

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring)

**Atopie und andrologische Befunde bei Männern
mit unerfülltem Kinderwunsch**

Max Ludwig Deubel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Ring

2. Univ.-Prof. Dr. St. Weidinger

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die Dissertation wurde am 08.11.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 07.03.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1. Einleitung	7
1.1 Atopie	7
1.1.1 Definition von Atopie	7
1.1.2 Allergische Rhinitis und Rhinokonjunktivitis	8
1.1.3 Die IgE-vermittelte allergische Reaktion	10
1.1.4 Diagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis	12
1.1.5 Asthma bronchiale	12
1.1.6 Epidemiologie des Asthma bronchiale	13
1.1.7 Atopisches Ekzem	14
1.2 Männliche Infertilität	16
1.2.1 Definition von Infertilität	16
1.2.2 Ursachen für männliche Infertilität	16
1.2.3 Häufigkeit der Infertilität	20
1.2.4 Andrologische Diagnostik	21
1.3 Atopie und männliche Infertilität	28
1.4 Fragestellungen der Doktorarbeit	30
2. Material und Methoden	31
2.1 Materialien	31
2.1.1 Geräte	31
2.1.2 Reagenzien	32
2.2 Patienten	32
2.3 Andrologische Diagnostik	33
2.3.1 Anamnese	33
2.3.2 Körperliche Untersuchung	33
2.3.3 Ejakulatdiagnostik	34
2.3.3.1 Ejakulatgewinnung und Analyse	34
2.3.3.2 Verflüssigung und Viskosität	34
2.3.3.3 Volumen	35
2.3.3.4 Bestimmung des pH-Wertes	35

2.3.3.5	Vitalität	35
2.3.3.6	Spermienmotilität	35
2.3.3.7	Spermienkonzentration	36
2.3.3.8	Spermiengesamtzahl	37
2.3.3.9	Spermienmorphologie	37
2.3.3.10	Konzentration von Rundzellen	37
2.3.3.11	Anzahl Peroxidase-positiver Zellen	38
2.3.3.12	Granulozytenelastase	38
2.3.3.13	Testung auf membrangebundene Spermatozoen- Autoantikörper	38
2.3.4	Endokrinologische Diagnostik	39
2.4	Atopiediagnostik	39
2.4.1	Anamnese	39
2.4.2	Dermatologische Untersuchung	40
2.4.3	Labordiagnostik	41
2.4.3.1	Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum	41
2.4.3.2	Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper	41
2.5	Statistische Auswertung	41
2.6	Einteilung der Untersuchungsgruppen	42
3.	Ergebnisse	44
3.1	Häufigkeit von Atopie bei Patienten einer andrologischen Sprechstunde	44
3.2	Atopie und Spermaqualität	48
3.2.1	Ejakulatvolumen	48
3.2.2	Spermatozoenkonzentration, -gesamtzahl, -motilität, -morphologie bei andrologischen Patienten mit und ohne Atopie	50
3.3	Atopie und Entzündungsparameter im Seminalplasma	51
3.4	Atopie und Spermatozoen-Autoantikörper	52
3.5	Atopie und endokrinologische Parameter	52
3.6	Atopie und Hodenvolumen	56
3.7	Atopie und Hodenhochstand	58

4.	Diskussion	61
4.1	Fertilitätsstörungen und Atopie	61
	Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Patienten einer andrologischen Sprechstunde	62
4.2	Häufigkeit von spezifischen Sensibilisierungen und erhöhtem Gesamt-IgE	62
4.4	Atopie und Spermaqualität	64
4.5	Atopie und Entzündungsparameter im Seminalplasma	64
4.6	Atopie und Nachweis von Spermatozoen-Autoantikörpern	65
4.7	Atopie und endokrinologische Parameter	65
4.8	Atopie und Hodenvolumen	67
4.9	Atopie und Hodenhochstand	68
4.10	Endokrine Disruptoren als mögliches Bindeglied zwischen Atopie und Störungen des männlichen Genitaltraktes ?	70
5.	Zusammenfassung	73
6.	Literatur	75
6.1	Literaturverzeichnis	75
6.2	Publikationen	93
7.	Anhang	94
7.1	Andrologischer Anamnesebogen	94
7.2	Shorr-Färbung	98
8.	Danksagung	99
9.	Lebenslauf	100

Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ASA	Anti-Spermatozoen-Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
Atop.	Atopie
AZF	Azoospermie-Faktor
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens
dl	Deziliter
D. pteron.	Dermatophagoides pteronyssinus
ECP	eosinophil cationic protein
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
FcεRI	hochaffiner IgE-Rezeptor
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Erdbeschleunigung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
IgE	Immunglobulin E
IL-4	Interleukin 4
IU	international unit
IVF	in-vitro-Fertilisation
l	Liter
LTC4	Leukotrien C4
LH	luteinisierendes Hormon
MAR	mixed antiglobulin reaction
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
Mio	Million
mIU	milli international unit
ml	Milliliter
μl	Mikroliter
μm	Mikrometer
MW	Mittelwert

n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
neg.	negativ
ng	Nanogramm
PGD2	Prostaglandin D2
pH	pondus hydrogenii (lat.), negativ dekadischer Logarithmus der Hydroniumionenkonzentration
pos.	positiv
RAST	Radioallergosorbent-Test
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
STD	Standardabweichung
Sx1	Phadiatop (Sx1) Inhalationsscreening
Tab.	Tabelle
TH2	T-Helferzelle Typ 2
TNF	Tumornekrosefaktor
V.	Vena
WHO	World Health Organization
x	Multiplikationszeichen

1. Einleitung

1.1 Atopie

1.1.1 Definition von Atopie

Der Begriff „Atopie“ ist aus dem Altgriechischen abgeleitet (ἀτοπία) und setzt sich aus dem Wortstamm „topos“ = „der Ort“ und dem Präfix „a“ = „ohne“ zusammen. Er ist im übertragenen Sinne mit „ungewöhnlich“ oder „widersinnig“ zu übersetzen.

Eingeführt wurde der Begriff 1923 von Coca und Cooke (Coca und Cooke 1923) zur Abgrenzung einer familiär gehäuft vorkommenden Form der Überempfindlichkeit, die mit Heuschnupfen, Bronchialasthma und dem Auftreten von Hautreaktionen vom Soforttyp einhergeht, gegenüber der bereits zuvor von Richet beschriebenen Überempfindlichkeit, die als Anaphylaxie (Portier und Richet 1902) bezeichnet wurde. Der amerikanische Allergologe Coca war es auch, der 1925 zusammen mit seinem Kollegen Grove den als ursächlich für die Sofortreaktion vermuteten Serumfaktor als „atopisches Reagin“ bezeichnete (Coca und Grove 1925).

1933 fügten Wise und Sulzberger dieser Gruppe der atopischen Erkrankungen das atopische Ekzem hinzu (Wise und Sulzberger 1933).

Parallel zur Entdeckung des Immunglobulin E (IgE), das damals durch den schwedischen Medizinstudenten Johannson noch vorläufig nach den Initialen der ersten Patientin „IgND“ benannt wurde (Johannson 1967), gelang dem japanischen Forscherehepaar Ishizaka in Denver die Identifizierung des atopischen Reagins als IgE (Ishizaka und Ishizaka 1967).

Damit konnte erstmals neben den klinischen Diagnosen atopisches Ekzem, allergische Rhinitis und Asthma auch ein messbarer Laborparameter (IgE) zur Beschreibung von Atopie herangezogen werden. Diesem musste fortan auch in der Definition von Atopie Rechnung getragen werden.

So definiert die European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) Atopie als „individuelle und/oder familiär bedingte Tendenz, sich zu sensibilisieren und schon auf geringste Dosen von Allergenen, meist Proteine, IgE-Antikörper zu produzieren. Als Konsequenz können solche Individuen dadurch typische Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzeme entwickeln“ (Johannson 2001).

Allerdings sei hier angemerkt, dass die Definition von Atopie fortwährend Gegenstand kontroverser Diskussionen in den jeweiligen Fachgesellschaften ist, was nicht zuletzt auch an der eher vagen und unscharfen Formulierung in der o.g. Definition deutlich wird („individuell und/oder familiär“ oder „können...typische Symptome entwickeln“, müssen wohl aber nicht). Aus diesen Gründen stellt die von Ring vorgeschlagene Definition der Atopie (Ring 2004) eine für die klinische Anwendung deutlich praktikablere Klassifikation dar, da hier drei atopische Erkrankungen in Kombination mit IgE klar festgelegt sind. Atopie ist dort definiert als:

- familiär auftretende Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (Rhinokonjunktivitis, Asthma, atopisches Ekzem = Neurodermitis) auf dem Boden einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegenüber Umweltstoffen
- assoziiert mit erhöhter IgE-Bildung

Demnach lassen sich in Kombination mit dem Nachweis von IgE drei klinische Erscheinungsbilder als atopische Erkrankungen definieren:

- Allergische Rhinitis (Allergische Rhinokonjunktivitis)
- Allergisches Asthma
- Atopisches Ekzem

Aber auch nach dieser Definition gelingt es nicht, alle Facetten der Atopie abzubilden. Für Asthma und atopisches Ekzem sind z.B. IgE-negative Manifestationsformen bekannt, die sich durch ihr klinisches Erscheinungsbild nicht von IgE-positiven Formen unterscheiden. Im Falle des atopischen Ekzems werden diese als „non atopic eczema“ oder intrinsisches atopisches Ekzem bezeichnet. Bei anderen, klassischerweise IgE-vermittelten Erkrankungen, wie z.B. Nahrungsmittelallergien oder Anaphylaxie, wird diskutiert, ob sie den atopischen Erkrankungen zuzuordnen sind.

Neben Atopie wird häufig der Begriff „Atopische Diathese“ verwendet. Auch dieser ist nicht eindeutig (allgemeingültig) definiert. Atopische Diathese beschreibt die genetische Disposition zur Ausbildung einer Atopie. Im klinischen Alltag wird unter

atopischer Diathese im allgemeinen eine Erhöhung des Gesamt-IgE-Spiegels oder das Auftreten von spezifischen IgE-Antikörpern verstanden, ohne dass bereits eine klinisch manifeste, atopische Erkrankung vorliegt. Die Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper gegen häufige Umweltallergene (z.B. Gräserpollen, Katze, Hausstaubmilbe) wird in diesem Zusammenhang als geeigneter zur Erfassung einer atopischen Diathese angesehen (Ring 2004).

1.1.2 Allergische Rhinitis und Rhinokonjunktivitis

Die allergische Rhinitis ist eine erworbene, saisonale oder ganzjährig-persistierende, IgE-vermittelte Entzündung der Nasenschleimhaut auf inhalative Allergene. Sie ist charakterisiert durch typische klinische Symptome wie Juckreiz, Niesreiz, Rhinorrhoe oder Obstruktion. Häufig kommt es im Rahmen der allergischen Rhinitis auch zu Symptomen im Bereich der Konjunktiven. Es finden sich Juckreiz, Rötung und vermehrter Tränenfluss, der durch die meist gleichzeitig bestehende Schwellung der Nasenschleimhaut und den dadurch bedingten eingeschränkten Tränenabfluss über den Ductus nasolacrimalis noch verstärkt wird. Da beide Erkrankungen selten isoliert vorliegen und auf demselben Pathomechanismus beruhen, werden sie unter dem Begriff „allergische Rhinokonjunktivitis“ subsumiert. Häufig jedoch erfolgt in der klinischen Praxis keine strenge Unterscheidung, weshalb die Begriffe „allergische Rhinitis“ und „allergische Rhinokonjunktivitis“ nicht selten synonym verwendet werden.

Die allergische Rhinokonjunktivitis stellt die häufigste Manifestationsform einer atopischen Erkrankung dar. Die Prävalenz beträgt in Europa zwischen 10 und 20 Prozent und zeigte über die letzten Jahrzehnte hinweg einen kontinuierlichen Anstieg (Wüthrich 1991, Schlaud et al. 2007).

Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine ausgeprägte Altersabhängigkeit besteht. Die Inzidenz ist zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr am höchsten, 80 Prozent der Patienten erkranken vor dem 30. Lebensjahr (Broder et al. 1974).

Abhängig vom auslösenden Allergen wird im klinischen Alltag anhand des zeitlichen Auftretens des Krankheitsbildes eine saisonal begrenzte (Rhinokonjunktivitis allergica seasonal) von einer ganzjährigen Form unterschieden (Rhinokonjunktivitis allergica perennialis). In Bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Formen besteht ein leichtes

Übergewicht zugunsten der saisonalen allergischen Rhinokonjunktivitis. Die wichtigsten auslösenden Aeroallergene sind in **Tab.1** aufgeführt.

Tab.1 Häufige Aeroallergene in Deutschland (nach Matricardi et al. 2009)

Saisonale Aeroallergene	Birke
	Lieschgras
Perenniale Aeroallergene	Hausstaubmilbe
	Katze
	Hund

Die bisherige Einteilung und Terminologie der allergischen Rhinitis hat kürzlich eine Überarbeitung durch die WHO (World Health Organization) in der ARIA-Arbeitsgruppe (Initiative on Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) erfahren (Bousquet et al. 2008). Dort werden folgende Definitionen empfohlen:

Intermittierende Rhinitis:

Symptome an weniger als 4 Tagen in der Woche oder weniger als 4 Wochen pro Jahr

Persistierende Rhinitis:

Symptome an mehr als 4 Tagen in der Woche oder mehr als 4 Wochen pro Jahr

Allerdings konnte sich diese Empfehlung bisher nicht allgemein durchsetzen, weshalb in der vorliegenden Arbeit noch die klassische Einteilung in saisonale und perenniale Rhinokonjunktivitis verwendet wird.

1.1.3 Die IgE-vermittelte allergische Reaktion

Der zugrundeliegende Pathomechanismus für das Auftreten der Symptome im Rahmen einer allergischen Rhinitis ist ein klassisches Beispiel für eine Typ-I-Reaktion nach Coombs und Gell (Coombs und Gell 1963) und soll hier stellvertretend für IgE-vermittelte allergische Reaktionen kurz dargestellt werden:

Nach Allergenkontakt an der Nasenschleimhaut eines sensibilisierten Individuums kommt es binnen Sekunden bis Minuten zum Auftreten einer allergischen Sofortreaktion, ausgelöst durch die Kreuzvernetzung (crosslinking) der auf der Oberfläche von Mastzellen an den hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) gebundenen spezifischen IgE-Moleküle. Dies führt zur Mastzell-Degranulation mit Freisetzung des in Granula gespeicherten Histamins, aber auch weiterer präformierter Mediatoren (z.B. Tryptase, Proteoglykane). Daneben kommt es zur De-Novo-Synthese und Freisetzung von Lipidmediatoren wie Leukotrienen (u.a. LTC₄) und Prostaglandinen (u.a. PGD₂) sowie zahlreicher proinflammatorischer Zytokine (u.a. IL-4, IL-5, TNF-α). Histamin stimuliert direkt die sensorischen Nervenfasern aus dem Trigemini-Nerv über Histamin(H₁)-Rezeptoren, was zu Juckreiz und Niesreiz führt. Die nasale Hypersekretion durch Aktivierung der submukösen Drüsen ist ebenfalls histaminvermittelt. Zusätzlich lösen Histamin und Prostaglandin D₂ (PGD₂) eine Vasodilatation mit Hyperämie und Steigerung der Gefäßpermeabilität aus, wodurch es zur Entstehung eines Schleimhautödems kommt (Bachert et al. 2001).

