird als **Teratozoospermie** bezeichnet. Entweder eine oder mehrere dieser Pathologien sind daher immer der Grund warum es zu Zeugungsproblemen beim Mann kommt.⁸⁹

Zunächst werden die unterschiedlichen Krankheiten nach ihrer Lokalisation eingeteilt, da es wie bei der Frau, in verschiedenen Bereichen des männlichen Geschlechtstraktes zu Problemen kommen kann. So kann es zu Hodenfunktionsstörungen kommen, oder aber der samenableitende Apparat kann betroffen sein. Weitere Möglichkeiten, die zu einer Sterilität des Mannes führen können, sind die vor allem heute immer häufiger auftretenden psychosoziale Faktoren. Diesen Gesamtkomplex verschiedener Ursachen der männlichen Sterilität fasst man unter dem Fachbegriff **Impotentia generandi** zusammen.

Im Gegensatz zur Impotentia generandi spricht man von **erektiler Dysfunktion** oder **Impotentia coeundi**, wenn ein Mann nicht in der Lage ist einen erfolgreichen Geschlechtsverkehr durchzuführen.

⁸⁹ Vgl:

http://www.wunschbaby.at/DE7home/methoden/ursachen/ursachen_mann/ursachen_mann.aspx
(Stand: 13.04.2011)

2.5.1 Hodenfunktionsstörungen:

In dieser Krankheitsgruppe trennt man zunächst die **tubuläre Insuffizienz** von der **endokrine Störung**. Zu den Ursachen, welche in erster Linie eine tubuläre Insuffizienz und in weiterer Folge Fruchtbarkeitsstörungen verursachen, zählt man zunächst die idiopathische Tubulusinsuffizienz, welche den weitaus größten Teil von männlicher Sterilität verursacht. Weiters sind es vor allem Infektionen wie Grippe oder Mumps, aber auch Varikozelen, die zu Hodenfunktionsstörungen führen können. Die sogenannte Autoimmunorchitis, worunter man einen allergischen Entzündungsprozess eines Hodens versteht, oder auch Anlagestörungen wie zum Beispiel das Sertoli-Cell-Only-Syndrom, welches die Ursache dafür ist, dass beim Mann im Hodengewebe fast keine Samenzellbildung stattfinden kann, stellen ebenfalls häufige Ursachen dar. Weiters sind es natürlich auch Traumen der Hoden und meist auch exogene Noxen wie radioaktive Strahlung, Nikotin und Medikamente die zu Hodenfunktionsstörung führen.

Zu den endokrinen Störungen werden einerseits der **primäre Hypogonadismus** - eine Funktionsstörung im Hoden selbst, die zu einem Testosteronmangel beim Mann und einer verminderten Spermienproduktion führt – und der **sekundäre Hypogonadismus** gezählt. Hier sind die Ursachen extern des Hodens zu finden, genauer gesagt in der Hypophyse oder im Hypothalamus. Aufgrund des Testosteronmangel kommt es bei den Patienten vor der Pubertät zu unterschiedlichen Merkmalen wie etwa Anämie, Ausbleiben der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmalbildung oder auch zu einer ungewollten Brustentwicklung. Doch eines der Hauptmerkmale, welches auch für unsere Arbeit im Vordergrund steht, ist, dass bei Patienten mit Hypogonadismus meistens auch nach der Pubertät Probleme mit der Zeugungsfähigkeit auftreten. Wichtig ist hier auch noch zu erwähnen, dass Ursachen für einen primären Hypogonadismus Chromosomenaberrationen wie das Klinefelter Syndrom, Anorchie, Hodeninfektionen, Hodentumore oder Ledyig-Tumore, Gefäßverletzungen oder auch Diabetes mellitus sein können, während bei dem sekundären, also indirekt entstandenen, Hypogonadismus meist entweder Probleme des Hypothalamus wie genetische Gründe (Kallmann-Syndrom), Infektionen und Schäden durch Bestrahlung oder aber auch der Hypophyse wie Hypophyseninsuffizienz oder eine Hyperprolaktämie im Vordergrund stehen.⁹⁰

⁹⁰ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.120-125

2.5.2 Störungen im samenableitenden Bereich:

In den letzten Jahren nahm das Auftreten dieser Ursachen stark ab, während Erkrankungen wie etwa die idiopathische Tubulusinsuffizienz immer mehr im Vormarsch ist. Trotzdem ist es natürlich wichtig, dass man jene Störungen zumindest kennt und immer noch im Hinterkopf hat. Außerdem kommt hier noch dazu, dass bei diesen Pathologien der samenableitenden Wege des Mannes keines der drei Charakteristika des OAT-Syndroms vorkommt, sondern meist ein Ejakulat ohne Spermien die Ursache darstellt. Dies nennt man auch Azoospermie.⁹¹

Bei den samenableitenden Wegen des Mannes ist es eigentlich relativ eindeutig, wie es zu einem Fehlen der Spermien kommt. Anders als bei den oben erwähnten Pathologien, werden genug normal geformte und frei bewegliche Spermien gebildet, welche aber durch verschiedene Blockaden der samenableitenden Wege ihr Ziel nicht erreichen. Verschiedenste Ursachen wie Aplasien, Stenosen, Missbildungen, Entzündungen (Prostatitis, Vesikulitis, Epididymitis), Operationsfolgen, Traumen, Hypospadie (= angeborene Entwicklungsstörung des Urethra), Phimose, retrograde Ejakulationen oder auch Verschlüsse des Ductus deferens oder der Epididymis nach Infektionen, können diese Hindernisse darstellen und begünstigen so die Sterilitätsproblematik des Mannes.⁹²

2.5.3 Impotentia coeundi:

Unter dem Fachbegriff Impotentia coeundi versteht man, dass der Mann nicht in der Lage ist eine Erektion zu bekommen bzw. jene so lange aufrecht zu erhalten, dass eine Befruchtung der Eizelle möglich ist. Hierfür gibt es auch wieder viele Ursachen, welche sowohl körperlicher als auch psychischer Natur sein können. Zur Epidemiologie ist zu sagen, dass ca. 30 Prozent der Männer über vierzig Jahren an dieser Erkrankung leiden.

Zur Entstehung ist zu sagen, dass es sich hier um eine Problematik handelt, welche viele Ursachen haben kann. Auf der einen Seite führen endokrinologische

⁹¹ Vgl.

http://www.wunschbaby.at/DE7home/methoden/ursachen/ursachen_mann/ursachen_mann.aspx
(Stand: 13.04.2011)

⁹² Vgl. Zander u.a.: Die Sterilität, 1983, S.121

Krankheiten wie Diabetes mellitus oder Hypogonadismus dazu, andererseits können auch Herz- Kreislauferkrankungen wie Bluthochdruck oder pulmonale Erkrankungen verantwortlich sein. Weiters kann eine Niereninsuffizienz, eine Leberzirrhose, moderne Noxen wie Nikotin oder Drogen, maligne Erkrankungen oder auch Medikamente wie Diuretika oder Statine diese Problematik hervorrufen. Wichtig, auch für unsere Arbeit, ist, dass ein pathologisch erhöhter oder erniedrigter BMI Grund für Impotentia coeundi sein können.

