

Jörg Gromoll, Christian Schiffer und Frank Tüttelmann

Der vergessene Mann

Die Ursachen für Unfruchtbarkeit und ungewollte Kinderlosigkeit von Paaren können bei Frau und Mann liegen. Doch die „reproduktive Gesundheit“ des männlichen Geschlechts wurde lange vernachlässigt. Nun setzt die Forschung auf einen Blickwechsel.

Mikromanipulation von Keimzellen: Kultivierte menschliche Stammzellen, Spermatogonien („Ursamenzellen“), werden mit einer Pipette isoliert und anschließend untersucht.

Was unsere Spezies, biologisch betrachtet, heute ausmacht und wie sie sich weiter entwickeln wird – beidem liegt die menschliche Fortpflanzung zugrunde. Sie bringt nicht nur immer wieder neue Generationen hervor, sondern treibt durch die Rekombination unseres Erbguts vor und während der Verschmelzung von Spermium und Eizelle unsere Evolution voran. „Fortpflanzung“ – dieser Begriff meint komplexe genetische, endokrine und zelluläre Vorgänge. Eine Aussicht auf Erfolg gibt es nur, wenn sie alle korrekt ablaufen: Scheitert über einen längeren Zeitraum der Versuch, Kinder zu bekommen, ist Mann oder Frau unfruchtbar („infertil“).

Die Wahrscheinlichkeit für ein Paar, ungewollt kinderlos zu bleiben, wird durch verschiedene Fak-

toren beeinflusst. Das Alter belegt die Spitzenposition: Zunehmend längere Lebenszeiträume sind für die Berufsausbildung und den Karrierestart reserviert, der Kinderwunsch wird dafür auf eine spätere Lebensphase verschoben. Für die Fortpflanzung steht allerdings nur ein Zeitfenster von etwa 20 bis 25 Jahren zur Verfügung. Es beginnt mit der Pubertät und dem Einsetzen der Keimzellreifung (Spermatogenese beim Mann und Oogenese bei der Frau) und schließt sich wieder bereits lange vor Einsetzen der Menopause bei der Frau.

Erste Prozesse, die die Fruchtbarkeit und die Gesundheit der Nachkommen negativ beeinflussen können, beginnen bereits im Alter von 35 bis 40 Jahren. Zum einen sind es Hormonstörungen, die die Reifung der Keimzellen und damit den

Befruchtungserfolg stören. Beim Mann deuten aktuelle Ergebnisse darauf hin, dass die Spermatogenese über die Lebenszeit immer ineffizienter wird. Zum anderen werden auch genetische Erkrankungen der Nachkommen mit fortschreitendem Alter der Eltern immer häufiger. Vor allem Frauen haben hier ein steigendes Risiko, Nachkommen mit chromosomalen Anomalien wie dem Down-Syndrom zu zeugen.

Seit Langem arbeiten Ärztinnen und Ärzte sowie die Wissenschaft daran, Paaren trotz Unfruchtbarkeit einen Kinderwunsch zu erfüllen. Der Durchbruch gelang 1974, als der britische Physiologe Robert Edwards das erste „Retortenbaby“ durch die Zusammenführung von Spermien und Eizellen in einem Reagenzglas zeugen konnte. Für die Entwicklung dieser In-vitro-

Spermium mit Geißel: eine zu eigenständiger Bewegung fähige männliche Keimzelle, vergrößert auf dem Laborbildschirm.