An diese Frühphase der allergischen Sofortreaktion (Typ-I-Reaktion) schließt sich durch Aktivierung von TH₂-Lymphozyten und Einwirkung chemotaktischer Mediatoren (u.a. CCL11 Eotaxin) nach einigen Stunden die sog. Spätphasenreaktion (late phase reaction) an. Diese ist gekennzeichnet durch die Aktivierung und Einwanderung von eosinophilen Granulozyten ins Gewebe. Dort unterhalten Eosinophile durch Wechselwirkung mit anderen Zellen (T-Zellen, Mastzellen, Basophilen) die Entzündungsreaktion. Außerdem setzen sie gewebeschädigende Proteine wie ECP (eosinophil cationic protein) und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) frei. Am Ort der Entzündungsreaktion in der Schleimhaut konnte auch eine lokale IgE-Synthese, die entscheidend durch den Einfluss von nasalen Mastzellen bestimmt wird, nachgewiesen werden (Pawankar et al. 1997, Bradding et al. 1993).

Bei wiederholtem oder dauerhaftem Allergenkontakt bildet sich im Anschluss an die Spätphasenreaktion eine chronische allergische Entzündung aus. Diese persistierende Entzündungsreaktion schädigt nicht nur lokal das Nasenepithel, was zur Reduktion des Riechvermögens und Störung der mukoziliären Clearance führt. Oft treten zusammen mit den Lokalsymptomen Abgeschlagenheit, Müdigkeit und ein allgemeines Krankheitsgefühl auf. Die chronisch allergische Entzündung führt auch zu einer bronchialen Hyperreaktivität, teilweise entwickeln die Patienten Hustensymptome (Bachert et al. 2001).

1.1.4 Diagnostik der allergischen Rhinokonjunktivitis

Die allergische Rhinokonjunktivitis weist aufgrund der an die Allergenexposition gebundenen klinischen Symptomatik oftmals einen sehr typischen Krankheitsverlauf auf. Allein aufgrund einer detaillierten Anamnese gelingt es häufig, ein bestimmtes auslösendes Allergen zu identifizieren, z.B. bei Tierhaarallergien. Treten die klinischen Symptome saisonal während einer bestimmten Pollenflugperiode auf, kann mit Kenntnis des Pollenflugkalenders schnell eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Im Anschluss erfolgt die Identifizierung der spezifischen Sensibilisierung mittels Hauttestung (Prick-Test) oder Nachweis von spezifischem IgE im Serum. Für den Fall, dass die gefundene Sensibilisierung nicht mit der klinischen Symptomatik übereinstimmt, kann die klinische Relevanz im Rahmen einer nasalen Provokationstestung überprüft werden.

1.1.5 Asthma bronchiale

Asthma bronchiale ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Bronchialschleimhaut, deren Hauptmerkmal die bronchiale Hyperreaktivität und reversible Atemwegsobstruktion ist.

Typische Symptome sind anfallsartige Luftnot, Husten, Giemen sowie ein Engegefühl in der Brust.

Nach klinischen Gesichtspunkten wurde bisher eine (aufgrund der unscharfen Definition des Begriffes „intrinsisch“ nicht ganz unumstrittene) Unterscheidung in extrinsisches und intrinsisches Asthma vorgenommen. Diese Einteilung wurde in der neuesten Auflage der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Asthma von 2009 übernommen (Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma 2009). Demnach lassen sich folgende Asthmaformen unterscheiden:

Allergisches (extrinsisches) Asthma:

Das allergische Asthma wird über eine IgE-vermittelte Allergie vom Soforttyp ausgelöst. Die zugrundeliegende Pathogenese entspricht der der allergischen

Rhinitis. Es können spezifische Sensibilisierungen sowie ein erhöhter Serum-IgE-Spiegel nachgewiesen werden. Die Familienanamnese ist positiv für eine Atopie.

Intrinsisches Asthma:

Diese Form wird auch als nicht allergisches Asthma bezeichnet. In der Anamnese finden sich keine Hinweise auf eine Atopie. Spezifische IgE-Antikörper sind nicht nachweisbar. Das intrinsische Asthma wird häufig durch Infektionen der Atemwege getriggert. Auch die von Widal 1922 erstmals beschriebene und im medizinischen Sprachgebrauch oft nach dem deutschstämmigen Arzt Max Samter benannte Trias aus Asthma, ASS (Acetylsaliylsäure)-Intoleranz und Polyposis nasi wird dieser Form zugeordnet (Widal et al. 1922, Samter und Beers 1967).

Ein Großteil der Fälle lässt sich jedoch nicht ausschließlich einer der beiden Gruppen zuordnen, da es zum Auftreten von Mischformen kommt.

1.1.6 Epidemiologie des Asthma bronchiale

Weltweit konnte in den letzten Jahrzehnten ein Anstieg der Asthmaprävalenz beobachtet werden. Dabei zeigte sich international eine große Variabilität mit Prävalenzen zwischen 1% in Albanien und 18% in Wales (GINA Report 2007, Masoli et al. 2004).

Die unterschiedliche regionale Verteilung lässt einen Zusammenhang mit Lebensbedingungen und Umweltfaktoren vermuten. Doch auch innerhalb der westlichen Industrienationen finden sich signifikante Unterschiede.

In Deutschland sind ca. 10% der Kinder und 5% der Erwachsenen von Asthma bronchiale betroffen (Konietzko und Fabel 2000). Im Kindes- und Jugendalter dominiert vor allem die allergische Form des Asthmas. Das Vorliegen einer Atopie (insbesondere die allergische Rhinitis) stellt dabei den stärksten prädisponierenden Faktor zur Entwicklung eines Asthma bronchiale dar. Leiden beide Eltern an einer atopischen Erkrankung, so ist das Risiko eines Kindes an Asthma zu erkranken um bis zu 50% erhöht.

Auffällig ist, dass bis zum 14. Lebensjahr Jungen nahezu doppelt so häufig erkranken wie Mädchen (Horwood et al. 1985). Warum das männliche Geschlecht ein Risiko für die Entwicklung von Asthma bei Kindern darstellt, ist unbekannt.

Vermutet werden hormonelle Ursachen durch den Einfluss von Östrogen und Testosteron auf die allergische Reaktion (Chen et al. 2008). Nach der Pubertät gleicht sich das Geschlechterverhältnis wieder aus.

Im Erwachsenenalter zeigt das Auftreten von Asthma eine Abhängigkeit vom sozio-ökonomischen Status. Bei Frauen tritt die allergische Form des Asthmas am häufigsten in Familien der Oberschicht auf. Im Gegensatz dazu erkranken Männer und Frauen der Unterschicht häufiger an nichtallergischem Asthma (Robert-Koch-Institut, Gesundheitssurvey 2006).

Unmittelbar nach der deutschen Wiedervereinigung konnten deutliche Unterschiede in der Prävalenz allergischer Erkrankungen zwischen Ost- und Westdeutschland beobachtet werden (Wiesner et al. 1994). Im Vergleich zu den neuen Bundesländern fand sich im Westen eine signifikant höhere Asthmaprävalenz (Ring et al. 1999). Inzwischen gleichen sich die Unterschiede an, bei allerdings immer noch leicht erniedrigter Prävalenz in den neuen Bundesländern (Krämer et al. 2010).

1.1.7 Atopisches Ekzem

Das atopische Ekzem ist eine häufige, chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch typische Verteilung, wellenförmigen Verlauf, Hauttrockenheit und starken Juckreiz charakterisiert ist und überwiegend bei Atopie auftritt (je nach Definition ist der Begriff „atopisches“ Ekzem ausschließlich für Formen mit IgE-Sensibilisierung reserviert).

Die Manifestation erfolgt zumeist im schon im Kindesalter. Mit einer Prävalenz von 10-20% ist das atopische Ekzem die häufigste Hauterkrankung in dieser Altersgruppe; jedoch kann die Krankheit in jedem Alter auftreten (Schäfer und Ring, 1997).

Der stärkste prädisponierende Faktor ist (wie schon beim Asthma) die Atopie.

Die Ätiopathogenese des atopischen Ekzems ist jedoch nicht vollständig bekannt. Es handelt sich um ein komplexes multifaktorielles Geschehen aus genetisch bedingten Faktoren, z.B. Hautbarrierestörung durch Filaggrin-Gen-Mutation (Weidinger et al. 2007), veränderter Zusammensetzung der Barriere-Lipide (Sator et al. 2003), gestörter T-Zell-Regulation mit gesteigerter TH2-Reaktion, erhöhter IgE-Produktion, und zahlreichen äußeren Einflussfaktoren, z.B. Allergenexposition, Stress, Hormone und physikalischen Irritationsfaktoren.

Die klinische Diagnose des atopischen Ekzems bereitet in der Regel keine großen Schwierigkeiten, ist die Erkrankung doch durch zahlreiche charakteristische Merkmale gekennzeichnet:

Die Hautveränderungen sind meist unscharf begrenzte, infiltrierte und schuppene Erytheme, die ein typisches altersabhängiges Verteilungsmuster mit Befall des Gesichtes und der Extremitätenstreckseiten im Kindesalter sowie der großen Beugen bei Erwachsenen aufweisen. Es besteht ein chronisch-rezidivierender Verlauf mit starkem Juckreiz und generalisierter Hauttrockenheit. In der überwiegenden Zahl der Fälle finden sich ein erhöhter IgE-Spiegel und positive Atopieanamnese. Die Diagnosestellung erfolgt also überwiegend durch das klinische Bild und ist damit zu einem nicht unerheblichen Teil untersucherabhängig. Zu mehr „Objektivität“ verhalfen die 1980 von Hanifin und Rajka aufgestellten Kriterien (Tabelle 4, S. 40, Material und Methoden) zur Diagnose des atopischen Ekzems (Hanifin und Rajka 1980).

Allerdings muss auch an dieser Stelle darauf aufmerksam gemacht werden, dass bis heute keine allgemeingültige und vor allem allgemein akzeptierte Definition des atopischen Ekzems besteht, was die Komplexität und Heterogenität der Erkrankung unterstreicht. Analog der Einteilung beim Asthma bronchiale kann eine Differenzierung zwischen einer extrinsischen Form mit Nachweis einer Sensibilisierung und einer intrinsischen Form ohne entsprechenden Nachweis einer Atopie vorgenommen werden. Die Angaben über die Häufigkeit des intrinsischen atopischen Ekzems variieren je nach Quelle zwischen 5 und 40% (Novak und Bieber 2003, Flohr et al. 2004).

Nach einer aktuellen Empfehlung der World Allergy Organization (WAO) soll der Begriff „atopisches Ekzem“ ausschließlich für Erscheinungsformen mit IgE-Nachweis gelten (Ring et al. 2005). Das Krankheitsbild „atopisches Ekzem“ an sich soll fortan nur noch „Ekzem“ genannt werden. Die bisher mit dem Begriff „Ekzeme“ gekennzeichneten, differentialdiagnostisch wichtigen Erkrankungen, wie z.B. das Kontaktekzem oder seborrhoische Ekzem, werden unter dem Überbegriff „Dermatitis“ subsummiert.

Die Diagnostik des atopischen Ekzems muss demnach auch labormedizinische Untersuchungen zur IgE-Bestimmung beinhalten. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten kann neben einer spezifischen Sensibilisierung (gegen Aeroallergene, im Kleinkindalter vermehrt Nahrungsmittelallergene) auch ein erhöhter Gesamt-IgE-

Spiegel nachgewiesen werden. Dieser kann z.T. sehr ausgeprägt sein und Werte über 1000 IU/ml erreichen. Die Erhöhung des Gesamt-IgE ist jedoch nicht spezifisch für das atopische Ekzem, und so können erhöhte Spiegel im Rahmen einiger Haut- und Allgemeinerkrankungen beobachtet werden, wie z.B. bei Parasitosen, lymphoproliferativen Erkrankungen, Skabies oder dem seltenen Hyper-IgE-Syndrom (Buckley et al. 1972). Üblicherweise erfolgt der Nachweis von IgE heutzutage mittels Fluoreszenz- oder Chemilumineszenz-Enzym-Immunoassays; jedoch wird im klinischen Jargon noch häufig die historische Bezeichnung Radioallergosorbent-Test (RAST) verwendet.

1.2 Männliche Infertilität

1.2.1 Definition von Infertilität

Infertilität liegt vor, wenn es innerhalb eines Jahres trotz regelmäßigem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr bei einem Paar im reproduktionsfähigen Alter nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft kommt (Rowe et al. 2000).

Von der primären Infertilität kann die sekundäre Infertilität abgegrenzt werden, bei der bereits mindestens einmal der Eintritt einer Schwangerschaft erreicht wurde.

1.2.2 Ursachen für männliche Infertilität

Die Ursachen für Fertilitätsstörungen finden sich zu etwa gleichen Teilen bei Mann und Frau. In ca. 20% liegen bei beiden Partnern gleichzeitig Fertilitätsstörungen vor. Beim Mann wird die Fertilität durch seine Sexualfunktionen und Spermaqualität wesentlich bestimmt, die wiederum von anatomischen und endokrinologischen Faktoren, aber auch psychogenen Einflussgrößen abhängig sind. Relevant für eine Einschränkung der Zeugungsfähigkeit sind demnach sämtliche Faktoren, die die Samenqualität beeinflussen können. Diese Einflussfaktoren sind entsprechend vielfältig und können sowohl die Hoden selbst, als auch übergeordnete hormonelle Steuerungscentren oder die ableitenden Samenwege betreffen. Nur selten kann ein monokausales Geschehen identifiziert werden. Die häufigsten in der andrologischen Sprechstunde diagnostizierten Ursachen für männliche Infertilität sind in **Tab.2**

aufgelistet. In etwa 30% der Fälle ist von einer idiopathischen Infertilität auszugehen, d.h. die Ursache für die eingeschränkte Zeugungsfähigkeit bleibt unbekannt.

Tab.2 Die häufigsten Diagnosen bei Infertilität (Tüttelmann und Nieschlag 2009)

Diagnosen	12945 Patienten der andrologischen Sprechstunde (=100%)
Maldescensus testis	8,4%
Varikozele	14,8%
Infektionen der ableitenden Samenwege	9,3%
Immunologische Infertilität	3,9%
Hodentumore	1,2%
Hypogonadismus (insgesamt)	10,1%
Klinefelter-Syndrom	2,6%
Kallmann-Syndrom	0,3%
CBAVD (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens)	0,5%
Allgemeine Erkrankungen	2,2%
Andere	19,6%
Idiopathische Infertilität	30,0%

Maldescensus testis

Während der Embryonalzeit wandert der Hoden von der Gonadenanlage im Nierenbereich entlang dem unteren Keimdrüsenband (Gubernaculum testis) durch den Leistenkanal in den Hodensack. Befindet sich der Hoden zum Zeitpunkt der Geburt nicht im Hodensack, liegt ein Hodenhochstand oder Maldescensus testis vor. Dieser kann sowohl ein- als auch beidseitig auftreten und betrifft etwa 2-3% der Neugeborenen. Postnatal kann es, meist innerhalb der ersten 6 Monate, noch zu einem spontanen Deszensus der Hoden ins Skrotum kommen.