Zum Abschluss dieses Punktes muss man hier natürlich auch psychische Faktoren als Ursache anführen. Erwähnenswert sind hierbei vor allem Angststörungen, Depressionen, Essstörungen oder auch unbewusste Auslöser. Wichtig ist es daher für den behandelnden Arzt, dass er neben körperlichen Ursachen auch die psychische Seite des Patienten beleuchtet.^{93, 94}

2.5.4 Diagnostik:

Der Golden Standard in der Diagnostik ist wie bereits in der Einleitung erwähnt das **Spermiogramm**. Hier wird die Beweglichkeit, Form und Anzahl überprüft und bestimmt. Neben dieser Untersuchung ist natürlich eine gründliche Medikamenten- und Langzeitanamnese notwendig, sowie eine körperliche Untersuchung indiziert um Ursachen der Sterilität wie Varikozelen und Phimosen bzw. Operationsfolgen auszuschließen.

Ein immer wichtiger werdendes Diagnoseverfahren im Bezug auf Fertilitätsstörung beim Mann ist die Bestimmung der Hormone. Das heißt, dass es sich bei erhöhten FSH- Werten im Serum um eine Pathologie im Hodenbereich handelt und nicht ein Verschluss im Urogenitalbereich dafür verantwortlich ist. Daher sind radiologische Untersuchungen nur bei normalen FSH- Werten gerechtfertigt. Weiters sollte man auch die Hormone LH, Testosteron und Prolaktin beurteilen. So kann ein erhöhter Prolaktinspiegel auf eine tumorbedingte Ursache rückschließen lassen. Weiters wird natürlich auch der Ultraschall diagnostisch eingesetzt, um verschiedenste Erkrankungen wie Entzündungen oder Verschlüsse zu diagnostizieren.⁹⁵

⁹³ http://www.onmeda.de/krankheiten/erektile_dysfunktion.html (Stand: 12.04.2011)

⁹⁴ http://www.med2click.de/Urologie/Andrologie/Erektile_Dysfunktion.19985.html (Stand: 12.04.2011)

⁹⁵ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.123-125

2.6 Therapiemöglichkeiten:

Trotz der großen Fortschritte der heutigen Medizin konnten einige Lücken in der Therapie, vor allem der männlichen Sterilität, noch nicht behoben werden. Obwohl schon etliche Therapiemöglichkeiten existieren, angefangen von Hormonsubstitutionen bis hin zur In-vitro-Fertilisation, reicht es oft schon aus Paare über die richtigen Zeitpunkte für den Geschlechtsverkehr aufzuklären und ihnen die physiologischen Vorgänge der Befruchtung zu erklären.

2.6.1 Therapie männlicher Fertilitätsstörungen:

Grundsätzlich kann man beim Mann bei den therapeutischen Möglichkeiten operative- und Substitutionsverfahren unterscheiden.

Häufige **chirurgische Interventionen** betreffen vor allem Phimosen, also Vorhautverengungen beim Mann bzw. Varikozelen, bei denen es zu einer krampfartigen Aussackung des Venenkomplex im Hoden kommen kann, der wiederum zu Gewebeschädigung führt, was schlimmsten Falls in Sterilität enden kann. Erfolge konnten jedoch nur in einzelnen Fällen erzielt werden. Mikrochirurgisch wird weiters auch noch bei einer Verschlusszoospermie, bei der neben normalen FSH-Spiegeln auch die Spermiogenese erhalten ist, therapiert. Hierbei wird auch oft eine Nebenhodenpunktion, oder aber eine Hodenbiopsie durchgeführt, bei der eine testikuläre Spermatozoenextraktion mit anschließender Kryokonservierung erfolgt.

Ein therapeutischer Durchbruch gelang den Mediziner allerdings was die **medikamentöse Therapie** betrifft. Ziel ist es, bei Patienten, bei denen eine fehlende oder verminderte Sekretion der Sexualhormone LH und FSH aufgrund einer Hypophyseninsuffizienz vorliegt, jene Hormone zu ersetzen. Mit der Verabreichung von HCG, als Ersatz für LH, konnte vor allem bei Insuffizienz der Leydig-Zwischenzelle bei abnormen Fructosewert, deren Funktion wieder angeregt werden. Im Rahmen einer Oligozoospermie II.Grades (<10 Millionen Spermatozoen/ml) konnten weiters durch eine Behandlung mit Tamoxifen oder höheren Dosen von HMG in Kombination mit HCG Erfolge in einer Besserung der Spermiogenese erzielt werden. Asthenozoospermie (<50% progressiv bewegliche Spermien) kann mit Kallikrein oder eventuell auch Antioxidantien (Vitamin E) in

den Griff bekommen werden. Um die Spermiogenese im Rahmen einer Hyperzoospermie (>250 Millionen Spermatozoen/ml) zu hemmen werden hohe Dosen eines Testosteronpräparats verabreicht.

Die im Jahre 1992 eingeführte **intrazytoplasmatische Spermatozoeninjektion (ICSI)**, stellt die bei weitem effektivste Behandlungsform männlicher Fertilitätsstörungen dar. Da diese jedoch Risiken für die Frau birgt und nebenbei auch noch mit hohen Kosten verbunden ist, sollte sie erst nach endgültiger Diagnosestellung erfolgen. Diese Therapieform wird in Punkt 2.6.3. noch näher erklärt.

Einen Sonderfall nehmen **genetisch verursachte Fertilitätsstörungen**, wie das Klinefelter-Syndrom, ein, bei denen eine kausale Therapie nicht möglich ist.⁹⁶

2.6.2 Therapie weiblicher Fertilitätsstörungen:

Wie bereits beim Mann erwähnt, gibt es auch einige Methoden zur Behebung der Sterilität bei der Frau, was dann oftmals in einer gelungenen Schwangerschaft endet.

So kann man beispielsweise relativ gut therapieren, wenn die Frau an einer Hyperprolaktämie leidet. Hier kann man einerseits medikamentös, andererseits auch operativ einschreiten. Bei der medikamentösen Therapie gibt es die Möglichkeit mit einer **GnRH-Substitutionstherapie** zu beginnen, was allerdings heutzutage etwas in den Hintergrund gerückt ist. Die medikamentöse Therapie der Wahl ist die Gabe von **Dopaminagonisten**, wie zum Beispiel dem Bromocriptin oder dem Lisurid. Durch die Gabe dieser Medikamente kommt es zu einer Unterdrückung der Produktion von Prolaktin, was dann die Hemmung der Hormone FSH und LH therapiert. Die **operative Therapieoption** war früher das Mittel der Wahl. Heutzutage verwendet man eher die konservative Therapie. Operiert werden nur mehr jene Prolaktinome, die stark wachsen bzw. Symptome wie Sehverschlechterung oder Kopfschmerzen hervorrufen.⁹⁷

Zu der Behandlung einer Hyperandrogenämie bzw. des PCO-Syndroms gibt es viele Möglichkeiten. Einerseits kann man auch hier wiederum operativ therapieren, was vor allem bei Tumoren, welche vermehrt Androgene bilden, stattfindet. Die