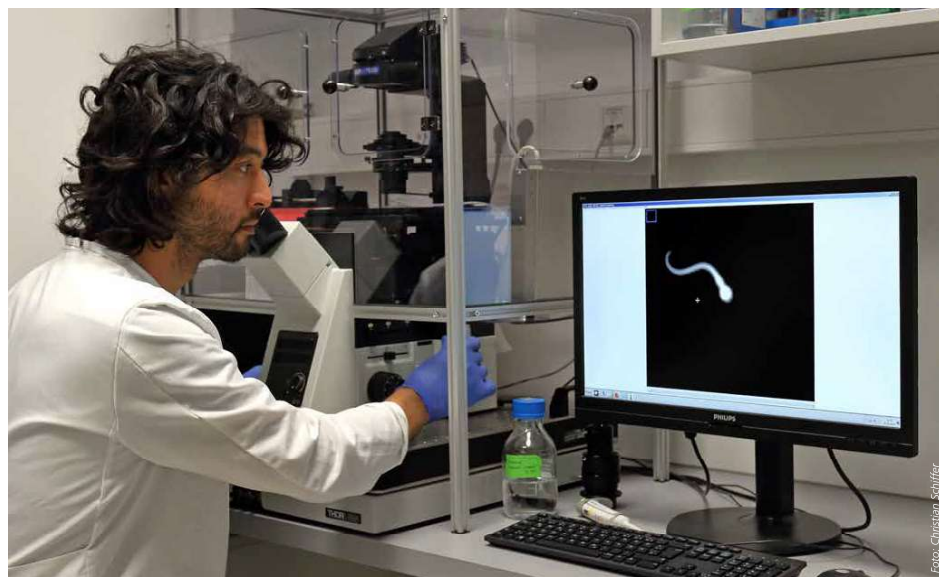


Foto: Christian Schiffer

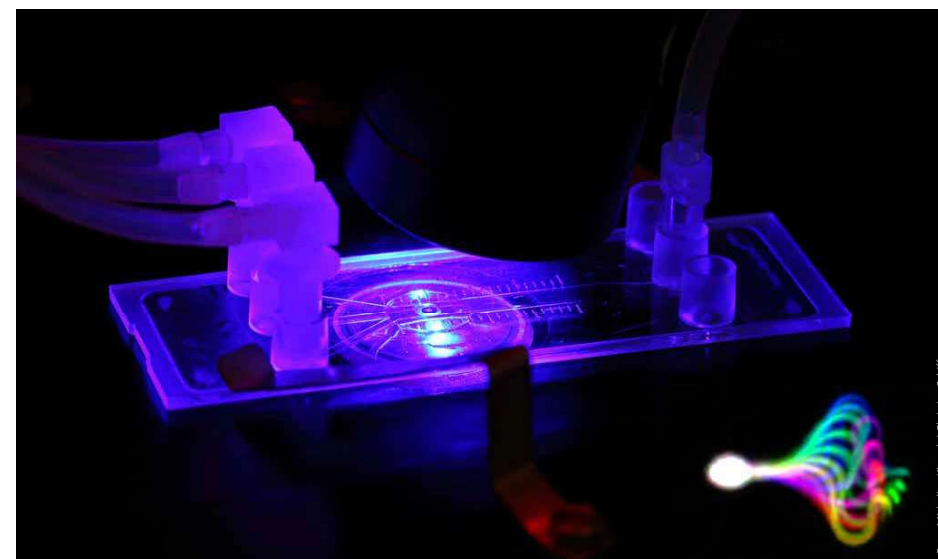


Foto: Michalina Kierzek / Christian Schiffer

Um die Wege von Spermien zu analysieren, werden diese in speziellen Kapillaren unter dem Mikroskop mit einer Hochgeschwindigkeitskamera aufgenommen. Durch aufeinanderfolgende, sich überlagernde und unterschiedlich eingefärbte Einzelbilder lässt sich das besondere Schlagmuster eines Spermischwanzes ermitteln (im Bild rechts unten).

Fertilisation (IVF) wurde Edwards 2010 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt.

Wenige Jahre später wurde die IVF-Methode revolutionär weiterentwickelt. Während man für eine IVF noch einige Millionen Spermien zur Befruchtung einer Eizelle benötigt, ist für eine sogenannte intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) – zumindest theoretisch – nur ein einzelnes Spermium erforderlich, das mit einer scharfen Pipette direkt in die Eizelle injiziert wird. IVF und ICSI bilden heute den Kern des Methodenrepertoires, mit dem sich die Reproduktionsmedizin jährlich vielen Tausend ungewollt kinderlosen Paaren zur Seite stellt und ihnen eine Alternative zur Resignation bietet.

Tatsächlich ist die Reproduktionsmedizin so erfolgreich, dass sie

inzwischen sogar Einfluss auf die demografische Entwicklung einiger Länder nimmt: In Dänemark werden aktuell 8 Prozent aller Neugeborenen durch assistierte Reproduktion gezeugt, in Deutschland sind es etwa 4 Prozent der Kinder – jeweils mit stark steigender Tendenz. Neuesten Projektionen zufolge werden weltweit zum Ende dieses Jahrhunderts etwa 300 Millionen Kinder durch assistierte Reproduktion gezeugt worden sein.

Die der Reproduktionsmedizin zugrunde liegenden Erkenntnisse sind jedoch asymmetrisch auf die beiden Geschlechter verteilt. Das hat historische Gründe: Über Jahrhunderte wurde die Ursache der Infertilität fast immer bei der Frau gesucht – hauptsächlich, weil kaum

etwas über die Keimzellbildung beim Mann beziehungsweise über ihre möglichen Störungen bekannt war. So wurde die wissenschaftliche Aufklärung männlicher (Un-)Fruchtbarkeit über lange Zeiträume stark vernachlässigt.