Die Pathogenese des Maldescensus testis ist noch nicht vollständig geklärt. Häufig findet sich eine Dysfunktion der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse. Intrauterin kommt es zu einem funktionellen hypogonadotropen Hypogonadismus mit nachfolgender Störung der Androgen-abhängigen Ausbildung des Gubernaculum testis und des Inguino-skrotalen Hodendeszensus (Virtanen und Toppari 2008). Auch anatomische Fehlbildungen spielen eine Rolle in der Ätiopathogenese.

Ca. 8-10% der Patienten mit Fertilitätsstörungen weisen einen Hodenhochstand in der Anamnese auf. Bei Patienten mit Azoospermie ist der prozentuale Anteil doppelt so hoch.

Die Lageanomalie des Hodens kann bereits primär mit einer Schädigung des Keimepithels und nachfolgender Fertilitätseinschränkung assoziiert sein, unabhängig davon, ob und wann der Hodenhochstand einer Therapie zugeführt wird (Lee 2005). Das Risiko für maligne Hodentumoren ist bei Männern mit Maldescensus testis deutlich erhöht. Auch durch eine frühzeitige Lagekorrektur lässt sich das Malignomrisiko lediglich reduzieren, aber nicht eliminieren (Pettersen et al. 2007). Zudem weist auch ein normal deszendierter Hoden der kontralateralen Seite eine im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöhte Entartungsrate auf (Martin 1982).

Varikozele

Eine Varikozele ist die varizenartige Erweiterung des Plexus pampiniformis. Dieser wird aus der V. testicularis gebildet, die auf der rechten Seite in die untere Hohlvene und links in nahezu rechtem Winkel in die V. renalis einmündet. Diese hämodynamisch ungünstigeren Abflussverhältnisse werden als Ursache für das überwiegend linksseitige Auftreten einer Varikozele angesehen (Gall et al. 1987).

Anhand des Palpationsbefundes werden klassischerweise 3 klinische Schweregrade der Varikozele unterschieden (Rowe et al. 2000):

Grad I: nur im Valsalva-Manöver tastbare Erweiterung des Plexus pampiniformis

Grad II: palpable Erweiterung des Plexus pampiniformis in Ruhe

Grad III: sichtbare Erweiterung des Plexus pampiniformis in Ruhe

Darüber hinaus kann dopplersonographisch noch eine subklinische Varikozele definiert werden, bei der im Valsalva-Manöver zwar keine Erweiterung des Plexus tastbar ist, aber ein Reflux nachgewiesen werden kann.

Die Varikozele stellt den häufigsten Befund bei Patienten mit Fertilitätsstörungen dar. In diesem Patientenkollektiv wird ihre Prävalenz zwischen 15 und 25% angegeben, vereinzelt sogar bis 40%. Allerdings kommt die Varikozele mit 10 bis 20% auch in der allgemeinen männlichen Bevölkerung vor (Nöske und Weidner 1999). Bis heute ist es nicht bewiesen, ob die Varikozele tatsächlich zu einer Einschränkung der Fertilität führt, beziehungsweise welche Mechanismen einer Schädigung zugrunde liegen. Diskutiert werden eine Erhöhung der Skrotaltemperatur sowie eine Perfusionsminderung aufgrund des erhöhten venösen Drucks (Gazvani et al. 2000,

Sweeney et al. 1995). Kontroversen bestehen auch hinsichtlich der Frage, ob die Behandlung der Varikozele überhaupt zu einer verbesserten Schwangerschaftsrate führt. Evers und Kollegen konnten in einer Studienanalyse (Cochrane Database Review) von 2008 keine erhöhten Schwangerschaftszahlen nach Therapie (mittels Embolisation oder Operation) feststellen (Evers et al. 2008). Bei ausgeprägten Varikozelen II. und III. Grades, die mit einem reduzierten Hodenvolumen auf der betroffenen Seite und eingeschränkter Ejakulatqualität einhergehen, kann nach Empfehlungen von Marmar et al. (2007) allerdings ein Therapieversuch mittels operativer Ligatur oder angiographischer Sklerosierung versucht werden, da sich insbesondere für diese Gruppe Hinweise für eine Verbesserung der Fertilität fanden.

Infektionen

Die Bedeutung von Infektionen des männlichen Urogenitaltraktes als mögliche Ursache für Fertilitätsstörungen wird ebenfalls kontrovers diskutiert. Infektionen und Samenwegsentzündungen finden sich bei bis zu 15% der Patienten. Entzündliche Veränderungen können die Harnwege, Samenwege, akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Nebenhoden sowie die Hoden selbst betreffen. Neben der direkten Schädigung des Keimepithels können auch postinflammatorische Gewebeeränderungen mit nachfolgender Obstruktion, z.B. im Nebenhodenbereich, zu einer Einschränkung der Fertilität führen (Comhaire et al. 1999, Purvis und Christiansen 1993). Meist handelt es sich um ascendierende Infektionen, die durch vermehrte Leukozytenzahl und erhöhte Entzündungsmediatoren (Granulozytenelastase) im Ejakulat auffallen. Akute Infektionen, wie z.B. Epididymitis, Prostatitis oder Urethritis zeigen meist eine typische Symptomatik und treten in andrologischen Sprechstunden nur selten auf. Diagnostische Probleme bereiten chronische, überwiegend asymptomatisch verlaufende Infektionen, die nur selten mit einer typischen Erhöhung der Entzündungsparameter im Ejakulat einhergehen (Barratt et al. 1990).

Immunologisch bedingte Infertilität

Autoantikörper gegen Spermatozoen können über unterschiedliche Funktionseinschränkungen der Spermien zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führen. Die Bildung von Autoantikörpern wird normalerweise durch eine funktionierende Blut-Hoden-Schranke unterbunden. Durch die Tight Junctions

zwischen den Sertoli-Zellen der Tubuli seminiferi wird ein direkter Kontakt der immunogenen, haploiden Keimbahnzellen mit immunkompetenten Zellen verhindert. Störungen der Blut-Hoden-Schranke, z.B. durch Hodentrauma, Operationen (hier ist insbesondere die Vasektomie zu nennen) oder auch Infektionen können die Bildung von Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA) induzieren (Heidenreich et al. 1994, Gubin et al. 1998). Spermatozoen-Autoantikörper im Ejakulat gehören überwiegend den Immunglobulinklassen A und G an, wobei hauptsächlich IgA-Antikörper klinisch relevant sind (Marshburn und Kutteh 1994). Bisher wurden verschiedene Funktionseinschränkungen der Spermatozoen durch ASA beschrieben; z.B. zeigen Antikörper-beladene Spermatozoen eine reduzierte Motilität, können Zervikalsekret nicht penetrieren und weisen eine gestörte Akrosomreaktion und Zona-pellucida-Bindung auf (Kremer und Jager 1992, Francavilla et al. 1997, Shibahara et al. 2003). Agglutinationen von motilen Spermien im Nativpräparat können schon ein erster Hinweis auf das Vorliegen von ASA sein. Der Nachweis von ASA im Ejakulat erfolgt gemäß einer Empfehlung der WHO mittels direktem MAR (mixed antiglobulin reaction)-Test oder Immunobead-Test (WHO 1999). Die Anwesenheit von Spermien-Antikörpern im Serum hat in Bezug auf die Fertilität keine Bedeutung (Kohl et al. 1992, Andreou et al. 1995).

Allgemeine fertilitätsmindernde Einflussfaktoren

Eine Beeinträchtigung der Spermatogenese kann auch im Rahmen von Allgemeinerkrankungen auftreten. Passager ist dieser Effekt insbesondere nach fieberhaften Infekten zu beobachten. Iatrogen kommt es durch Chemotherapien und ionisierende Strahlung zu einer testikulären Schädigung. Nikotin, Rauschgifte (z.B. Cannabis), exzessiver Alkoholkonsum sowie ausgeprägtes Über- und Untergewicht führen ebenfalls zu einer Abnahme der Ejakulatqualität (Künzle et al. 2003, Richthoff et al. 2008). Auch Stress kann sich negativ auf die Fertilität auswirken (Hjollund et al. 2004).

1.2.3 Häufigkeit der Infertilität

Einem aktuellen Positionspapier der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE 2008) zufolge nehmen Fertilitätsprobleme in den Industriestaaten beständig zu. Als eine Ursache wird die Verschiebung der

Familienplanung in spätere Lebensabschnitte und die damit verbundene niedrigere Konzeptionsfähigkeit infolge der Alterungsprozesse im Ovar genannt. Dieser Effekt ist insbesondere bei Paaren mit höherem sozio-ökonomischen Status zu beobachten. Daneben werden Übergewicht und urogenitale Infektionen als ursächlich für die zunehmende Fruchtbarkeitsproblematik angeführt.

Bei 85% der Paare mit Kinderwunsch kommt es innerhalb von 12 Monaten zum Eintritt einer Schwangerschaft. Ungewollte Kinderlosigkeit im Sinne der Definition von Infertilität betrifft in Deutschland ca. 15% der Paare (Juul et al. 1999). Da die Ursache in der Hälfte der Fälle bei der Frau zu finden ist, sind etwa 7% der Männer von Infertilität betroffen.

1.2.4 Andrologische Diagnostik

Anamnese

Zunächst steht die Anamnese des Paares im Vordergrund. Die Dauer des aktiven Kinderwunsches bestimmt, ob definitionsgemäß eine Infertilität vorliegt. Durch die Frage nach früheren Schwangerschaften, Aborten oder bereits vorhandenen Kindern lassen sich primäre und sekundäre Sterilität differenzieren. Im Falle einer sekundären Infertilität beim Mann können somit angeborene Fertilitätsstörungen, wie z.B. eine CBAVD (kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens) oder eine Y-chromosomale Mikrodeletion im AZF-Bereich (Azoospermie-Faktor) ausgeschlossen werden. Klinisch relevant ist in diesem Zusammenhang auch der Fertilitätsstatus von direkten Verwandten wie Eltern und Geschwistern. Durch Stammbaumanalysen lassen sich so Erberkrankungen leichter erkennen.

Im Rahmen der Sexualanamnese wird das Kohabitationsverhalten (Koitusfrequenz, Konzeptionsoptimum) besprochen und nach Erektions- und Orgasmusstörungen gefragt.

Die spezielle andrologische Anamnese umfasst Fragen nach Lageanomalien der Hoden, Operationen und Traumata im Genitalbereich sowie Infektionen des Urogenitaltraktes.

Obligatorisch ist die Erfassung von Allgemeinerkrankungen, insbesondere mit bekanntem Einfluss auf die Hodenfunktion, wie z.B. Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypertonus, Sarkoidose, COPD

(chronic obstructive pulmonary disease) und maligne Erkrankungen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang die genaue Erhebung der Medikamentenanamnese.

Zusätzlich müssen exogene Noxen wie Hitze, Strahlenexposition, Nikotin- und Alkoholabusus eruiert werden.

Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung beinhaltet sowohl die Beurteilung des Allgemeinzustands als auch die spezielle Untersuchung der Genitalorgane.

Zu Beginn der körperlichen Untersuchung steht die inspektorische Beurteilung des Habitus. Hierbei ist insbesondere auf Zeichen eines Hypogonadismus zu achten, wie z.B. eunuchoidaler Hochwuchs, Gynäkomastie, femininer Fettverteilungstyp oder fehlendes maskulines Behaarungsmuster.

Im Rahmen der andrologischen körperlichen Untersuchung liegt der Fokus auf dem Genitalstatus. Dieser beginnt mit der Inspektion von Penis, Vorhaut und Urethralöffnung. Durch Palpation des Skrotalinhaltes werden zunächst Lageanomalien und pathologische Resistenzen von Hoden und Nebenhoden ausgeschlossen. Der normale Hoden ist von prall-elastischer Konsistenz mit glatter Oberfläche. Resistenzen oder Unebenheiten beim Tastbefund können auf einen Hodentumor hinweisen und müssen sonographisch weiter abgeklärt werden. Anschließend erfolgt die Bestimmung des Hodenvolumens, z.B. mittels Orchidometer nach Prader. Bei Mitteleuropäern gilt eine Hodengröße von 15 ml oder größer als normal. Das durchschnittliche Hodenvolumen beträgt ca. 18 ml pro Hoden. Zwischen der Summe der Hodenvolumina und der Spermienzahl im Ejakulat besteht eine direkte Korrelation (WHO 1987).

Bei der Palpation des Nebenhodens ist auf Schwellungen und Druckschmerzhaftigkeit zu achten, die Zeichen einer Entzündung sein können. Kranial des Nebenhodens ist der Samenleiter als derbe, strangförmige Struktur zu tasten. Ein beidseitiges Fehlen des Ductus deferens lenkt den Verdacht auf eine kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD), insbesondere bei Vorliegen der Befundkonstellation Azoospermie und normale Hodengröße bei normwertigem FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Zum Ausschluss einer Varikozele wird der Plexus pampiniformis palpirt. Die Diagnostik wird durch eine dopplersonographische Bestimmung des venösen

Refluxes über der V. testicularis ergänzt. Abschließend erfolgt die rektale Untersuchung der Prostata.

Ejakulatdiagnostik

Das wichtigste Instrument zur Beurteilung der männlichen Fertilität ist die Ejakulatuntersuchung. Die Ejakulatqualität unterliegt physiologisch bedingten Schwankungen und ist zusätzlich von den Gewinnungsbedingungen abhängig (Pound et al. 2002). Um weitere Abweichungen durch unterschiedliche Labormethoden und Analyse Kriterien zu minimieren, hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Richtlinien zur standardisierten Erstellung und Beurteilung von Spermogrammen formuliert (WHO 1999). Die Grenzwerte zur Beurteilung von Spermogrammen wurden jüngst modifiziert (WHO 2010). Die Datenerhebung dieser Arbeit fußt jedoch auf den Richtlinien und Grenzwerten von 1999.

Nach einer empfohlenen sexuellen Karenzzeit von 2-7 Tagen erfolgt die Gewinnung der Ejakulatprobe durch Masturbation, idealerweise in der Klinik oder Praxis, um transportbedingte Artefakte zu vermeiden. Die gemäß der WHO im Rahmen des Basis-Spermogramms zu bestimmenden Variablen sind mit den entsprechenden Normwerten in **Tab.3** aufgeführt.