⁹⁶ Vgl. Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.139-140

⁹⁷ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.67-68

operative Therapie des PCO weist keine guten Ergebnisse auf, das heißt, dass heute nur mehr die beidseitige Keilexzision durchgeführt wird und auch nur dann, wenn die medikamentöse Therapie versagt. Viel häufiger wird diese Problematik durch Medikamente therapiert. Hier kann man entweder eine **antiandrogene Therapie**, bei keinem Kinderwunsch, beginnen, oder bei Kinderwunsch mit einer Dauermedikation mit einem **Kortikoid** zu therapieren beginnen. Weiters kann eine Patientin, die an Hyperprolaktämie und Hyperandrogenämie leidet durch Gabe von **Bromocriptin** erfolgreich behandelt werden. Weitere Möglichkeiten bieten Medikamente, die dabei helfen eine Ovulation auszulösen wie **Epimestrol** oder **Clomifen** vor allem bei Patientinnen mit PCO-Syndrom. Sollte die oben genannte Medikation keinen Erfolg bringen, gibt es noch die Möglichkeit eine **HMG/HCG-Behandlung** zu starten, welche allerdings viele Komplikationen aufweisen kann und daher nur in spezialisierten Zentren begonnen werden sollte. Sehr entscheidend für die Erfolgsrate bei der Problematik des PCO-Syndroms ist, dass die Frauen **Gewicht reduzieren** und vermehrt **körperliche Aktivität** betreiben sollen.⁹⁸

Bei der Therapie der Corpus luteum Insuffizienz ist der Golden Standard natürlich die **Substitution von Progesteron**, welches bei dieser Erkrankung zu wenig gebildet wird. Wichtig ist hier zu wissen, dass man das Progesteron intramuskulär oder mittels Vaginalsuppositorium verabreicht, da es bei der oralen Gabe zu einer Unterdrückung von Gestagenen kommen kann. Neben dieser Therapiemöglichkeit, kann man auch versuchen mit Hilfe einer **HCG-Substitution**, wodurch es auch wieder zu einem Anstieg der Progesteronproduktion kommt, das Problem in den Griff zu bekommen. Eine weitere Therapieform der Corpus luteum Insuffizienz stellt auch die Behandlung mit Antiöstrogenen wie **Clomifen**, **Epimestrol** oder **Cyclophenil** dar. Der Wirkmechanismus erfolgt hier so, dass es zu einem Anstieg des FSH kommt, was für eine physiologische Follikelreifung von Nöten ist. Weiters steigt auch der LH-Spiegel an und so kommt es in weiterer Folge zu einem Anstieg der Gonadotropine, was wichtig für eine Ovulation ist. Als weitere Möglichkeit ist diese Lutealinsuffizienz entweder durch eine Gabe von **Bromocriptin** oder einer Kombination von Bromocriptin und Clomifen therapierbar.⁹⁹

⁹⁸ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.42-45

⁹⁹ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.55-57

Zur Behandlung vieler Erkrankungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse gibt es auch Möglichkeiten. Da sehr oft ein Tumor die Ursache darstellt, ist hier meist eine **operative Methode** indiziert, welche, dann wie beim Morbus Cushing, durch eine **lebenslange Hormonsubstitution** unterstützt wird. Bei der Hypophyseninsuffizienz bekommen die Patienten auch eine Substitution von Sexualhormonen oder auch von Hormonen wie Hydrocortison und Thyroxin.¹⁰⁰

Für die Therapie bei Nebennierenrindeinsuffizienz, dem sogenannten Morbus Addison, ist der Golden Standard der Therapie ebenfalls eine hormonelle Substitution. Hier werden vor allem Mineralkortikoide und Glukokortikoide dem Körper zugefügt.¹⁰¹

Abschließend ist zu sagen, dass es als ultimo Ratio der Sterilitätstherapie bei der Frau auch noch die künstliche Befruchtung gibt, welche wir in Punkt 2.6.3. noch genauer erwähnen. Prinzipiell ist hier noch zu erwähnen, dass man jede Patientin individuell therapieren und die richtige und sinnvollste Behandlungsform der oben genannten Möglichkeiten einsetzen muss. Wie bei jeder anderen Therapie ist eine Patientencompliance, körperliche Aktivität und ein gesunder Lebensstil unerlässlich.

¹⁰⁰ Vgl. Zander u.a: Die Sterilität, 1983, S.70

¹⁰¹ Vgl. http://flexikon.doccheck.com/Morbus_Addison

2.6.3 Künstliche Befruchtung – assistierte Reproduktion:

Sollten operative Interventionen aber auch reine medikamentöse Substitutionsverfahren keinen gewünschten Erfolg bringen, bleibt noch die Möglichkeit der künstlichen Befruchtung. Aber auch diese Form der Therapie birgt ihre Risiken und ist meist auch mit hohen Kosten verbunden. Grundsätzlich unterscheidet man eine sogenannte homologe Insemination, die man bei gering- bzw. mäßiggradigen eingeschränkten SpermioGrammparametern einsetzt, von der In-vitro-Fertilisation in Kombination mit intrazytoplasmatischer Spermatozoeninjektion. Diese Form der Behandlung wird bei schwergradiger männlicher Subfertilität und sogar Azoospermie eingesetzt. Sollte die gesamte Spermatogenese beim Mann ausbleiben bleibt als letzter Ausweg die heterologe Insemination, also die Befruchtung durch einen Spender.

2.6.3.1 Homologe Insemination:

Wie bereits erwähnt wird diese Form der Behandlung dann in Erwägung gezogen, wenn ein männliches SpermioGramm einen eingeschränkten Befund aufweist. Das heißt, dass entweder die Spermatozoendichte unter 20 Millionen/ml oder deren Beweglichkeit unter 50% liegen. Um ein optimales Ergebnis zu erzielen, sollte zusätzlich zur reinen intrauterinen Insemination eine ovarielle Stimulationstherapie mit Gonadotropine erfolgen. Erfolgversprechend kann diese Therapieform jedoch nur sein, wenn das Vorhandensein von mindestens 1 Million Spermatozoen/ml gesichert ist.

Weitere Indikationen für eine homologe Insemination stellen die Impotentia coeundi (siehe Punkt 2.5.3.), Fehlbildungen der Scheide (normale Kohabitation nicht möglich) und zervikale Sterilität (Zervixschleim entweder nicht ausgebildet oder bildet Antikörper gegen Spermien) dar. Eine Sonderform der homologen Insemination stellt die Verwendung von tiefgefrorenem Sperma dar (Kryosperma), das im Rahmen einer Chemotherapie beispielsweise zuvor angelegt wurde.