Erst in den letzten Jahrzehnten hat sich gezeigt, dass die Ursachen für die Infertilität sowohl auf weiblicher als auch auf männlicher Seite liegen können. Die Ursachen ungewollter Kinderlosigkeit sind nach heutigem Kenntnisstand tatsächlich gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilt: In etwa 30 Prozent der Fälle liegt es am Mann, weitere 30 Prozent erklären sich durch Störungen bei der Frau. In etwa 20 Prozent der Fälle haben beide Partner eine Fruchtbarkeitsstörung und für die verbleibenden

20 Prozent der betroffenen Paare lässt sich die Ursache mit den gegenwärtig verfügbaren diagnostischen Methoden nicht aufklären.

Der Beitrag des Mannes zum Problem der Unfruchtbarkeit wurde lange massiv unterschätzt. Dennoch hat diese Einsicht nicht dazu geführt, den Mann und seine reproduktive Gesundheit stärker in den Forschungsfokus zu stellen: Weshalb forschen, wenn im Zweifel für eine ICSI-Behandlung doch bereits ein einzelnes, selbst ein unbewegliches Spermium genügt? Diese pragmatische Argumentation ließ die diagnostischen Methoden, mit denen männliche Unfruchtbarkeit klinisch untersucht wurde, zu einem großen Teil auf dem Wissensstand der 1960er-Jahre verharren.

Glücklicherweise wird diese Sichtweise seit einigen Jahren einer Revision unterzogen. Internationale

Initiativen wie „Man up“ warnen erfolgreich davor, den Mann zu vergessen: In Australien gelang es Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie Andrologen kürzlich, die reproduktive Gesundheit des Mannes zum Gegenstand eines umfangreichen, über fünf Jahre laufenden Regierungsprogramms zu machen. Schwerpunkt dieses Programms ist es, den Einfluss der reproduktiven Gesundheit auf chronische Erkrankungen und mentale Fähigkeiten zu untersuchen. Mehrere Studien aus Dänemark konnten bereits zeigen, dass männliche Infertilität mit erhöhter Mortalität sowie einer gesteigerten Anfälligkeit für Erkrankungen wie Diabetes in Zusammenhang steht.

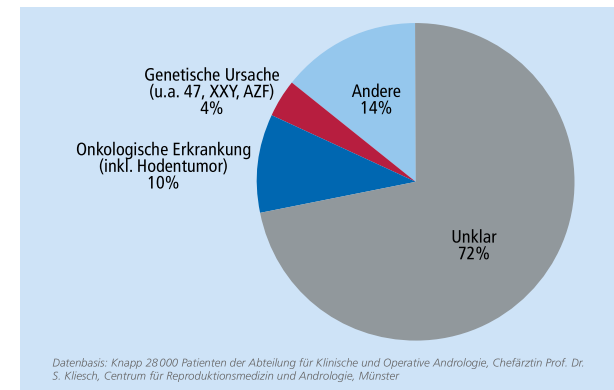
Worauf gründet dieser Paradigmenwechsel? Es scheint, dass die reproduktiven Funktionen des Mannes nicht nur für die Zeugung relevant sind, sondern die Ge-

sundheit und das Wohlbefinden insgesamt mitbestimmen – sowohl beim Mann selbst als auch bei seinen Kindern. Männliche Infertilität darf also nicht isoliert betrachtet werden, sondern ist als Symptom einer komplexen Erkrankung zu verstehen.

Komplex ist auch die Situation der Kinder, die durch reproduktionsmedizinische Techniken gezeugt wurden. Die harsche natürliche Selektion, denen sich die Spermien auf ihrem Weg durch den Genitaltrakt der Frau eigentlich gegenübersehen, wird praktisch umgangen, indem die Keimzellen im Labor direkt zusammengebracht werden. Das bleibt anscheinend nicht folgenlos: Wurde das Kind durch assistierte Reproduktion gezeugt, hat es ein höheres Risiko, mit unterdurchschnittlichem Geburtsgewicht auf die Welt zu kommen und von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betroffen zu sein. Ein belgisches Team um Herman Tourmaye zeigte kürzlich, dass mutationsabhängige Störungen in der väterlichen Spermatogenese durch IVF und ICSI ihren Weg auch in die männlichen Nachkommen finden: Infertilität wird damit vererbbar!