Tab.3 Ejakulatparameter nach WHO 1999

Parameter	Referenzwert	Terminologie Referenzwertabweichung
Ejakulatvolumen	≥ 2,0 ml	Hyposemie: < 2,0 ml Aspermie: kein Ejakulat
pH-Wert	7,2-8,0	-
Verflüssigungszeit	< 60 min	Viskosipathie
Spermienkonzentration	≥ 20 Mio/ml	Oligozoospermie
Spermiengesamtzahl	≥ 40 Mio	Oligozoospermie Azoospermie: keine Spermien im Ejakulat nach Zentrifugation
Motilität	≥ 25% WHO a (schnelle Progressivmotilität) oder ≥ 50% WHO a + b (Progressivmotilität)	Asthenozoospermie
Morphologie	≥ 15% normal geformte Spermien	Teratozoospermie
Vitalität	≥ 75%	Nekrozoospermie: keine vitalen Spermien
Leukozyten	< 1 Mio/ml	Leukozytospemie

Physikalische Ejakulatvariablen (Volumen, Viskosität, pH-Wert)

Das Ejakulat besteht zum größten Teil aus Sekreten der Bläschendrüsen und (in geringerem Maße) der Prostata. Die aus dem Nebenhoden stammenden Anteile des Ejakulats, die die Spermatozoen enthalten, machen weniger als 10% des Ejakulates aus und sind damit für das Gesamtvolumen nicht maßgeblich. Das normale Ejakulat sollte ein Volumen zwischen 2 und 6 ml aufweisen. Es hat einen typischen, leicht stechenden, an Kastanienblüten erinnernden Geruch und erscheint milchig-trübe mit

gelartiger Konsistenz. Binnen 60 Minuten verflüssigt es sich unter dem Einfluss des Prostatasekretes. Eine ungenügende Liquifizierung, genannt Viskosopathie, deutet auf eine veränderte Zusammensetzung des Ejakulates hin und kann Ursache einer Fertilitätsstörung sein. Die erhöhte Viskosität ist mit einer reduzierten Spermienmotilität assoziiert (Elzanaty et al. 2004).

Im Rahmen der physikalischen Untersuchungen des Ejakulates wird auch eine pH-Wert-Bestimmung durchgeführt. Das normale Sperma ist leicht alkalisch mit pH-Werten zwischen 7,2 und 8,0. Eine erhöhte Azidität zeigt ein Überwiegen des sauren Prostatasekretes an und weist in Kombination mit reduziertem Ejakulatvolumen und Azoospermie auf eine Fehlanlage oder Obstruktion der Samenwege hin. Ein pH-Wert über 8 findet sich z.B. bei Infektionen.

Mikroskopische Spermatozoenvariablen (Spermienzahl, -motilität, -morphologie)

Spermienzahl, Spermienmotilität und Spermienmorphologie sind entscheidende Variablen zur Beurteilung der männlichen Fertilität. Für diese Variablen existieren von der WHO definierte Normwerte. Allerdings bedeuten Werte unterhalb dieser Grenzen nicht automatisch, dass eine Infertilität besteht. Definitiv aufgehoben ist die Fertilität im Falle einer Azoospermie. Für die übrigen Messwerte außerhalb des Referenzbereiches (z.B. Oligozoospermie, Astheno- oder Teratozoospermie) können lediglich Aussagen über eine je nach Ausprägungsgrad entsprechend reduzierte Wahrscheinlichkeit der Fertilisierung getroffen werden. Umgekehrt können auch bei normalen Basisvariablen des Spermioграмms erhebliche Einschränkungen der Fertilität vorliegen, da Funktionsstörungen der Spermien mit dem Routinespermioграмm nach WHO nicht erfasst werden.

Die Spermienkonzentration spiegelt, vorausgesetzt die Samenwege sind normal durchgängig, die testikuläre Fähigkeit zur Spermienproduktion wider und hängt somit auch vom Hodenvolumen ab. Zusätzlich korreliert sie mit der sexuellen Karenzzeit.

Für die Motilität der Spermien besteht eine inverse Korrelation zur sexuellen Abstinenzzeit, bedingt durch Alterungsprozesse der Spermien im Nebenhoden. Infektionen der Samenwege können die Spermienmotilität negativ beeinflussen (Diemer et al. 2003), ebenso wie das Vorliegen von Autoantikörpern gegen Spermatozoen, als deren Folge Spermienagglutinationen im Nativejakulat

beobachtet werden können (Munuce et al. 2000). Bei einer Nekrozoospermie sind alle Spermien avital und somit immotil. In einem normalen Ejakulat sollte die Vitalität mindestens 75% betragen.

Die Morphologie der Spermien wird an einem gefärbten Ausstrichpräparat beurteilt. Entsprechende Empfehlungen zur Färbemethode werden von der WHO vorgegeben (z.B. Shorr). Mindestens 15% der Spermatozoen sollten normal geformt sein. Die WHO hat strikte Kriterien zur Beurteilung der Spermienmorphologie erlassen (WHO 1999). Die Defekte können den Spermienkopf, das Mittelstück oder den Schwanz betreffen. Die Morphologie ist ein bedeutender Faktor für die Zeugungsfähigkeit, da die Penetration des Zervixschleims für abnorm geformte Spermatozoen erheblich eingeschränkt ist (Katz et al. 1990). Auch die Bindung an die Zona pellucida setzt eine intakte Morphologie voraus (Garrett et al. 1997). So finden sich z.B. bei isolierter Einschränkung der Spermatozoenmorphologie auch bei bestimmten Methoden der assistierten Reproduktion (intrauterine Insemination, in-vitro-Fertilisation) deutlich schlechtere Fertilisierungsraten (Lundin et al. 1997, Spiessens et al. 2003).

Im mikroskopischen Präparat lassen sich neben den Spermatozoen auch Rundzellen, wie z.B. Leukozyten, erkennen. Neutrophile Granulozyten können durch die Peroxidasefärbung nachgewiesen werden und finden sich häufig in niedriger Konzentration auch in Ejakulaten von Männern ohne Einschränkung der Fertilität. Eine Leukozytospermie kann auf eine Infektion der ableitenden Samenwege hinweisen und sollte durch eine mikrobiologische Untersuchung des Ejakulates weiter abgeklärt werden. Inflammatorische Prozesse im Bereich der Samenwege zeigen sich auch durch erhöhte Werte der Granulozytenelastase im Seminalplasma (Reinhardt et al. 1997).

Endokrinologische Diagnostik

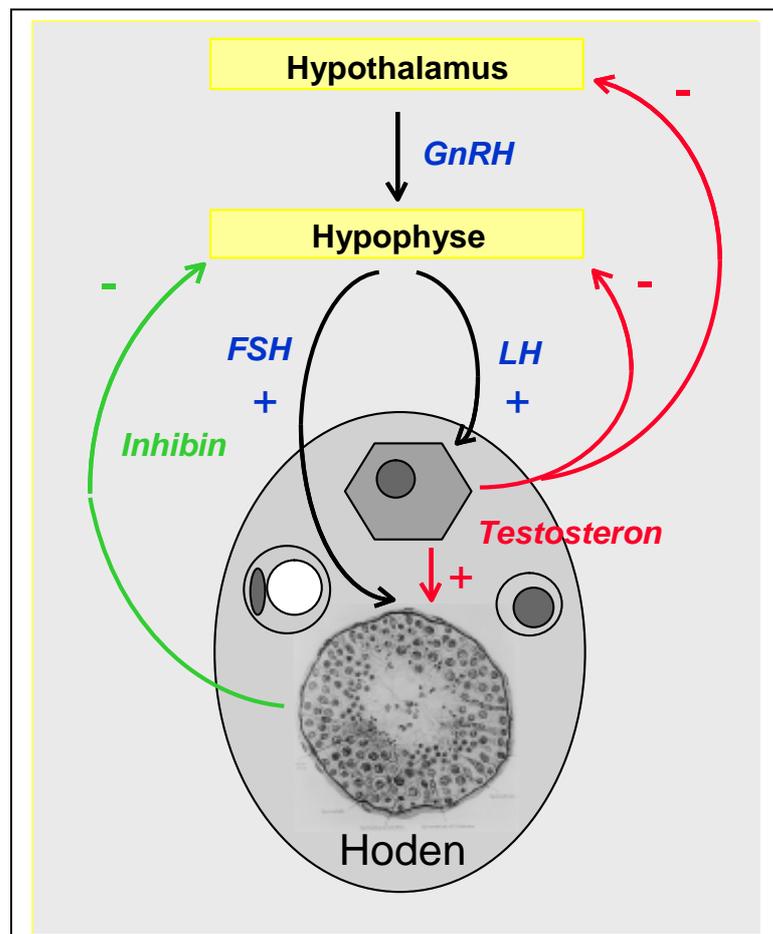
Neben der Produktion von Spermien (exkretorische Hodenfunktion) besitzt der Hoden mit der Bildung von Testosteron auch eine inkretorische Funktion. Testosteron wird von den interstitiellen Leydig-Zellen des Hodens gebildet und direkt an den Blutkreislauf abgegeben. Im Blut wird Testosteron überwiegend an das in der Leber produzierte sexualhormonbindende Globulin (SHBG) und Albumin gebunden. Nur etwa 2% des Testosterons liegen im Blut ungebunden als freies, biologisch aktives Testosteron vor. Gesamttestosteron und freies Testosteron weisen eine gute

Korrelation auf, so dass für die Routinediagnostik die Bestimmung des Gesamttestosteronspiegels ausreichend ist.

Gesteuert wird die Produktion von Testosteron durch die hypophysäre Sekretion von luteinisierendem Hormon (LH), die wiederum durch den Hypothalamus mittels Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) reguliert wird.

Neben der inkretorischen unterliegt auch die exkretorische Hodenfunktion der endokrinologischen Steuerung durch das Hypothalamus-Hypophysensystem. Bei funktionierender Spermatogenese wird die hypophysäre Ausschüttung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) über einen negativen Rückkopplungsmechanismus gehemmt. Die Interaktion der einzelnen Hormone ist in der **Abb.1** dargestellt.

Abb.1 Schematische Darstellung des Hypothalamus-Hypophysen-Hoden-Regelkreises (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. H.-C. Schuppe, Justus-Liebig-Universität, Gießen)



Ein erniedrigter Testosteronspiegel im Serum zeigt einen Hypogonadismus an. Zu beachten ist hierbei der zirkadiane Rhythmus der Testosteronabgabe mit etwa 20% höheren Werten in den Morgenstunden. Bei einem primären Hypogonadismus liegt die Ursache im Bereich der Hoden, was im Rahmen der Gegenregulation zu erhöhten LH-Spiegeln führt. Analog dazu finden sich erhöhte FSH-Werte bei einem primären Hodenschaden mit gestörter Spermatogenese. Erniedrigte Gonadotropinspiegel hingegen finden sich beim sog. hypogonadotropen Hypogonadismus (sekundärer Hypogonadismus), dem entweder eine Störung auf Hypophysenebene oder im Bereich des Hypothalamus zugrunde liegt (Köhn 2004). Von Bedeutung ist in diesem Zusammenhang auch die Bestimmung des im Hypophysenvorderlappen produzierten Hormons Prolaktin. Eine Hyperprolaktinämie, z.B. durch prolaktinproduzierende Hypophysenadenome, kann durch die Beeinträchtigung der pulsatilen Gonadotropinfreisetzung zu einem sekundären Hypogonadismus mit erniedrigten Testosteronspiegeln und eingeschränkter Spermaqualität führen (De Rosa et al. 2003).

1.3 Atopie und männliche Infertilität

Auf der Basis von experimentellen, klinischen und epidemiologischen Untersuchungen finden sich Hinweise, die auf einen möglichen Zusammenhang zwischen atopischen Erkrankungen und Störungen der männlichen Fertilität schließen lassen. So wurden bei Patienten mit Fertilitätsstörungen klassische Merkmale einer allergischen entzündlichen Reaktion gefunden, wie z.B. ein erhöhter IgE-Spiegel im Serum (und Seminalplasma) oder eine vermehrte Zahl von Mastzellen (in Ejakulat und Hoden):

Bekannt ist, dass die IgE-Spiegel im Serum und im Seminalplasma miteinander korrelieren, wobei die Konzentrationen im Seminalplasma deutlich geringer sind (Lizana et al. 1981, Ekladios et al. 1988). Erhöhte IgE-Spiegel im Seminalplasma konnten bei einer Untersuchung von 84 Männern mit unerfülltem Kinderwunsch in Ejakulaten mit Agglutinationen der Spermatozoen nachgewiesen werden (Lizana et al. 1981). Mathur und Kollegen fanden im Seminalplasma von insgesamt 60 infertilen Männern ebenfalls erhöhte IgE-Konzentrationen im Vergleich zu Ejakulaten (n= 25) von fertilen Männern (Mathur et al. 1981). Signifikant erhöhte IgE-Spiegel im Serum

und/oder positive Reaktionen in der Pricktestung fanden sich auch bei infertilen Paaren im Vergleich zu Paaren, die kürzlich ein Kind bekommen haben (Harrison und Unwin 1989).

Effektorzellen der IgE-Antikörper, z.B. im Rahmen einer allergischen Typ-I-Reaktion sind Mastzellen. Mastzellen sind physiologischerseits in Hoden und Nebenhoden vorhanden (Nistal et al. 1984). Bei infertilen Patienten konnte eine deutliche Zunahme an Mastzellen im Hodengewebe beobachtet werden (Behrendt et al. 1981, Maseki et al. 1981, Nagai et al. 1992, Yamanaka et al. 2000, Meinecke et al. 2000). Im Ejakulat ist die Anwesenheit von Mastzellen mit einer signifikanten Reduktion der Spermatozoenmotilität assoziiert, wie eine Untersuchung an 400 Männern zeigen konnte (Cincik und Sezen 2003). Weidinger und Kollegen gelang es in vitro nachzuweisen, dass der Mastzellmediator Tryptase zu einer Reduktion der Gesamtmotilität der Spermatozoen führt (Weidinger et al. 2005). Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse wird dadurch unterstrichen, dass nach Gabe von Mastzellstabilisatoren in unterschiedlichen, aber nicht ausreichend kontrollierten Studien ein positiver Effekt auf die Spermaqualität beobachtet werden konnte. So führte die 3-monatige Einnahme von Ketotifen, einem für die Behandlung von allergischer Rhinitis, Asthma und allergischen Hauterkrankungen zugelassenem Antiallergikum, zu einer signifikanten Verbesserung der Spermatozoenmotilität und –konzentration bei Patienten mit Oligoasthenozoospermie (Schill et al. 1986). Weitere Arbeitsgruppen konnten die signifikant positiven Effekte auf Motilität und Gesamtzahl nach Gabe von unterschiedlichen Mastzellblockern (Rizaben, Tranilast) bestätigen (Yamamoto et al. 1995, Hibi et al. 2002). IgE im Seminalplasma könnte also direkt oder indirekt über Degranulation von Mastzellen zu einer Beeinträchtigung der Spermatozoen führen.