„Durch die Kombination von Stimulation und Insemination lässt sich die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach neueren Metaanalysen aus prospektiv-randomisierten Studien um einen Faktor 6,5 gegenüber dem reinen Verkehr zum Optimum steigern.“¹⁰²

¹⁰² Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.140

2.6.3.2 Heterologe Insemination:

Wenn nach kompletter diagnostischer Abklärung eine Zeugungsunfähigkeit, also das vollständige Fehlen der Spermatogenese, festgestellt werden konnte bleibt schließlich als letzte Möglichkeit für einen erfüllten Kinderwunsch die heterologe Insemination. Hierbei wird das zuvor tiefgefrorenes Sperma eines Mannes als Spende herangezogen. Um höchste Sicherheit zu gewährleisten, „(...) werden die Spender vor Kryokonservierung und 6 Monate danach serologisch auf HIV und Hepatitis B und C untersucht, (...)“.¹⁰³

2.6.3.3 In-vitro-Fertilisation:

Der eigentliche Durchbruch in der Behandlung von Fertilitätsstörungen geschah im Jahr 1978 mit der Geburt von Loise Brown. Sie war weltweit das erste Baby, das außerhalb des Mutterleibes in vitro gezeugt worden war.

Wie damals werden auch heute der Frau in bestimmten Zyklen Oozyten entnommen, in vitro mit den aufbereiteten Spermatozoen des Mannes zusammengebracht und dann in den Uterus der Frau zur Nidation zurückimplantiert. Die weitere Schwangerschaft erfolgt dann wie bei einer gesunden Frau.

2.6.3.4 Kontrollierte ovarielle Überstimulation:

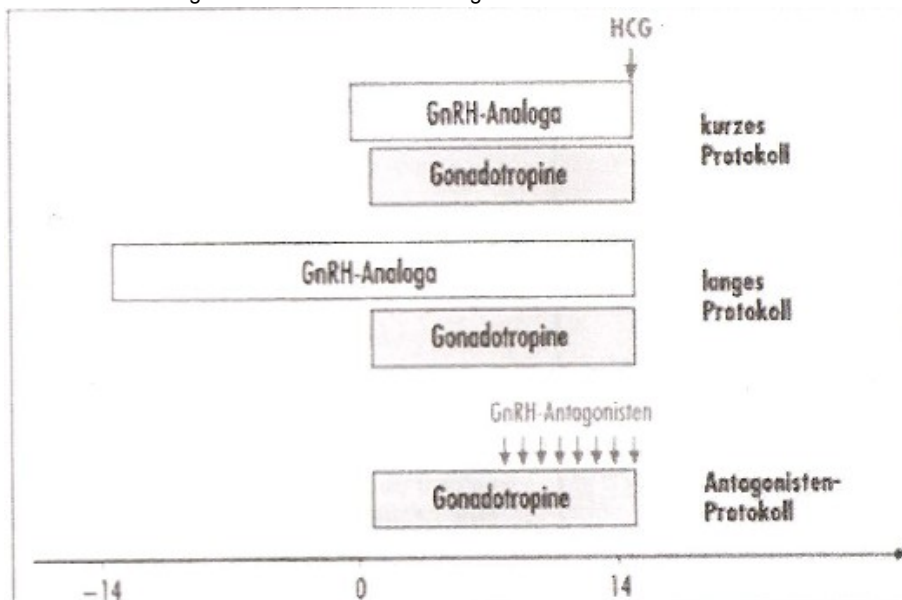
Da im Rahmen der IVR gleich mehrere Oozyten entnommen werden müssen, ist der erste therapeutische Schritt die sogenannte kontrollierte ovarielle Überstimulation (COH). Gewährleistet wird dies durch Gabe von *HMG oder rekombinatem FSH*, was zu einer Erhöhung der FSH Dosis führt, die dann das Heranreifen mehrerer Follikel fördert. Die Problematik die sich aus dieser unphysiologischen Stimulation der Ovarien ergibt, ist eine vermehrte ovarielle Östradiolausschüttung, die eigentlich zu vorzeitigen LH-Peaks und damit Abbrüchen geführt hätte. Daher werden bereits zwei Wochen vor Beginn der eigentlichen Stimulation *GnRH-Analoga* verabreicht, die zu einer Down-Regulation der Rezeptoren des Hypophysenvorderlappens führen, und so die weitere Ausschüttung von LH und FSH hemmen. Als Alternative können heute auch erst

¹⁰³ Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.140

mit Stimulationsbeginn sogenannte *kompetitive GnRH-Rezeptorantagonisten* eingesetzt werden, die die Rezeptoren sofort blockieren. In weiterer Folge werden regelmäßige Vaginalsonographien durchgeführt, die der Überwachung des Stimulationserfolges dienen. Sollte ein Follikel die Größe von 17 – 20 mm erreichen, erfolgt die Induktion der Ovulation mit HCG. Die nächsten Schritte stellen die Differenzierung der Follikel in Corpora lutea dar, und die unter HCG-Therapie einsetzende erste Reifeteilung. Kurz bevor es zur eigentlichen Ovulation kommen würde, wird im Rahmen der Follikelpunktion die Eizelle extrahiert.

Abb. 5: Typische Stimulationsprotokolle für die IVF¹⁰⁴

Die besten Schwangerschaftsraten liefert das lange Protokoll



mit Stimulation nach Vorbehandlung mit GnRH-Analoga.

Follikelpunktion und In-vitro-Fertilisation:

Nicht mehr wie früher üblicherweise laparoskopisch, erfolgt die Follikelpunktion heute unter Ultraschall transvaginal. Mittels einer speziellen Nadel und einem Vakuumsystem werden nach der Reihe die Follikel abpunktiert, in eine spezielle Flüssigkeit transferiert und in weiterer Folge im IVF-Labor mit den aufbereiteten Spermatozoen des Mannes zusammengebracht. Bereits am nächsten Morgen kann im besten Fall das sogenannte Pronukleus-Stadium beobachtet werden, bei dem bereits ein männlicher und ein weiblicher Vorkern im Zytoplasma der Oozyte sichtbar sind. Diese verschmelzen zur Zygote und werden 2 – 3 Tage später in die Gebärmutter implantiert. Heute die am häufigsten verwendete Durchführungsmethode ist der transzervikale Transfer, „bei dem zunächst ein

¹⁰⁴ Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.142

Führungskatheter über den inneren Muttermund vorgeschoben wird. (...) schließlich werden die Embryonen in einem kleinen Volumen IVF-Medium in das Cavum uteri gegeben.“¹⁰⁵ Eine weitere Möglichkeit wäre der, nur bei funktionstüchtigen Tuben durchgeführte, intratubare Embryotransfer, bei dem die Embryonen direkt in die Tuben eingesetzt werden. Da jedoch die Durchführung laparoskopisch erfolgt und auch die Schwangerschaftsergebnisse nicht wirklich verbessert werden konnten ist diese Form eher zweitrangig.

2.6.3.5 Intrazytoplasmatische Spermatozoen Injektion:

Da natürlich auch im Rahmen einer erfolgreichen In-vitro-Fertilisation eine gewisse Qualität des Spermioграмms gesichert sein sollte, muss hier zuvor eine vollständige Diagnostik durchgeführt werden. Bestätigt sich ein eingeschränktes Spermioграмm, kann trotzdem durch die ICSI eine erfolgreiche Schwangerschaft gewährleistet werden. Dabei kann ein einzelnes Spermatozoon über eine spezielle Nadel aufgezogen werden, und direkt in die Oozyte injiziert werden. Sollte eine völlige Azoospermie vorliegen, kann als Notlösung auch ein testikuläres Spermatozoon im Rahmen einer Hodenbiopsie gewonnen werden. Der restliche Verlauf erfolgt analog der normalen IVF.