Die wissenschaftliche Datenerhebung zu diesen unerwarteten Folgen des künstlichen Eingriffs in die menschliche Fortpflanzung steckt allerdings noch in den Kinderschuhen: Mit der Einführung von IVF und ICSI wurde ein generationenübergreifendes Langzeitexperiment begonnen, dessen Ergebnisse erst kommende Generationen umfassend werden einordnen können.

Paaren ihren Kinderwunsch zu erfüllen und beim Entstehen menschlichen Lebens Starthilfe zu geben – dabei kann die Reproduktionsmedizin helfen. Doch an einer



nüchtern-differenzierten Sicht führt diese Feststellung nicht vorbei.

Es ist ein wissenschaftlicher und medizinischer Imperativ, den Mann an dieser Stelle in den Fokus der Forschung zu rücken. Um diesem Auftrag gerecht zu werden, haben wir in Münster eine durch die DFG geförderte Klinische Forschungsgruppe ins Leben gerufen. Interdisziplinär und translational arbeiten Ärztinnen und Ärzte mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der Genetik, Biologie und Bioinformatik zusammen, um insbesondere die Diagnostik männlicher Infertilität substanziell zu optimieren. Derzeit werden noch etwa 70 Prozent der männlichen Patienten als „unfruchtbar aufgrund unklarer Ursachen“ aus dem diagnostischen Prozess entlassen. Unser Ziel ist es, diese Zahl mit zeitgemäßen, innovativen Methoden – etwa Genom- und Methylosequenzierungen oder funktionellen Spermientests – in den nächsten Jahren zu halbieren.

Den über die männliche Infertilität hinausgehenden, offenbar vielschichtigen reproduktionsbiologischen Störungen des Mannes

wird im Arbeitsprogramm der Forschungsgruppe Rechnung getragen. Modellhaft wird in Kooperation mit der Kinderklinik des Universitätsklinikums Münster die primäre „ziliäre Dyskinesie“ (primary ciliary dyskinesia, PCD) untersucht. Sie ist eine seltene, angeborene Erkrankung der Atemwege, bei der die Bewegung der Flimmerhärchen, auch „Zilien“ genannt, gestört ist. Was hier als weit hergeholter Zusammenhang erscheinen mag, ist in Wirklichkeit eng miteinander verknüpft: Ein Zilium bildet auch den Schwanz des Spermiums, der für seine Fortbewegung unentbehrlich ist. Genetische Ursachen für die PCD-Erkrankung können somit auch zu einer Unbeweglichkeit der Spermien führen – und dadurch zu männlicher Infertilität.

In der Forschungsgruppe werden Konzepte verfolgt, die weit über die Beschreibung und Entwicklung neuer diagnostischer Methoden für männliche Infertilität hinausgehen. So arbeiten Teams zum Beispiel an hormonellen Interventionsansätzen, die die Spermatogenese bei infertilen Männern stimulieren sollen. Solche Strategien könnten in Zukunft in-

Hintergründe für Zeugungsunfähigkeit?
Nur bei knapp 30% der Männer lässt sich eine eindeutige Ursache benennen, davon entfallen etwa 4% auf genetische Faktoren; bei über 70% bleiben die Ursachen „unklar“.

fertilen Patienten ermöglichen, sich ihren Kinderwunsch auch ohne In-vitro-Methoden bei der Befruchtung zu erfüllen. „Assistierte natürliche Reproduktion“ – so stellen wir uns die nächste Generation der Reproduktionsmedizin vor. Sicher führen viele Wege zu diesem Ziel, aber eines ist schon heute sicher: Am Mann kommt keiner vorbei.



Prof. Dr. rer. nat. Jörg Gromoll
ist Biologe am Centrum für Reproduktionsmedizin der Universität Münster und Sprecher der Klinischen Forschungsgruppe „Male Germ Cells: from Genes to Function“.

Dr. Christian Schiffer
ist Biochemiker am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie der Universität Münster.

Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
ist wissenschaftlicher Leiter der Klinischen Forschungsgruppe und Inhaber der in diesem Rahmen neu geschaffenen Professur für Reproduktionsgenetik an der Medizinischen Fakultät der Universität Münster.

Adresse: Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Albert-Schweitzer-Campus D11, 48129 Münster

DFG-Förderung im Rahmen der Forschungsgruppe 326 „Male Germ Cells: from Genes to Function“.

www.male-germ-cells.de



Die Reproduktionsmedizin möchte Paaren dabei helfen, ihren Kinderwunsch zu erfüllen. Doch nicht allen kann bisher geholfen werden.



Foto: Fotolia