Auf verschiedenen, an der allergischen Entzündungsreaktion beteiligten Zellen konnten Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden, auch auf Mastzellen (Narita et al. 2007). Einen Zusammenhang zwischen Geschlechtshormonen und atopischen Erkrankungen fand sich in den Untersuchungen von Ebata und Kollegen, die bei Patienten mit atopischem Ekzem gehäuft einen Hypogonadismus beobachteten (Ebata et al. 1996).

1.4 Fragestellungen der Doktorarbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, erstmals an einem großen Patientenkollektiv mögliche Zusammenhänge zwischen Atopie und Störungen der männlichen Fertilität zu untersuchen. Dazu wurden 908 Männer, die sich wegen unerfülltem Kinderwunsch in der andrologischen Sprechstunde vorstellten, zusätzlich auf atopische Erkrankungen untersucht. Neben der kompletten andrologischen Diagnostik (andrologische Anamnese, andrologisch-körperliche Untersuchung, Spermogramm, endokrinologische Diagnostik mit Bestimmung von Testosteron, Östradiol, LH, FSH sowie Prolaktin) erfolgte eine spezifische Anamnese bezüglich atopischer Erkrankungen, eine klinisch-dermatologische Untersuchung und die Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum. Zusätzlich wurde Blutserum auf das Vorliegen von spezifischen IgE-Antikörpern gegen häufige Inhalationsallergene getestet.

Die vorliegende Arbeit soll insbesondere zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Sind Atopiker in der Gruppe der Männer mit Fertilitätsproblemen überrepräsentiert ?
2. Haben atopische Erkrankungen bzw. erhöhte IgE-Spiegel Einfluss auf Spermogrammvariablen ?
3. Bestehen Unterschiede im Hormonstatus von Kinderwunschpatienten mit atopischen Erkrankungen bzw. atopischer Diathese gegenüber Patienten ohne Atopie-Merkmalen ?
4. Finden sich in den klinisch-andrologischen Befunden (Hodengröße, Hodenvolumen) Unterschiede zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern ?
5. Treten bestimmte, andrologisch relevante Erkrankungen (z.B. Hodenhochstand) bei Patienten mit Atopie gehäuft auf ?

2. Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Geräte

Mikroskop: Nikon Type 104, Nikon, Japan

Vortexer: Reax 2000, Heidolph, Schwabach

Zentrifuge: Hettich Universal 32, Carl Zeiss, Göttingen

Zählkammer nach Neubauer, Brand, Wertheim

Immulite, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim

Plastikgefäße: Sarstedt, Nümbrecht

Reaktionsgefäße: Eppendorf Safe-Lock 1,5 ml, Eppendorf, Hamburg

Kolbenhub-Pipetten: 5 µl, 10 µl, 20 µl, 200 µl, 500 µl, Eppendorf, Hamburg

Pipettenspitzen: 5 µl, 200 µl, 500 µl, Eppendorf, Hamburg

Direktverdränger-Pipetten: Microman 10-100 µl, Gilson, Limburg

Kolben mit Kapillaren (CP100) für Microman, 100 µl, Gilson, Limburg

Indikatorpapier: Merck, Darmstadt

Objektträger: 76x26 mm, Menzel, Braunschweig

Deckgläschen: 24x26 mm, Menzel, Braunschweig

2.1.2 Reagenzien

Ringer-Lösung: Clintec Salvia, Homburg/Saar

10% NaCl-Lösung: Braun, Melsungen

Eosin: Merck, Darmstadt

Immersionsöl: Zeiss, Jena

Chymotypsin, Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz

Shorr-Färbelösung: Merck, Darmstadt

Hämalaun nach Meyer: Merck, Darmstadt

Benzidine: Sigma, Deisenhofen

Hydrogenperoxid 30%: Sigma, Deisenhofen

Sperm preparation medium: Stefan Gück Zellkulturbedarf, Berlin

2.2 Patienten

Untersucht wurden insgesamt 908 männliche Patienten im Alter von 19-62 Jahren, die sich wegen unerfülltem Kinderwunsch in der andrologischen Sprechstunde vorstellten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Chromosomenanomalien (z.B. Klinefelter-Syndrom), hypogonadotropem Hypogonadismus (z.B. Kallmann-Syndrom), Hodentumoren sowie Patienten, die sich zur Kryospermakonservierung vorstellten.

2.3 Andrologische Diagnostik

2.3.1 Anamnese

Die Anamneseerhebung wurde mittels eines einheitlichen Fragebogens durchgeführt, der vom Patienten ausgefüllt wurde (siehe Anhang 7.1). Im Anschluss wurden in einem persönlichen Gespräch mit dem Patienten sämtliche Punkte des Fragebogens durchgesprochen. Besonderer Schwerpunkt wurde auf folgende Aspekte gelegt:

Alter, Dauer des Kinderwunsches, Anzahl bisheriger Kinder des Paares, Anzahl Kinder aus vorherigen Beziehungen, Aborte, Hodenhochstand, Hodenhochstandtherapie, Mumpsorchitis, Nebenhodenentzündung, genitale Traumen, genitale Operationen, Allgemeinerkrankungen, Medikamente, Nikotinkonsum, Alkoholkonsum.

2.3.2 Körperliche Untersuchung

Bei allen Patienten wurde eine komplette andrologische Untersuchung durchgeführt.

Allgemeinstatus

Inspektorisch wurden Habitus, Behaarungsmuster, Fettverteilung, Brust und äußeres Genitale beurteilt. Bei Brustvergrößerung erfolgte zusätzlich eine Palpation zur Untersuchung der Brustdrüsen.

Genitalstatus

Palpatorisch wurden Hoden und Nebenhoden zur Bestimmung von Lage, Konsistenz und Druckschmerzhaftigkeit untersucht.

Die Volumenbestimmung der Hoden wurde mittels Orchidometer nach Prader durchgeführt und in ml angegeben. Als Normwert gilt ein Hodenvolumen von ≥ 15 ml pro Seite.

Durch Tastprüfung wurde das beidseitige Vorliegen des Samenleiters kontrolliert.

Varikozele

Eine Erweiterung des Plexus pampiniformis wurde durch Palpation nachgewiesen. Anhand des Tastbefundes mit und ohne Valsava-Manöver des Patienten erfolgte die Klassifikation der Varikozele. Zusätzlich wurde der Reflux über der V. testicularis durch eine dopplersonographische Untersuchung mittels 8 MHz-Sonde bestimmt.

Prostata

Die Untersuchung der Prostata erfolgte durch eine rektale Palpation in Linksseitenlage oder Knie-Ellenbogen-Lage.

Sonographie des Skrotalinhalts

Zum Ausschluss eines Hodentumors wurde bei jedem Patienten eine Ultraschalluntersuchung der Hoden mittels 7,5 MHz-Sonde durchgeführt. Außerdem erfolgte eine sonographische Kontrolle der Nebenhoden und des Plexus pampiniformis.

2.3.3 Ejakulatdiagnostik

2.3.3.1 Ejakulatgewinnung und Analyse

Die Patienten wurden gebeten, ihre Ejakulate nach einer sexuellen Karenzzeit von 2-7 Tagen durch Masturbation in der Klinik zu gewinnen. Als Auffangbehälter dienten sterile Plastikgefäße. Im Anschluss erfolgte die Erstellung eines Basisspermiogramms gemäß der Richtlinien der WHO (WHO 1999).

2.3.3.2 Verflüssigung und Viskosität

Die Ejakulate wurden 60 Minuten bei 37 Grad Celsius inkubiert. Normalerweise erfolgt innerhalb dieser Zeit eine vollständige Verflüssigung des Ejakulates. Zur Überprüfung der Viskosität wurde das Ejakulat in eine Pipette aufgesaugt und das Abtropfverhalten beobachtet. Bildet das Ejakulat Fäden von mehr als 2 cm Länge, liegt eine Viskosipathie vor. Zur vollständigen Liquefizierung wurden Ejakulate mit erhöhter Viskosität 15 Minuten lang mit 5 mg Chymotrypsin bei Raumtemperatur inkubiert.

2.3.3.3 Volumen

Zur Volumenbestimmung wurde das Ejakulat nach Verflüssigung in ein skaliertes Zentrifugenröhrchen gefüllt. Als Normalwert gilt ein Ejakulatvolumen $\geq 2,0$ ml.

2.3.3.4 Bestimmung des pH-Wertes

Innerhalb von 1 Stunde nach Ejakulatgewinnung wurde mittels Pipette ein Ejakulattropfen gleichmäßig auf einen Indikatorstreifen aufgetragen. Nach 30 Sekunden erfolgte die Bestimmung des pH-Wertes durch Vergleich mit einem Kalibrationsstreifen. Der normale pH-Wert beträgt 7,2-8,0.

2.3.3.5 Vitalität

Auf einen Objektträger wurde ein Tropfen frisches Ejakulat mit einem Tropfen 0,5%iger Eosin-Lösung vermischt und mit einem Deckglas versehen. Nach 30 Sekunden erfolgte die Vitalitätsbestimmung unter dem Lichtmikroskop bei 400facher Vergrößerung. Da Eosin nur von avitalen Spermien aufgenommen wird, entspricht die Vitalität in Prozent dem Anteil ungefärbter Spermien. Als Normwert gilt eine Vitalität über $\geq 75\%$.

2.3.3.6 Spermienmotilität

Die Beurteilung der Spermienmotilität erfolgte mikroskopisch an verflüssigtem Ejakulat. 10 μ l Nativejakulat wurden in die Mitte eines Objektträgers aufgetragen und mit einem Deckgläschen versehen. Bei 400facher Vergrößerung wurde die Beweglichkeit von 200 im mikroskopischen Blickfeld aufeinanderfolgenden Spermien beurteilt und der entsprechenden Kategorie nach WHO-Richtlinien zugeordnet. Nach WHO gilt folgende Klassifizierung der Spermatozoenbeweglichkeit (WHO 1999):

WHO a	schnelle progressive Beweglichkeit
WHO b	langsame progressive Beweglichkeit
WHO c	nicht progressiv motil
WHO d	immotil

Unter schnell progressiv-beweglich wurden nur Spermien eingeordnet, die eine Vorwärtsbeweglichkeit von mindestens 20 µm pro Sekunde bei 20 Grad Celsius aufwiesen. Dies entspricht in etwa 4-5 Kopflängen pro Sekunde.

Als normwertig gilt eine Motilität von $\geq 25\%$ der Kategorie WHO a oder $\geq 50\%$ WHO a + b.

2.3.3.7 Spermienkonzentration

Zur Immobilisierung der Spermien wurden 20 µl Ejakulat mit 180 µl einer 10%igen NaCl-Lösung in einem Eppendorf-Reaktionsgefäß gut vermischt. 10 µl der entstandenen Suspension wurden in eine Neubauer-Zählkammer eingefüllt und diese in eine feuchte Kammer gegeben, wo die Zellen für ca. 3 Minuten sedimentieren konnten. Im Anschluss wurden bei 400facher Vergrößerung im Phasenkontrastmikroskop die 16 Gruppenquadrate in der Mitte der Neubauerzählkammer ausgezählt. Spermatozoen, die auf den oberen oder linken Begrenzungslinien lagen, wurden mitgezählt. Die auf den unteren oder rechten Linien wurden bei der Zählung nicht berücksichtigt. Als Spermatozoen gewertet wurden nur morphologisch komplette Spermien mit Kopf und Schwanz. Das Ergebnis multipliziert mit dem Faktor 156250 (der sich aus dem Volumen der ausgezählten Felder der Neubauerkammer und der eingesetzten 1:10 Verdünnung errechnet) ergibt die Spermienkonzentration pro ml.

Als Normwert gilt eine Spermienkonzentration von $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$.

Bei fehlendem Nachweis von Spermien wurde das Ejakulat für 15 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert und der Überstand abpipettiert. Anschließend wurde das Pellet in 10 µl resuspendiert und erneut unter dem Phasenkontrastmikroskop bei 400facher Vergrößerung begutachtet. Fanden sich auch hier keine Spermien, wurde die Diagnose Azoospermie gestellt.

2.3.3.8 Spermiengesamtzahl

Die Gesamtzahl der Spermien im Ejakulat wurde aus der Spermienkonzentration multipliziert mit dem Ejakulatvolumen errechnet. Als Normwert gilt eine Spermiengesamtzahl $\geq 40 \times 10^6$

2.3.3.9 Spermienmorphologie

Die Beurteilung der Spermienmorphologie erfolgte mikroskopisch anhand von fixierten und gefärbten Ejakulatausstrichen. Dazu wurden 10 μl Nativejakulat auf einen beschichteten Objektträger aufgetragen und mit einem zweiten Objektträger gleichmäßig dünn ausgestrichen. Die Ausstriche wurden über Nacht durch Lufttrocknung fixiert und anschließend nach der Shorr-Methode (siehe Anhang 7.2) gefärbt (WHO 1999). Bei 1000facher Vergrößerung unter Öl-Immersion wurden 100 Spermien ausgewertet und nach WHO-Kriterien morphologisch klassifiziert (WHO 1999).

Der normale Spermienkopf ist oval, 4-5 μm lang und 2-3 μm breit. Das Akrosom sollte gut abgrenzbar sein und 40-70% der Kopfoberfläche einnehmen. Der Zytoplasmotropfen darf nicht mehr als ein Drittel des Kopfvolumens betragen. Das Mittelstück setzt gerade mit einer Länge von 5-7 μm an. Das Flagellum misst 45-50 μm . Als Grenzwert gilt ein Anteil von mindestens 15% normal geformten Spermatozoen im Ejakulat (WHO 1999).

2.3.3.10 Konzentration von Rundzellen

An einem gefärbten Ausstrichpräparat (siehe Spermienmorphologie) wurde in Blickfeldern mit insgesamt 100 Spermatozoen die Anzahl der Rundzellen (Spermatogenezellen, Leukozyten) in denselben Arealen bestimmt. Die Konzentration der Rundzellen pro ml wurde anschließend durch Multiplikation mit der Spermienkonzentration errechnet:

Rundzellkonzentration R = (Anzahl der Rundzellen pro 100 Spermien x Anzahl der Spermatozoen pro ml) : 100

2.3.3.11 Anzahl Peroxidase-positiver Zellen

Der Nachweis von neutrophilen Granulozyten im Ejakulat erfolgte durch Anfärbung der Zellen mit Hilfe der für diese Zellpopulation typischen hohen Peroxidaseaktivität. Nach Herstellung einer Stammlösung aus 50 ml destilliertem Wasser, 50 ml Ethanol (96%) und 125 mg Benzidin wurde eine Arbeitslösung bestehend aus 5 µl Wasserstoffperoxid (30%) und 4 ml Stammlösung angesetzt. Anschließend wurden 20 µl Ejakulat mit 20 µl Arbeitslösung vermischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von 160 µl Medium (sperm preparation medium) wurden die durch Peroxidase-vermittelte Oxidation von Benzidin braun angefärbten Granulozyten in einer Neubauerkammer bei 400facher Vergrößerung ausgezählt. Entsprechend der Verdünnung von 1:10 wurde die Konzentration der Peroxidase-positiven Zellen pro ml durch Multiplikation mit dem Faktor 156250 errechnet. Als Normwert gilt eine Anzahl $< 1 \times 10^6$ Peroxidase-positiven Zellen pro Milliliter.