2.6.3.6 Gametentransfer:

Eine heute eher seltener durchgeführte Form der künstlichen Befruchtung stellt der intratubare Gametentransfer dar, bei dem Eizellen laparoskopisch gewonnen werden, und dann nicht In-vitro, sondern in der Ampulle des Eileiters mit den aufbereiteten Spermatozoen des Mannes zusammengebracht werden.¹⁰⁶

¹⁰⁵ Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.143

¹⁰⁶ Vgl. Schmidt-Matthiesen/Wallwiener: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, S.139-145

3 Zusammenhang zwischen BMI und Sterilität:

Der dritte Punkt befasst sich nun mit dem speziellen Zusammenhang, der sich aus einem pathologisch erhöhtem bzw. vermindertem Body Mass Index und seiner Auswirkung auf Fertilisationsstörungen ergibt. Was genau zu Schwankungen des BMI nach oben oder nach unten führt, wie zum Beispiel Stoffwechselerkrankungen, wurde bereits im Punkt 1 genauer beschrieben.

Einerseits konnten durch die erhöhten oder verminderten Cholesterinspiegel direkte Auswirkungen auf die Produktion der Sexualhormone, und damit die Fruchtbarkeit der Patienten, festgestellt werden. Andererseits sind es auch die indirekt-negativ psychosozialen Aspekte, die im Zusammenhang mit Über- und Untergewicht Isolation, in weiterer Folge Stresssituationen und so ein erhöhtes Risiko für Fertilisationsstörungen verursachen.

3.1 Bei der Frau:

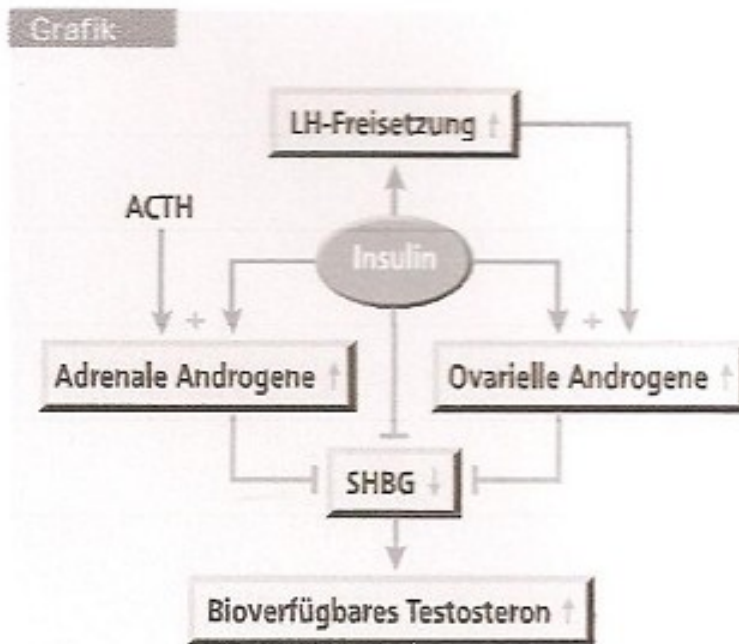
Der Zusammenhang zwischen dem erhöhten Body Mass Index und der Entstehung von Fertilisationsstörungen ergibt sich aus einer Reihe verschiedener Faktoren. Die zentrale Ursache stellt hier die Entstehung eines metabolischen Syndroms dar. Die dabei entgleisenden Insulin-, Leptin- und Zytokinspiegel führen einerseits zu einer erhöhten adrenalen oder ovariellen Androgenfreisetzung, aber auch zu einer direkten Schädigung des Ovars und damit der Eizelle.

Zusätzlich macht auch die Tatsache, dass die Bildung der Sexualhormone von der Anwesenheit des Cholesterins abhängig ist, den Zusammenhang zwischen pathologisch veränderten BMI-Werten und Fertilitätsstörungen deutlich.

3.1.1 Insulinresistenz:

So entwickelt sich im Rahmen einer Adipositas häufig ein Diabetes mellitus Typ 2, wobei es aufgrund der entstehenden Insulinresistenz zu einem **erhöhten Insulinspiegel im Blut** kommt. Das Resultat dieser Hyperinsulinämie ist eine *direkte Stimulation des Ovars*, die Steroidsynthese und Androgensekretion zu verstärken. Durch Anregung der Thekazellen des Ovars kommt es zu einer erhöhten Aktivität des Enzyms P450c17 α , was die eigentliche Umwandlung von Progesteron in Androstendion und weiter in Testosteron gewährleistet. Weiters kommt durch Insulin zu einer verstärkten Freisetzung von LH und damit *indirekt zu einer Überproduktion von Androgenen*. Neben der ovariellen-, kommt es durch den Insulinstieg auch zu einer *adrenalen Antwort*. Die vermehrte Sekretion von Adrenalin fördert die Freisetzung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen, was dann in der Zona reticularis der Nebennierenrinde zur vermehrten Bildung und Ausschüttung der Androgene führt. Eine weitere Folge des Hyperinsulinismus ist die *Hemmung der Synthese des Sexualhormon-bindenden-Globulins* in der Leber, welches für den Transport der lipophilen Hormone zuständig ist. Die Folge ist eine Erhöhung des freien physiologisch aktiven Androgenanteils.

Abb. 6: Mögliche Mechanismen, über die durch Insulin die Sekretion bzw. die Wirkung von Androgenen bei PCO erhöht wird¹⁰⁷



Der Teufelskreis der sich weiters aus dem pathologisch erhöhtem Insulinspiegel ergibt, ist die Hemmung der Lipolyse, was in weiterer Folge zu einer zusätzlichen Gewichtszunahme führt. Der daraus resultierende Bewegungsmangel begünstigt wiederum die Adipositas, in weiterer Folge psychische Destabilisierung und letztendlich Stress, der schließlich den Sympathikustonus erhöht und so die Adrenalinfreisetzung fördert.¹⁰⁸

3.1.2 Leptinresistenz:

Neben der Insulinresistenz und ihrer Auswirkungen auf Fertilisationsstörungen, dürfte auch eine Resistenz gegenüber dem Hormon Leptin eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Sterilität spielen.

Leptin, ein Hormon aus der Zytokinfamilie, wird aus Adipozyten sezerniert und zirkuliert gebunden an seinen löslichen Rezeptor im Blut. Zu Beginn dachte man, dass es ein reines „Antifettleibigkeitshormon“ wäre, da seine Hauptaufgabe in der

¹⁰⁷ Schöfl, Christof u.a.: Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz, in: Deutsches Ärzteblatt, Heft 6, 2004, S.350

¹⁰⁸ Vgl. Schöfl, Christof u.a.: Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz, in: Deutsches Ärzteblatt, Heft 6, 2004

Drosselung des Hungergefühls ruht, was durch eine Hemmung der Produktion des Neuropeptides Y im Hypothalamus gewährleistet wird. Die dabei entscheidende Rolle der Signalübertragung spielt der OB-R_L – Rezeptor (obesity – Rezeptor) im Hypothalamus, an den Leptin bindet. Dieser spezielle Rezeptor konnte neben dem Hypothalamus auch in gonadotropen Zellen der Hypophyse, Granulosa-, Theka- und interstitiellen Zellen des Ovars und weiters im Endometrium und Leydig - Zellen nachgewiesen werden.

Im Zuge verschiedenster Studien konnte auch festgestellt werden, dass über- und untergewichtige Frauen, die an Fertilisationsstörungen leiden, zusätzlich erniedrigte Leptinspiegel bzw. eine Resistenz gegenüber Leptin aufweisen. Es wurde auch in verschiedenen Tiermodellen erkannt, dass Tiere die kein Leptin produzieren unfruchtbar sind. Führt man ihnen jedoch für eine gewisse Zeit Leptin zu, konnte eine deutliche Entwicklung der Geschlechtsorgane beobachtet werden. Auch wurden normale Zyklen festgestellt, bis schlussendlich auch eine Schwangerschaft problemlos ausgetragen werden konnte. Ein Zusammenhang zwischen dem ehemaligen reinen „Antifettleibigkeitshormon“ und seiner Wirkung auf die Reproduktion war also nicht mehr von der Hand zu weisen.

Grundsätzlich sind es wahrscheinlich zwei Mechanismen – zentral durch Steuerung der Hypothalamus–Hypophysen-Achse und peripher durch direkte Wirkung in den Geschlechtsorganen -, über die Leptin die Reproduktion beeinflussen kann. Auf der einen Seite wurde festgestellt, dass es die *Hypothalamus-Hypophysen-Achse* positiv beeinflusst, indem es Pulsfrequenz für GnRH, nicht jedoch seine Pulsamplitude erhöht. Diese Stimulation wird durch die oben erwähnte Hemmung des Neuropeptid Y gewährleistet, welches normalerweise die GnRH Freisetzung hemmen würde.¹⁰⁹ Weiters konnte eine Freisetzung von Ob-Rezeptoren an der Hypophyse festgestellt werden, wodurch eine direkte Stimulation der LH und FSH Sekretion erkannt wurde.¹¹⁰

Auf der anderen Seite spielt Leptin auch in seiner peripheren Wirkung eine wichtige Rolle für die Reproduktion. Es wird angenommen, „dass Leptin, das in den Granulosazellen des Ovars produziert wird, in die Eizelle pinocytisch aufgenommen (...) und dort angereichert wird. Nach der Befruchtung findet sich

¹⁰⁹ Vgl. Wolf u.a.: Leptin in Relation zu Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Follikeln von IVF- und ICSI-Patientinnen, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 1999, 4.Ausgabe

¹¹⁰ Vgl. Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, S. 630-631

Leptin in einigen Zellen des Präimplantationsembryos.“¹¹¹ Heute glaubt man, dass Leptin hier Transkriptionsfaktoren aktiviert, die die eigentliche embryonale Genexpression auslösen. Neben der Auswirkungen des Leptin auf die Reifung und Differenzierung der Follikel bewirkt es jedoch auch eine Hemmung der 17β – Östradiolsynthese in den Granulosazellen des Ovars.

Um weitere Erkenntnisse über die Bedeutung des Leptin für Fertilisationsstörungen zu gewinnen, wurden verschiedenste Studien durchgeführt, bei denen die Leptinkonzentration unterschiedlich großer Follikel nach kontrollierter hormoneller Stimulation gemessen wurde. Dabei wurde festgestellt, dass „die Konzentration (...) des Leptin mit der Follikelgröße ansteigt, wobei in großen Follikeln mit Eizellen die höchsten Konzentrationen gemessen werden. (...) Wir finden eine strenge Korrelation zwischen Serumleptin und Leptin in der Follikelflüssigkeit großer Follikel.“¹¹²

Das Problem, das sich also aus einem pathologisch erhöhtem BMI ergibt, sind die stetig zu hohen Leptinspiegel, die aus einer Vermehrung der Adipozyten heraus resultieren. Die sich daraus entwickelnde Downregulation der Rezeptoren für Leptin führt zu einer verminderten Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Achse und auf den Ovar selbst. Das Resultat ist eine verminderte Freisetzung von GnRH, LH und FSH und ebenfalls eine herabgesetzte Reifung der Follikel, was dann die Entstehung von Sterilität begünstigt.

3.1.3 BMI vermindert bei Frau:

Neben pathologisch erhöhten, führen auch erniedrigte Werte meist zu Fertilisationsstörungen. Auch hier spielt das Leptin die entscheidendste Rolle bei der Entstehung von Amenorrhoe und der daraus resultierenden Sterilität. Der Mechanismus erfolgt in einer ganz speziellen Art und Weise, welche wir nun erläutern möchten. Im Vordergrund stehen hier meist anorektische Patientinnen, bei denen der Fettanteil im Körper oft schon auf ein kritisches Maß gesunken ist. Der dadurch entstehende Kompensationsmechanismus, nämlich die verminderte Freisetzung von Leptin, soll das Hungergefühl wieder verstärken. Das Problem, das sich aus diesen kontinuierlich niedrigen Leptinspiegel ergibt, ist die fehlende

¹¹¹ Wolf u.a.: Leptin in Relation zu Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Follikeln von IVF- und ICSI-Patientinnen, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 1999, 4.Ausgabe, S.17

¹¹² Wolf u.a.: Leptin in Relation zu Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Follikeln von IVF- und ICSI-Patientinnen, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 1999, 4.Ausgabe, S.16

Hemmung des Neuropeptids Y, welches für die Sekretion und Regulierung des GNRH- Kreislaufes zuständig ist. Daher kommt es bei stark untergewichtigen Patienten zu einer vermehrten Hemmung des GnRH- Hormons, was in weiterer Folge dazu führt, dass weniger Östrogene und Sexualhormone LH und FSH ausgeschüttet werden. Wie bereits öfters erwähnt kommt es dadurch zu Problemen beim Eisprung und bei der Befruchtung, was im schlimmsten Stadium zu Sterilität führen kann.