2.3.3.12 Granulozytenelastase

Die Aktivität der Granulozytenelastase im Seminalplasma wurde mittels eines kommerziellen Testkits per ELISA bestimmt (Merck Immunoassay PMN-Elastase). Es gilt ein Normalwert von < 250 ng/ml (Reinhardt et al. 1997).

2.3.3.13 Testung auf membrangebundene Spermatozoen-Autoantikörper

Als Ausgangsmaterial diente frisches Ejakulat mit mindestens 200 motilen Spermatozoen. Der Nachweis von IgA- oder IgG-Antikörpern gegen Spermatozoen im Seminalplasma erfolgte mittels SpermMar-Test (Firma FertiPro NV, Beernem, Belgien). Der Antikörpersuchtest beruht auf dem Testprinzip des mixed antiglobulin reaction test (MAR-Test), bei dem Immunglobulin-beladene Latexpartikel durch Zugabe eines Antiserums Mischagglutinate mit motilen Spermatozoen bilden, die nachfolgend unter 400facher Vergrößerung mit dem Lichtmikroskop beurteilt werden. Der Anteil beweglicher Spermatozoen mit anhaftenden Latexpartikeln soll dabei kleiner als 50% sein.

2.3.4 Endokrinologische Diagnostik

Die Bestimmung der Hormone (LH, FSH, Testosteron, Prolaktin, Östradiol) erfolgte aus Serum, welches über eine periphere Venenpunktion, vornehmlich Kubitalvenenblut, gewonnen wurde. Für die quantitativen Messungen wurde ein kommerziell erhältlicher Festphasen-Chemilumineszenz-Enzymimmunoassay eingesetzt (Immulite, DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim).

Dabei gelten folgende Referenzwerte:

Gonadotropine (LH, FSH):	Referenzbereich: 0,8-7,6 mIU/ml (LH) Referenzbereich: 0,7-11,1 mIU/ml (FSH)
Testosteron (gesamt):	Referenzbereich: 262-1593 ng/dl
Prolaktin:	Referenzbereich: 2,5-17,0 ng/ml
Östradiol:	Referenzbereich: 1,5-4,5 ng/dl

2.4 Atopiediagnostik

2.4.1 Anamnese

Alle Patienten wurden in einem persönlichen Anamnesegespräch, welches von allergologisch geschulten Dermatologen durchgeführt wurde, nach Symptomen der atopischen Erkrankungen Rhinoconjunctivitis allergica, Asthma bronchiale allergicum und Ekzem befragt. Berichteten die Patienten über eine bereits zuvor von ärztlicher Seite gestellte Diagnose einer allergischen Rhinokonjunktivitis wurde die Diagnose allergische Rhinitis übernommen.

Fand sich in der Anamnese die ärztliche Diagnose eines allergischen Asthmas oder war der Patient bereits auf eine antiasthmatische Medikation eingestellt, wurde er der Gruppe der allergischen Asthmatiker zugeordnet.

War die Diagnose eines atopischen Ekzems bereits zuvor durch einen Arzt gestellt worden, wurde diese übernommen.

2.4.2 Dermatologische Untersuchung

Ergänzend zur Atopieanamnese wurde bei Patienten mit Hinweisen auf das Vorliegen einer Ekzemerkrankung eine Hautuntersuchung durchgeführt. Im Fokus der dermatologischen Untersuchung lag die klinische Beurteilung der Prädilektionsstellen für das atopische Ekzem (Gesicht, Hals, Beugen) sowie die Identifikation entsprechender Atopiestigmata. Die Diagnose eines atopischen Ekzems orientierte sich dabei an den anamnestischen und klinischen Kriterien nach Hanifin und Rajka (Hanifin und Rajka 1980, **Tab.4**).

Tab.4 Kriterien zur Diagnostik des atopischen Ekzems nach Hanifin und Rajka

Major-Kriterien (mindestens 3)
<ul style="list-style-type: none"> • Juckreiz
<ul style="list-style-type: none"> • Typische Morphologie und Verteilung: Beugen (Erwachsene), Gesicht und Streckseiten (Kinder)
<ul style="list-style-type: none"> • Chronisch-rezidivierender Verlauf
<ul style="list-style-type: none"> • Positive Eigen- und Familienanamnese für atopische Erkrankungen
Minor-Kriterien (mindestens 3)
<ul style="list-style-type: none"> • Seborrhoe, Ichthyosis, palmare Hyperlinearität, Keratosis pilaris, Typ-I-Sensibilisierung, erhöhtes Gesamt-IgE, Nahrungsmittelunverträglichkeit, Beeinflussung durch Umweltfaktoren und psychische Faktoren, Wollunverträglichkeit, Pruritus bei Schwitzen, Krankheitsbeginn in frühem Alter, Dermographismus albus, Pityriasis alba, Dennie-Morgan-Falte, Gesichtsblässe, periokuläre Schatten, Cheilitis, Mamillenekzem, Neigung zu Hautinfektionen mit Staphylococcus aureus oder Herpes simplex, Neigung zu unspezifischen Hand- und Fußekzemen, Keratokonus, subkapsuläre Katarakt, rezidivierende Konjunktivitis, Fältelung im Nackenbereich, perifollikuläre Akzentuierung

2.4.3 Labordiagnostik

Die allergologische Labordiagnostik wurde in durch periphere Venenpunktion erhaltenem Blutserum durchgeführt.

2.4.3.1 Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum

Zur Bestimmung des Gesamt-IgE-Spiegels wurde ein kommerziell verfügbarer Festphasen-Immunoassay eingesetzt (ImmunoCAP, Pharmacia, Uppsala, Schweden). Als Normwert gilt für Erwachsene ein Gesamt-IgE <100 IU/ml (Wüthrich 1996).

2.4.3.2 Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper

Alle Patientenseren wurden einem Screening-Test auf die für Mitteleuropa wichtigsten Inhalationsallergene unterzogen. Der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern wurde mittels eines Festphasen-Enzym-Immunoassays (Phadiatop Sx1, Pharmacia, Uppsala, Schweden) durchgeführt. Die Seren wurden dabei auf das Vorliegen von IgE-Antikörpern gegen folgende Aeroallergene getestet:

Katzenschuppen, Hundeschuppen, Hausstaubmilbe (*D. pteron.*), Birke, Lieschgras, Roggen, Beifuß, *Cladosporium herbarum*.

Die Testung auf das Vorliegen von spezifischen IgE-Antikörpern im Serum mittels Phadiatop Sx1 führt zu einem qualitativen Ergebnis mit entweder positivem oder negativem Resultat.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte im Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (Direktor: Prof. Dr. Klaus A. Kuhn, Betreuer: Hansjörg Baurecht und Bernhard Haller) mittels SPSS Statistics für Windows. Für die Auswertung der quantitativen Größen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Die Signifikanz-Berechnungen bei binären

Zielvariablen wurden mit dem exakten Test nach Fisher durchgeführt. Als statistisch signifikant galten p-Werte kleiner 0,05.

2.6 Einteilung der Untersuchungsgruppen

Basierend auf den Ergebnissen von Anamnese, dermatologischer Untersuchung und in-vitro-Allergiediagnostik wurden insgesamt 6 Untersuchungsgruppen mit unterschiedlichen Atopiemerkmalen definiert. Berücksichtigt wurden das Vorliegen einer klinisch manifesten Atopie (Rhinitis, Asthma oder Ekzem), einer atopischen Diathese (erhöhtes Gesamt-IgE oder spezifische Sensibilisierung) sowie die jeweiligen Kombinationsformen (**Tab.5**).

Die erste Gruppe bildeten Patienten mit positivem Nachweis von spezifischem IgE (positiver Phadiatop Sx1-Test), im folgenden mit „Sx1 pos.“ abgekürzt.

Als Kontrollen dienten alle Patienten ohne Sensibilisierung (negativer Phadiatop Sx1-Test), im folgenden als „Sx1 neg.“ gekennzeichnet.

Die zweite Gruppe umfasst alle Patienten mit einer atopischen Erkrankung (nachfolgend als „Atop. pos.“ bezeichnet).

Als Kontrollgruppe dienten sämtliche Patienten ohne atopische Erkrankung, (entsprechend „Atop. neg.“).

In der dritten Gruppe wurden alle Patienten mit einer atopischen Erkrankung und gleichzeitigem Nachweis von spezifischem IgE zusammengefasst, im folgenden Text mit „Atop. pos. + Sx1 pos.“ gekennzeichnet.

Als Kontrollen dienten Patienten, die weder eine atopische Erkrankung noch spezifische IgE-Antikörper aufwiesen („Atop. neg.+ Sx1 neg.“).

Eine weitere Gruppe (vierte Gruppe) setzte sich aus Patienten mit einem Gesamt-IgE-Spiegel von über 100 IU/ml zusammen (IgE >100).

Entsprechend wurden als Kontrollen alle Patienten mit IgE-Werten <100 herangezogen (IgE <100).

In der fünften Gruppe wurden alle Patienten mit atopischer Erkrankung und einem erhöhten IgE-Spiegel zusammengefasst, im Text als „Atop. pos. + IgE >100“ bezeichnet. Als Kontrollen dienten Patienten, die weder an einer atopischen Erkrankung litten noch ein erhöhtes Gesamt-IgE aufwiesen (Atop. neg. + IgE <100).

Die sechste Gruppe umfasst alle Patienten mit atopischen Erkrankungen, die sowohl eine erhöhte Gesamt-IgE als auch spezifische Sensibilisierungen im Phadiatop Sx1-Test aufweisen (Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.). Als Kontrollen dienten Patienten ohne atopische Erkrankungen, die weder ein erhöhtes Gesamt-IgE noch spezifische Sensibilisierung aufwiesen (Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.).

Tab.5 Untersuchungsgruppen definiert nach Atopiemerkmalen

Gruppe	Merkmal	Kurzbezeichnung	Anzahl (n)
1	Spezifisches IgE (Phadiatop Sx1 positiv)	Sx1 pos.	311
	Kein spezifisches IgE (Phadiatop Sx1 negativ)	Sx1 neg.	597
2	Atopische Erkrankung (Asthma, Rhinitis, Ekzem)	Atop. pos.	172
	Keine atopische Erkrankung	Atop. neg.	768
3	Atopische Erkrankung und spezifisches IgE	Atop. pos.+ Sx1 pos.	146
	Keine atopische Erkrankung und kein spezifisches IgE	Atop. neg. + Sx1 neg.	570
4	Gesamt-IgE >100 kU/ml	IgE >100	265
	Gesamt-IgE <100 kU/ml	IgE <100	643
5	Atopische Erkrankung und Gesamt-IgE >100	Atop. pos.+ IgE >100	97
	Keine atopische Erkrankung und Gesamt-IgE <100	Atop. neg. + IgE <100	566
6	Atopische Erkrankung + IgE >100 + spezifisches IgE	Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.	90
	Keine atop. Erkrankung + IgE <100 + kein spezif. IgE	Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.	497

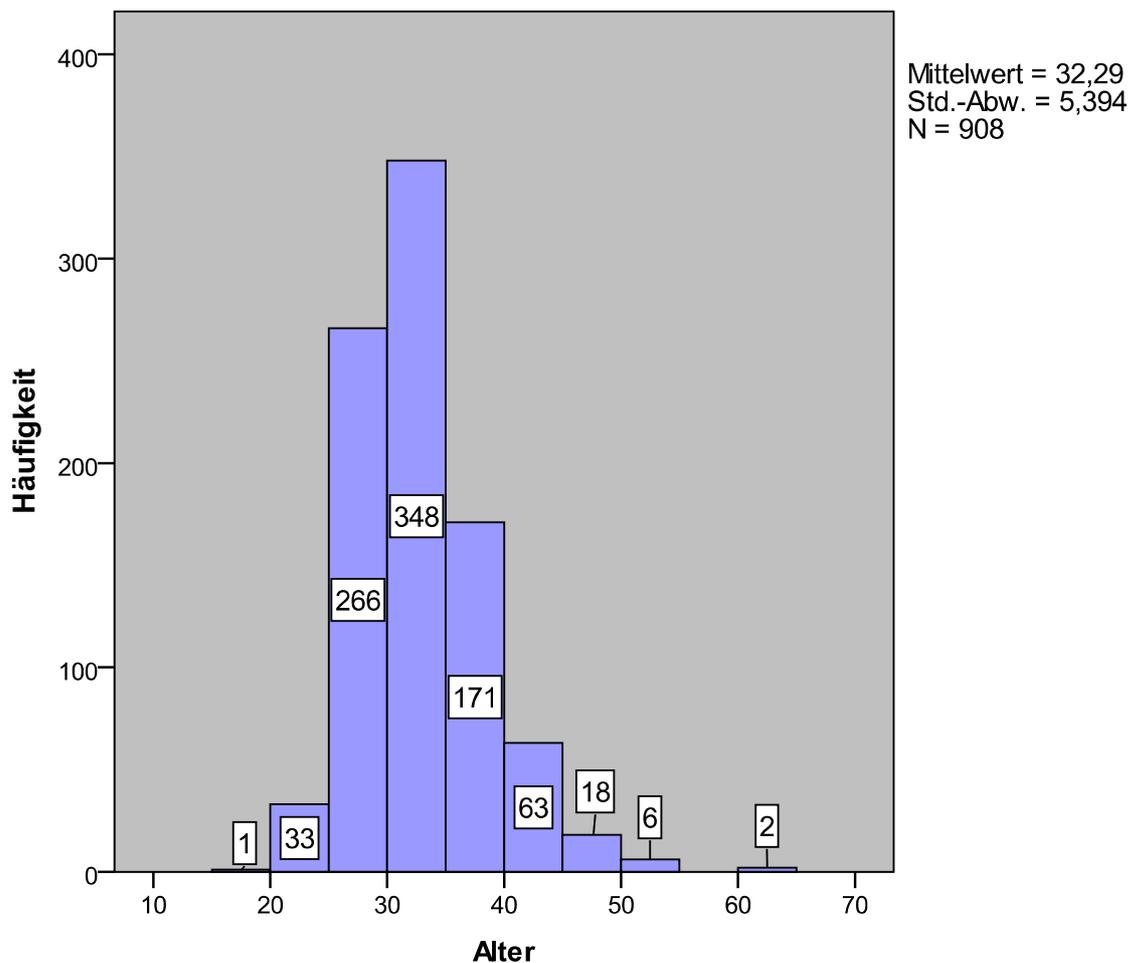
3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeit von Atopie bei Patienten einer andrologischen Sprechstunde

Untersucht wurden 908 Patienten einer andrologischen Sprechstunde im Alter von 19 bis 62 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre (Median 31 Jahre, Standardabweichung 5,39). Die Altersverteilung der Patienten ist in **Abb.2** dargestellt.