Einen weiteren Faktor für die Entstehung von Fertilitätsstörungen bei Untergewicht stellen die stark verminderten Insulinspiegel dar. Diese ergeben sich aus der verminderten Energiezufuhr, die sich im Rahmen von zum Beispiel Anorexia nervosa einstellt. Da Insulin die Leptinproduktion erhöhen kann, soll die niedrige Seruminsulinkonzentration den Leptinspiegel herabsetzen und dadurch ein Hungergefühl induzieren. Das bedeutet schlussendlich, dass sehr niedrige Insulinspiegel zu pathologisch niedrigen Leptinspiegel führen, was wiederum die Entstehung der Sterilität begünstigen kann.^{113, 114}

¹¹³ Vgl. Wolf u.a.: Leptin in Relation zu Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Follikeln von IVF- und ICSI-Patientinnen, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 1999, 4.Ausgabe

¹¹⁴ Vgl. Wallach, Edward: Leptin and reproduction, in: Fertility and Sterility, 2002, S.433-441

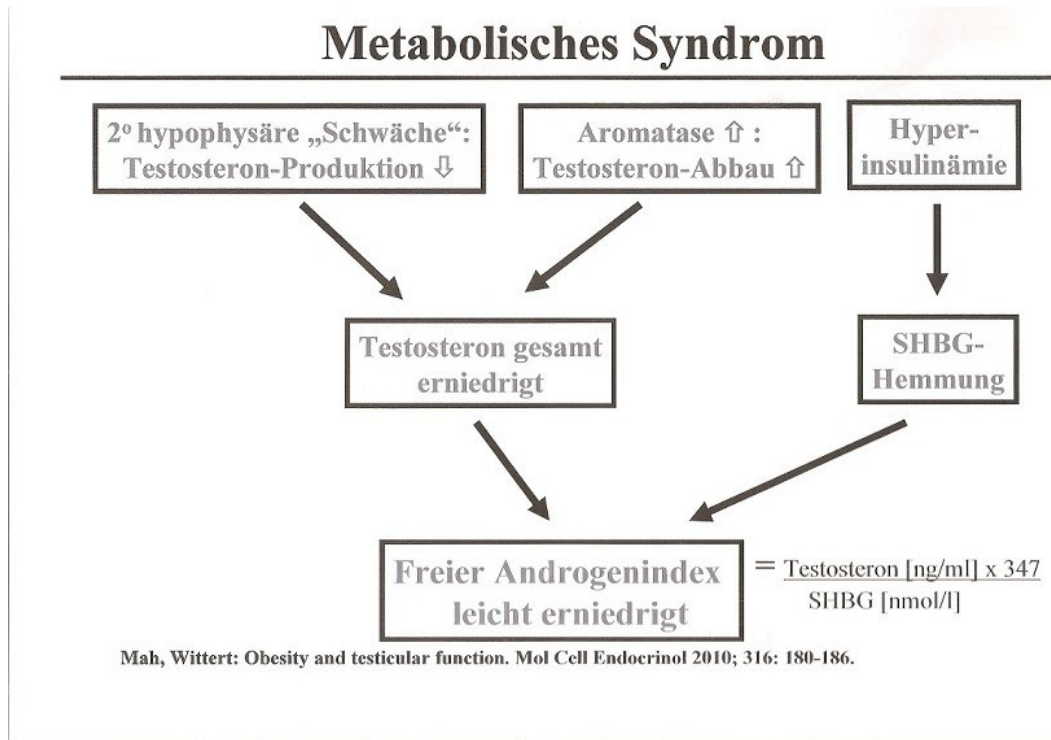
3.2 Beim Mann:

Im Gegensatz zu den Frauen gibt es bei Männern nur sehr wenige Studien und Literatur zu dem Thema Fertilitätsstörungen im Bezug auf das Körpergewicht. Natürlich spielen einige oben genannte Faktoren auch beim Mann eine Rolle bei der Fruchtbarkeit, allerdings spielen jene Mechanismen keine Hauptrolle beim männlichen Geschlecht. Trotzdem wollen wir nun versuchen einige mögliche Zusammenhänge zwischen BMI und Sterilität näher zu erläutern.

Wie bei der adipösen Frau, gibt es auch beim übergewichtigen Mann oft Probleme mit der Bildung von Sexualhormonen, was somit in weiterer Folge zu Sterilität führen kann. Einerseits kommt es zur vermehrten Bildung von Estradiol, einem weiblichen Hormon, bei adipösen Männern. Andererseits ist dies auch der Auslöser, dass weniger Testosteron und männliche Sexualhormone gebildet werden. Außerdem entsteht ein vermehrter Testosteronabbau, was in weiterer Folge zu einem verminderten Testosteronspeicher führt. Weiters kommt es in diesem Circulus vitiosus zu einem weiteren negativem Mechanismus, bei dem es zu einer vermehrten Speicherung von Insulin kommt, die in eine Hyperinsulinämie übergehen kann. Dadurch kommt es zu einer Hemmung der sexualhormonbindenden Globuline, was in weiterer Folge zusammen mit dem niedrigen Testosteronspiegel, zu einer Verringerung der freien Androgene führt und so Fertilitätsstörungen beim Mann begünstigen kann. Man spricht bei diesem Kreislauf auch oft vom sogenannten „**Adiposithypogonadismus**“. Bei diesem Phänomen kommt es nun auch noch zu einer verringerten Inhibin-B-Produktion im Hoden, welches normalerweise die FSH-Sekretion hemmt. So entsteht eine verstärkte FSH-Ausschüttung, welche dann die Schwere des Hodenschades anzeigt.¹¹⁵

¹¹⁵ Vgl. Dr. Diederich, Sven: Alters-, Adipositas- und Stresshypogonadismus, in: [http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010 - Diederich - Hypogonadismus.pdf](http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010_-_Diederich_-_Hypogonadismus.pdf) (Stand: 12.05.2011)

Abb. 7: Faktoren, die zu Sterilität bei übergewichtigen Männern führen¹¹⁶



Weiter spielt auch das Spermogramm hierbei eine entscheidende Rolle. Es kommt bei adipösen Männern zu einem verminderten Ejakulatvolumen und zu einer schlechteren Beweglichkeit der Spermien. Dadurch ist natürlich die Fertilität des Mannes auch noch negativ betroffen. Die genaue Ursache bzw. der Entstehungsmechanismus ist noch nicht ganz geklärt, allerdings spielen auch hier die oben erwähnten Faktoren eine Rolle. Außerdem sind bei fettleibigen Männer auch häufiger DNS-Schäden bei den Spermien nachgewiesen worden.

Abschließend ist hier also zu sagen, dass der verminderte Testosteronspiegel bzw. der erhöhte Anteil von weiblichen Sexualhormonen im Zusammenspiel mit einem Hyperinsulinismus ausschlaggebende Faktoren für die Fertilitätsstörungen adipöser Männer sind.¹¹⁷

Nachdem wir nun Sterilität und erhöhten BMI besprochen haben, möchten wir jetzt Untergewicht beim Mann und Fertilitätsstörungen kurz erläutern. Ein verringerter BMI im Zusammenhang mit Sterilität kommt beim Mann nicht selten vor. Grundsätzlich ist zu sagen, dass bei untergewichtigen Männern die Qualität und die Anzahl der Spermien abnimmt. Es ist hier nicht unbedingt ein hormoneller

¹¹⁶ Dr. Diederich, Sven: Alters-, Adipositas- und Stresshypogonadismus, in: [http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010 - Diederich - Hypogonadismus.pdf](http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010_-_Diederich_-_Hypogonadismus.pdf) (Stand: 12.05.2011)

¹¹⁷ Vgl. Cavarro, Jorge E. u.a.: Fruchtbarkeit und Sterilität, 2010, Band 93, Heft 7, S.2222-2231

Mechanismus im Vordergrund, sondern vielmehr haben stark untergewichtige Patienten einen Libidoverlust und wie bereits erwähnt eine verminderte Spermienproduktion aufzuweisen. Dies hat eher mit dem Ernährungsstil zu tun, weil untergewichtige Menschen viel zu wenig Nährstoffe, Vitamine und Elektrolyte besitzen und darunter leidet auch, neben vielen anderen Problemen, die Fruchtbarkeit.¹¹⁸

¹¹⁸ Vgl. <http://www.n-tv.de/wissen/Untergewicht-stoert-Zeugungskraft-article3095911.html>
(Stand:12.05.2011)

4 Schlussfolgerung:

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass es heute gesichert ist, dass sich pathologisch sowohl nach oben, als auch nach unten veränderte Body-Mass-Index Werte negativ auf die Entstehung von Fertilisationsstörungen auswirken. Grundsätzlich ist es dabei egal, wodurch es zur Gewichtszunahme oder -verlust kommt, sei es durch Stoffwechselerkrankungen, wie bei der Hypothyreose oder aber durch die Einwirkung von Medikamenten. Eine Zunahme des Körperfettanteils setzt häufig pathologische Mechanismen in Gang, die sich letztendlich in Form von Fruchtbarkeitsstörungen manifestieren können.

Es kommt durch die Zunahme des Körpergewichtes zu negativen Einflüssen auf den sensiblen hypothalamisch-hypophysären Regelkreis. Die Auswirkungen gipfeln hier in veränderten Hormonrelationen zwischen Androgenen und Östrogenen, die dann bei Frauen zu einer „Vermännlichung“, bei Männern sozusagen zu einer „Verweiblichung“ führen und so die Entstehung von Sterilität begünstigen.

Ein weiterer negativer Faktor, der vor allem übergewichtige Patienten betrifft, ist der hohe Insulinspiegel, der schließlich in eine Insulinresistenz übergehen kann. Es werden durch den andauernden Hyperinsulinismus auch hier Stoffwechselwege beeinflusst, die schlussendlich zu einer Hormonrelation in Richtung weibliche Sexualhormone beim Mann und in Richtung männliche Sexualhormone bei der Frau führen.

Den dritten entscheidenden Faktor stellt das Hormon Leptin dar. Da es eine hungerdrosselnde Wirkung hat, wird es logischerweise bei adipösen Patienten vermehrt ausgeschieden, was in weiterer Folge zur Entstehung einer Resistenz führt. Im Gegensatz dazu ist bei Unterernährten der Leptinspiegel, aufgrund der herabgesetzten Sekretion, dauerhaft erniedrigt. Grundsätzlich führen Veränderungen der Leptinserumkonzentration, bzw. seiner Wirksamkeit zur herabgesetzten Freisetzung von GnRH, FSH und LH und führen so zur Entstehung von Fertilitätsstörungen.

Letztendlich lässt sich also sagen, dass durch den typisch westlich orientierten Lebensstil sowohl die Adipositaszahlen, als auch die Fälle von psychisch bedingten Essstörungen weiter ansteigen werden und so auch zu einer weiteren

Erhöhung der Sterilitätsraten führen werden. Ob und wie wir dieses Problem der Ernährungsgewohnheiten, des Bewegungsmangels und der modernen Schönheitsideale in den Griff bekommen werden hängt wohl wesentlich von der Einstellung der westlichen Bevölkerung ab.

5 Literaturverzeichnis

Bücher und Journale:

Aktories u.a.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 2005, 9. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

Böcker/Denk/Heinz: Pathologie, 2004, 3. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München

Cavarro, Jorge E. u.a.: Fruchtbarkeit und Sterilität, 2010, Band 93, Heft 7, S.2222-2231

Dr. Diederich, Sven: Alters-, Adipositas- und Stresshypogonadismus, in: [http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010 - Diederich - Hypogonadismus.pdf](http://andrologiebb.de/upload/BBAG_2010_-_Diederich_-_Hypogonadismus.pdf) (Stand: 12.05.2011)

Herold, Gerd: Innere Medizin, 2007, Köln

Horn Florian u.a.: Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium, 2005, 3. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Petru, Edgar u.a.: Gynäkologie. Pathologie und Humangenetik, 2007, 7. Auflage

Rothenhäusler/Täschner: Kompendium praktische Psychiatrie, 2007, Springer Verlag, Wien

Schmidt-Matthiesen, Heinrich/Wallwiener, Diethelm: Gynäkologie und Geburtshilfe, 2005, 10. Auflage, Schattauer Verlag

Schmidt/Thews/Lang: Physiologie des Menschen, 2000, 28. Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg

Schöfl u.a.: Polyzystisches Ovarialsyndrom und Insulinresistenz, 2004, Deutsches Ärzteblatt, Heft 6

Silbernagl, Stefan/Despopoulos, Agammemnon: Taschenatlas der Physiologie, 2000, 6. Auflage, Thieme Verlag, München

Silbernagl, Stefan/Lang, Florian: Taschenatlas der Pathophysiologie, 2005, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Spitzer, D: Begriffsbestimmung und Pathogenese: Sterilität – Infertilität, 2001, Journal für Fertilität und Reproduktion, 5. Ausgabe, Österreich

Wallach, Edward: Leptin and reproduction, in: Fertility and Sterility, 2002, S.433-441

Wolf u.a.: Leptin in Relation zu Östradiol, Progesteron und Prolaktin in Follikeln von IVF- und ICSI-Patientinnen, in: Journal für Fertilität und Reproduktion, 1999, 4.Ausgabe

Zander u.a: Die Sterilität. Fortschritte für das diagnostische und therapeutische Handeln, 1983, Verlag Urban & Schwarzenberg, München

Internet:

<http://www.n-tv.de/wissen/Untergewicht-stoert-Zeugungskraft-article3095911.html>

http://flexikon.doccheck.com/Morbus_Addison

http://www.onmeda.de/krankheiten/erektile_dysfunktion.html (Stand: 12.04.2011)

http://www.med2click.de/Urologie/Andrologie/Erektile_Dysfunktion.19985.html
(Stand: 12.04.2011)

http://www.wunschbaby.at/DE7home/methoden/ursachen/ursachen_mann/ursachen_mann.aspx (Stand: 13.04.2011)

<http://www.medizininfo.de/endokrinologie/anatomie/nebennieren.htm> (Stand: 12.04.2011)

<http://www.pco-syndrom.at/ursachen.html>, (Stand 5.4.2011)

<http://www.hormonsprechstunde.com/html/pco-syndrom.html> (Stand: 5.4.2011)

<http://sterilitaet.universimed.com/> (Stand: 29.03.2011)

<http://www.villarsgyn.ch/sterilit.htm> (Stand: 29.03.2011)

http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/sze/04-2007/03_Kachexie_Meier_4.07.pdf (Stand: 03.04.2011)

<http://www.experto.de/b2c/gesundheit/sport-und-gesundheit/abnehmen-den-bmi-nicht-ueberbewerten.html> (Stand: 03.03.2011)

http://www.runnersweb.com/running/bmi_txt.html (Stand: 03.03.2011)