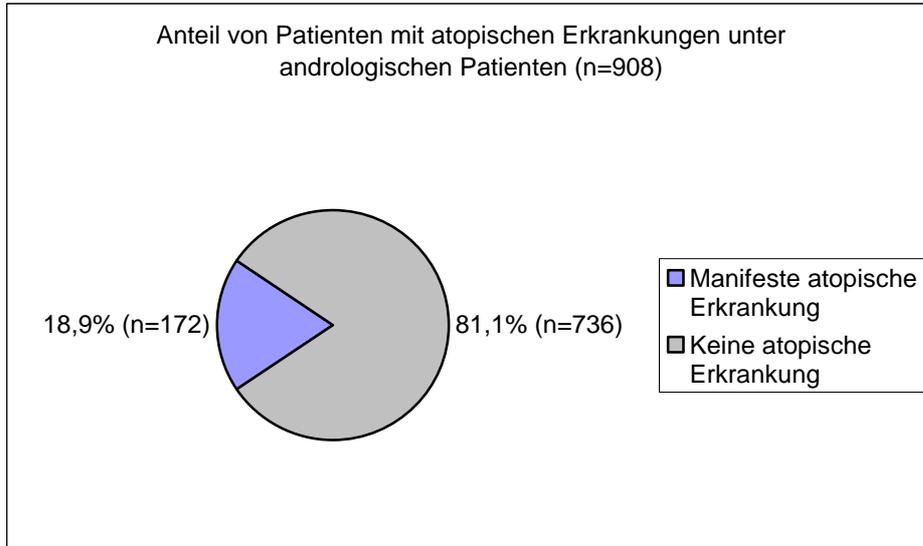
Abb.2

Altersverteilung von Patienten einer andrologischen Sprechstunde (n=908)
zusammengefasst in 5-Jahres-Kategorien



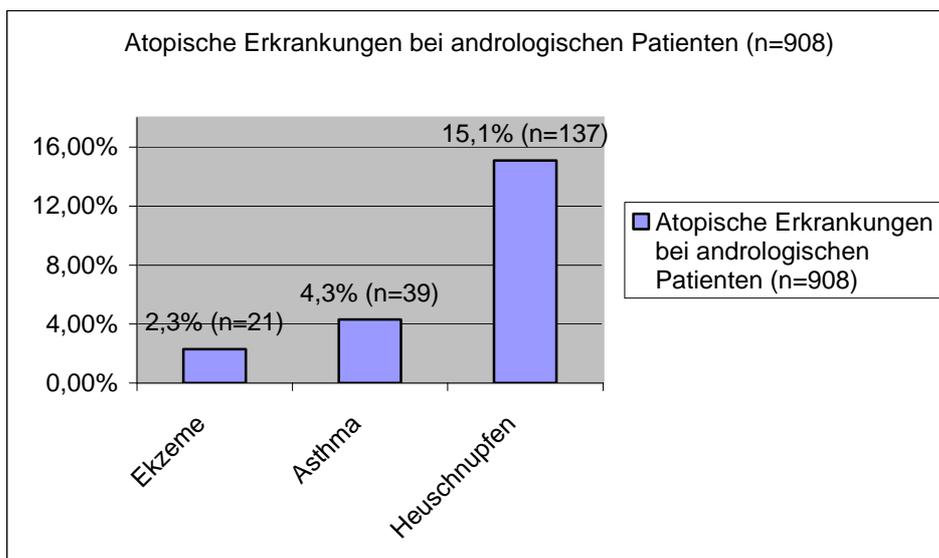
172 von 908 untersuchten Patienten wiesen eine atopische Erkrankung auf, was einem Anteil von 18,9% entspricht (**Abb.3**).

Abb.3



Aufgeschlüsselt nach den einzelnen atopischen Erkrankungen fand sich bei 21 Patienten ein atopisches Ekzem, bei 39 ein allergisches Asthma, und 137 Patienten litten an einer allergischen Rhinokonjunktivitis (**Abb.4**)

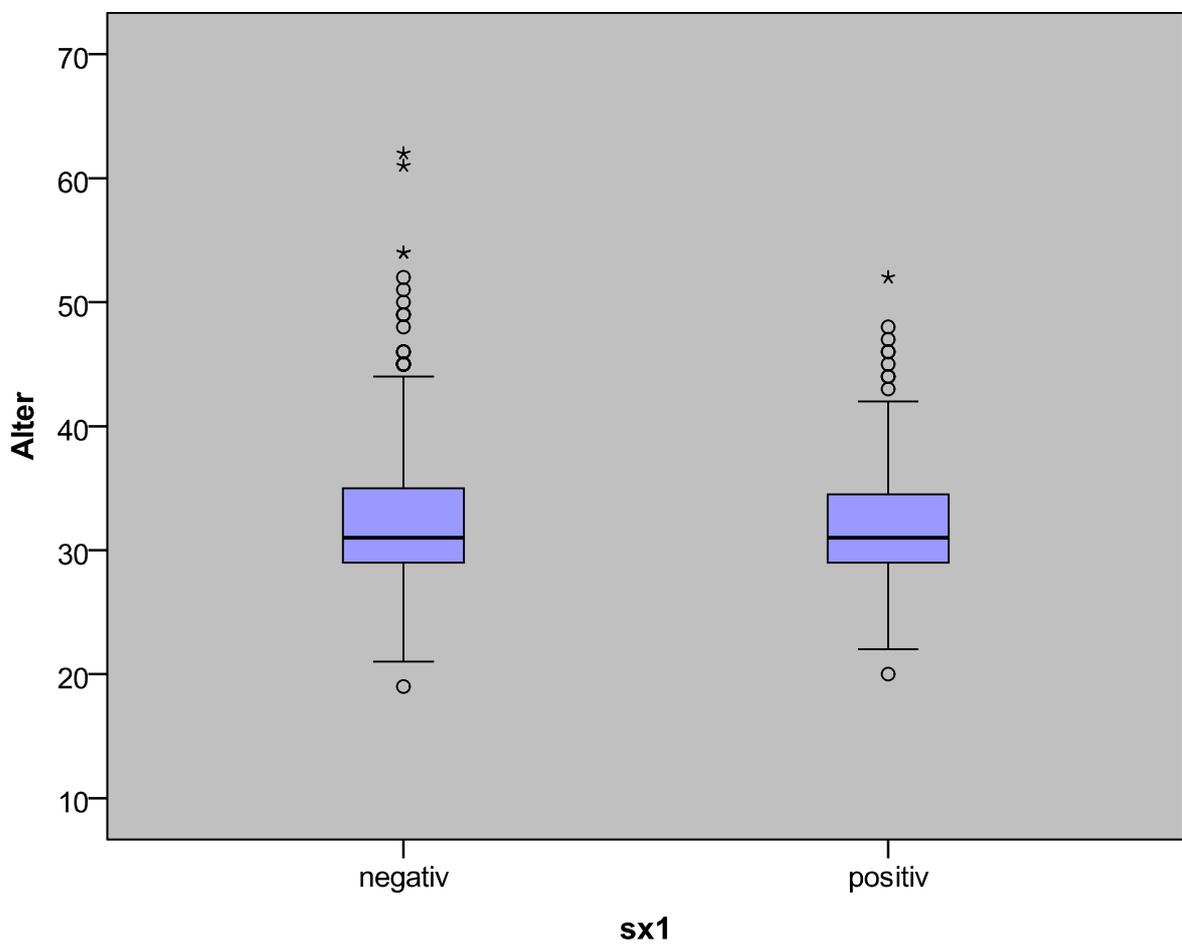
Abb. 4



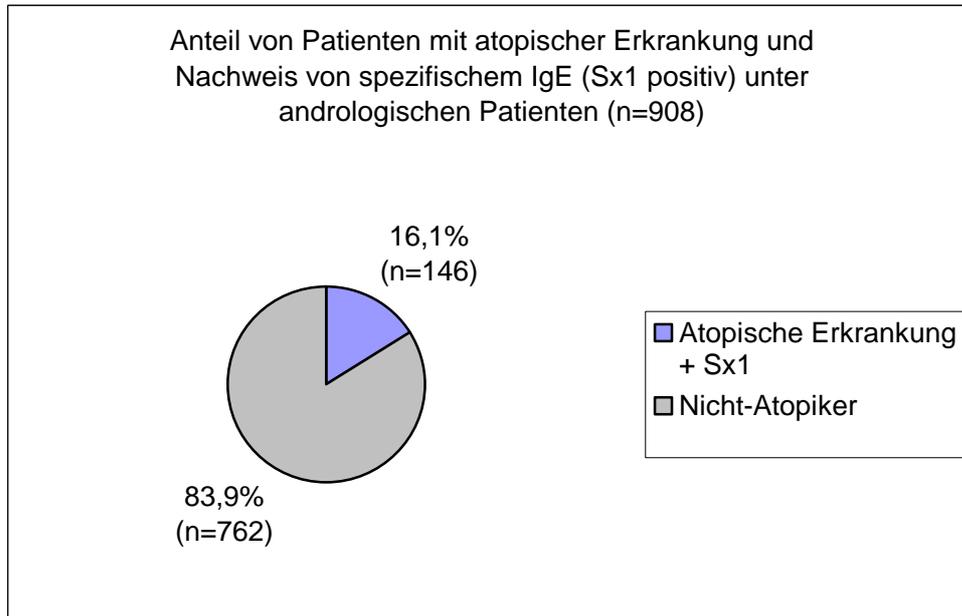
Spezifische IgE-Antikörper (Sx1 positiv) konnten bei 311 von 908 Patienten nachgewiesen werden. Dies entspricht einem Anteil von 34,3%. In Bezug auf die Altersverteilung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Patientengruppe mit spezifischen Sensibilisierungen zu Patienten ohne Nachweis von spezifischem IgE (Sx1 negativ, **Abb.5**).

Abb.5

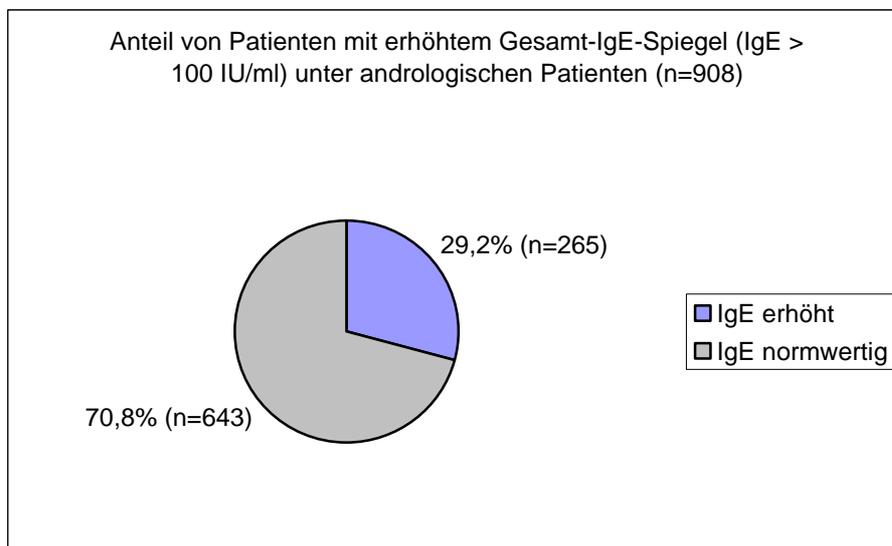
Box-Plot-Darstellung der Altersverteilung von andrologischen Patienten mit spezifischem IgE (Sx1 positiv) und ohne Sensibilisierung (Sx1 negativ)



Bei 146 Patienten bestand gleichzeitig eine atopische Erkrankung (entsprechend 16,1%, **Abb.6**).

Abb. 6

Ein erhöhter Gesamt-IgE-Spiegel von über 100 IU/ml zeigte sich bei 265 von 908 Patienten, was einem Anteil von 29,2% entspricht (**Abb.7**). Bei 97 dieser Patienten lag der erhöhte IgE-Spiegel in Kombination mit einem atopischen Ekzem, Asthma oder einer Rhinokonjunktivitis vor. Unter den Patienten mit einem Gesamt-IgE >100 befanden sich 44,2% Raucher. Der Anteil der Raucher bei Patienten mit einem normwertigen IgE-Spiegel betrug 42,8%. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (Fisher-Test, $p=0,716$).

Abb.7

3.2 Atopie und Spermaqualität

3.2.1 Ejakulatvolumen

Das durchschnittliche Ejakulatvolumen im gesamten Patientengut betrug 3,0 ml bei einer Standardabweichung von 1,74 ml.

Bei Patienten mit Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern (Sx1 positiv) fand sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Ejakulatvolumen verglichen mit Patienten ohne IgE-Antikörper (Sx1 negativ, **Tab.6**).

Tab.6

Ejakulatvolumen in ml	Sx1 positiv (n=311)	Sx1 negativ (n=597)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,29	3,43	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,76	1,73	
p-Wert			0,178

Patienten mit einer atopischen Erkrankung wiesen ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede des Ejakulatvolumens im Vergleich zu Patienten ohne atopische Erkrankung auf (**Tab.7**).

Tab.7

Ejakulatvolumen in ml	Atopische Erkrankung (n=172)	Keine atop. Erkrankung (n=731)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,28	3,41	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,50	1,80	
p-Wert			0,580

Patienten mit atopischer Erkrankung und Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern zeigten ebenfalls keine Unterschiede zur Vergleichsgruppe ohne Atopie (**Tab.8**).

Tab.8

Ejakulatvolumen in ml	Atopische Erkrankung und Sx1 positiv (n=146)	Keine atop. Erkrankung und Sx1 negativ (n=570)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,30	3,44	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,46	1,73	
p-Wert			0,521

Bei Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE war das Ejakulatvolumen nicht signifikant unterschiedlich zur Vergleichsgruppe (**Tab.9**).

Tab.9

Ejakulatvolumen in ml	IgE >100 (n=265)	IgE <100 (n=643)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,34	3,40	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,730	1,74	
p-Wert			0,716

Bei Patienten mit atopischer Erkrankung und erhöhtem Gesamt-IgE fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied des Ejakulatvolumens im Vergleich zur Kontrollgruppe (**Tab.10**).

Tab.10

Ejakulatvolumen in ml	Atopische Erkrankung und IgE >100 (n=97)	Keine atop. Erkrankung und IgE <100 (n=566)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,37	3,44	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,55	1,78	
p-Wert			0,987

Bei Patienten mit atopischer Erkrankung, erhöhtem Gesamt-IgE und gleichzeitigem Nachweis von spezifischen Sensibilisierungen zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede in Bezug auf das Ejakulatvolumen (**Tab.11**).

Tab.11

Ejakulatvolumen in ml	Atopische Erkrankung + IgE >100 + Sx1 pos. (n=90)	Keine atop. Erkrankung + IgE <100 + Sx1 neg. (n=497)	Wilcoxon-Test
Mittelwert	3,34	3,47	
Median	3	3	
Standardabweichung	1,49	1,75	
p-Wert			0,767

3.2.2 Spermatozoenkonzentration, -gesamtzahl, -motilität, -morphologie bei andrologischen Patienten mit und ohne Atopie

Für das Gesamtpatientengut zeigte sich im Durchschnitt eine normwertige Spermienkonzentration ($68,09 \pm 86,85 \times 10^6/\text{ml}$) und Gesamtzahl ($213,40 \pm 288,43 \times 10^6/\text{Ejakulat}$). Dagegen war die Progressivmotilität ($24,92 \pm 17,18\%$) reduziert, und der Anteil der Spermatozoen mit unauffälliger Morphologie lag bei $23,71 \pm 19,28\%$.

Alle Variablen des Basisspermiogramms (Spermatozoenkonzentration, Gesamtzahl, Progressivmotilität und Morphologie) wiesen in den Gruppen der Atopiker keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollen auf (**Tab.12**).

Tab.12

Gruppen	Spermien-Konzentration 10 ⁶ /ml (MW ± STD)	Spermien-Gesamtzahl 10 ⁶ (MW ± STD)	Progressiv-Motilität % (MW ± STD)	Normale Morphologie % (MW ± STD)
Sx1 pos.	67,58 ± 84,65	204,1 ± 266,7	24,89 ± 17,03	23,18 ± 18,78
Sx1 neg.	68,36 ± 88,03	218,2 ± 299,2	24,94 ± 17,26	23,99 ± 19,47
Wilcoxon-Test	p= 0,946	p= 0,517	p= 0,971	p= 0,642
Atop. pos.	62,72 ± 74,52	202,1 ± 265,2	25,54 ± 16,75	23,24 ± 18,15
Atop. neg.	69,45 ± 89,67	216,5 ± 294,5	24,75 ± 17,26	23,84 ± 19,52
Wilcoxon-Test	p= 0,631	p= 0,591	p=0,551	p= 0,916
Atop. pos. + Sx1 pos.	66,01 ± 78,05	210,3 ± 271,2	26,36 ± 16,76	23,75 ± 18,38
Atop. neg. + Sx1 neg.	69,58 ± 89,35	221,5 ± 302,1	25,16 ± 17,28	24,20 ± 19,58
Wilcoxon-Test	p= 0,888	p= 0,740	p= 0,421	p= 0,976
IgE >100	66,38 ± 83,16	205,3 ± 272,1	24,77 ± 17,58	23,02 ± 19,39
IgE <100	68,80 ± 88,37	216,7 ± 295,1	24,99 ± 17,02	24,00 ± 19,18
Wilcoxon-Test	p= 0,835	p= 0,600	p= 0,902	P= 0,389
Atop. pos. + IgE >100	65,05 ± 77,70	216,1 ± 282,6	27,14 ± 16,53	23,46 ± 18,81
Atop. neg. + IgE <100	70,21 ± 90,54	221,7 ± 301,7	25,21 ± 17,08	24,21 ± 19,42
Wilcoxon-Test	p= 0,873	p= 0,966	p= 0,278	p= 0,742
Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.	65,96 ± 79,51	215,9 ± 282,4	27,12 ± 16,39	23,73 ± 19,13
Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.	69,66 ± 89,16	223,9 ± 308,4	25,13 ± 17,12	24,35 ± 19,66
Wilcoxon-Test	p= 0,913	p= 0,927	p= 0,289	p= 0,808

3.3 Atopie und Entzündungsparameter im Seminalplasma

Im gesamten Patientenkollektiv fand sich bei 196 von 908 (= 18,6%) Patienten eine Leukozytospemie (Peroxidase-positive Zellen > 1x10⁶/ml). Zwischen den verschiedenen Untersuchungsgruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Eine erhöhte Granulozytenelastase mit Werten über 250 ng/ml konnte bei 33,33% (102 von 306) der Patienten im Gesamtkollektiv nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede fanden sich für die einzelnen Untersuchungsgruppen nicht.

3.4 Atopie und Spermatozoen-Autoantikörper

Bei 24 von 851 (= 2,8%) untersuchten Proben des Gesamtkollektivs konnten Spermatozoen-Autoantikörper im Ejakulat (MAR-Test positiv) nachgewiesen werden. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

3.5 Atopie und endokrinologische Parameter

Im Gesamtkollektiv befanden sich die Durchschnittswerte für die Hormone Testosteron ($612,18 \pm 255,68$ ng/dl), Östradiol ($2,83 \pm 1,26$ ng/dl), LH ($3,25 \pm 2,19$ mIU/ml), FSH ($6,90 \pm 5,39$ mIU/ml) und Prolaktin ($4,95 \pm 4,73$ ng/ml) im Normbereich.

Bei Patienten mit atopischer Diathese, definiert durch positiven Sx1-Test, fand sich ein statistisch signifikant erhöhter FSH-Wert ($7,36 \pm 5,81$ mIU/ml) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Sensibilisierung ($6,66 \pm 5,15$ mIU/ml, p-Wert 0,023*, **Tab.13**).

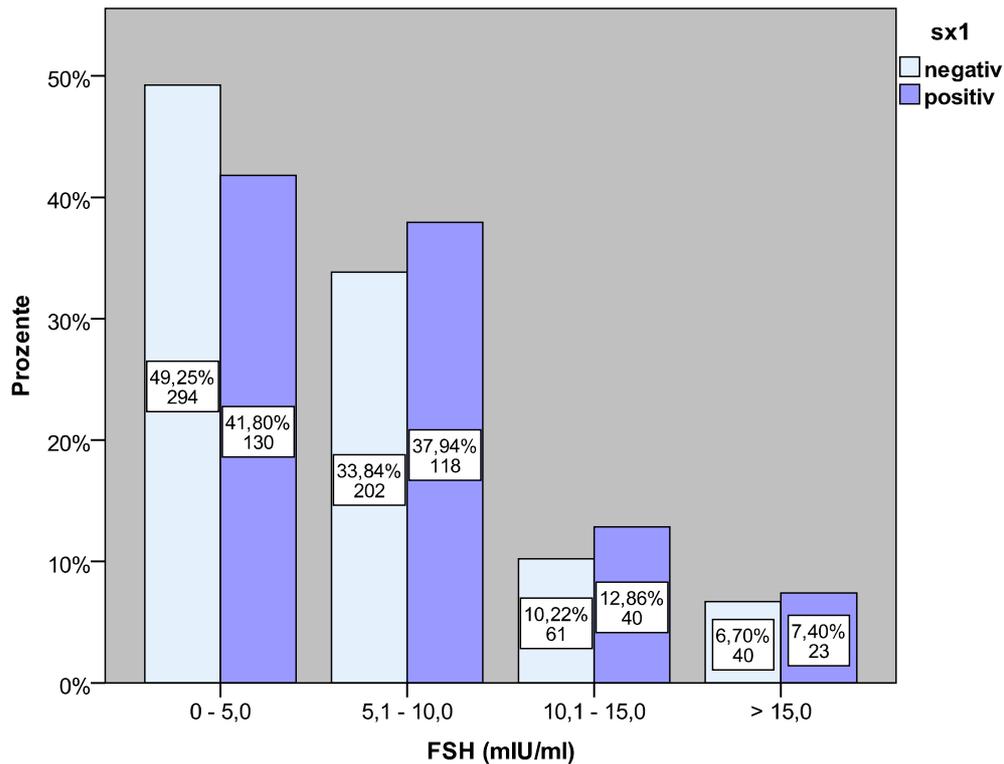
Tab.13

Gruppen	FSH (mIU/ml)	Wilcoxon-Test	Prolaktin (ng/ml)	Wilcoxon-Test
Sx1 positiv	7,36 (± 5,81)	p= 0,023*	4,93 (± 3,38)	p= 0,599
Sx1 negativ	6,66 (± 5,15)		4,96 (± 5,30)	
Atop. Erkrankung	7,17 (± 5,21)	p= 0,282	5,12 (± 4,27)	p= 0,830
Keine atop. Erkrankung	6,84 (± 5,44)		4,91 (± 4,84)	
Atop. Erkrankung + Sx1 positiv	7,01 (± 4,71)	p= 0,089	4,98 (± 3,66)	p= 0,777
Keine atop. Erkrankung + Sx1 negativ	6,59 (± 5,02)		4,91 (± 5,22)	
IgE >100	6,92 (± 5,11)	p= 0,446	5,15 (± 3,45)	p= 0,040*
IgE <100	6,89 (± 5,51)		4,86 (± 5,16)	
Atop. Erkrankung + IgE >100	6,92 (± 5,00)	p= 0,435	5,32 (± 3,93)	p= 0,298
Keine atop. Erkrankung + IgE <100	6,81 (± 5,52)		4,87 (± 5,23)	
Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.	7,06 (± 5,03)	p= 0,184	5,33 (± 3,91)	p= 0,250
Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.	6,64 (± 5,12)		4,89 (± 5,47)	

Die Verteilung der FSH-Werte in den Patientengruppen mit und ohne spezifische Sensibilisierungen ist in **Abb.8** dargestellt. Der Anteil der Patienten mit FSH-Werten > 10 mIU/ml ist in der Gruppe mit positivem Sx1-Test (20,3%) im Gegensatz zu Patienten ohne spezifische Sensibilisierungen (16,9%) erhöht.

Abb.8

Verteilung der FSH-Werte (kategorial) bei Patienten mit spezifischen Sensibilisierungen (Sx1 positiv, n= 311) und ohne Sensibilisierung (Sx1 negativ, n= 597)



In den übrigen Untersuchungsgruppen zeigten sich keine statistisch signifikant unterschiedlichen FSH-Werte.

Patienten mit einem erhöhten Gesamt-IgE von > 100 IU/ml wiesen statistisch signifikant erhöhte Prolaktinwerte ($5,15 \pm 3,45$ ng/ml) im Vergleich zu Kontrollpatienten mit normwertigem Gesamt-IgE-Spiegel ($4,86 \pm 5,16$ ng/ml) auf ($p=0,040^*$, **Tab.13**).

Die übrigen untersuchten Hormone Testosteron, Östradiol und LH zeigten sich in den Gruppen mit unterschiedlichen Atopiemerkmalen wie auch in den entsprechenden Kontrollgruppen innerhalb des jeweiligen Referenzbereichs. Statistisch signifikante Unterschiede wurden nicht beobachtet (**Tab.14**).

Tab.14

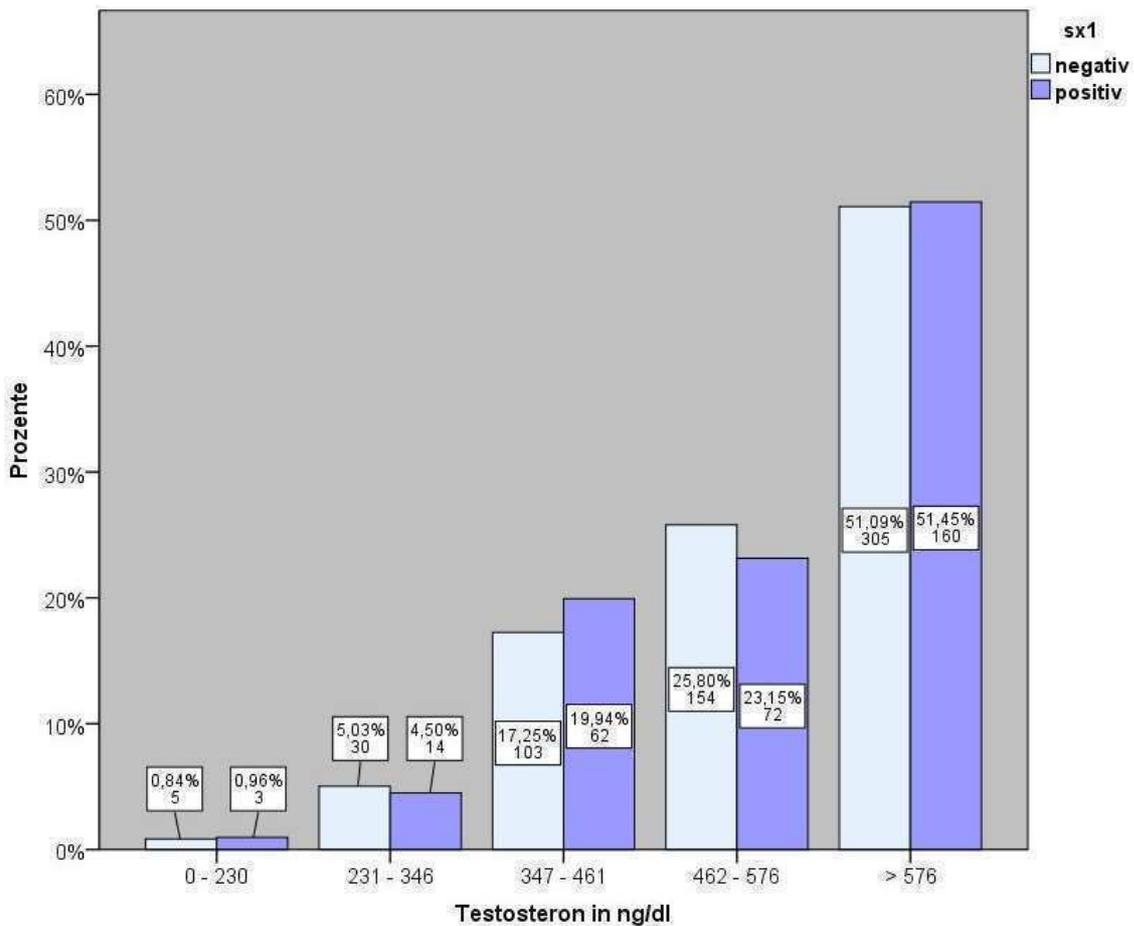
Gruppen	Testosteron (ng/dl)	Östradiol (ng/dl)	LH (mIU/ml)
Sx1 positiv	595,5 (± 202,0)	2,90 (± 1,41)	3,41 (± 2,46)
Sx1 negativ	620,9 (± 279,4)	2,79 (± 1,17)	3,17 (± 2,04)
Wilcoxon-Test	p= 0,528	p= 0,594	p= 0,273
Atop. Erkrankung	583,2 (± 208,8)	2,71 (± 1,25)	3,10 (± 1,88)
Keine atop. Erkrankung	619,1 (± 265,9)	2,85 (± 1,26)	3,29 (± 2,27)
Wilcoxon-Test	p= 0,218	p= 0,213	p= 0,398
Atop. Erkrankung + Sx1 positiv	574,0 (± 202,8)	2,73 (± 1,27)	3,12 (± 1,82)
Keine atop. Erkrankung + Sx1 neg.	620,1 (± 281,5)	2,76 (± 1,17)	3,18 (± 2,03)
Wilcoxon-Test	p= 0,166	p= 0,464	p= 0,911
IgE > 100	622,1 (± 316,5)	2,87 (± 1,26)	3,41 (± 2,13)
IgE < 100	608,1 (± 226,1)	2,81 (± 1,25)	3,19 (± 2,22)
Wilcoxon-Test	p= 0,995	p= 0,437	p= 0,078
Atop. Erkrankung + IgE >100	605,7 (± 204,5)	2,71 (± 1,22)	3,27 (± 1,98)
Keine atop. Erkrankung + IgE <100	615,4 (± 227,3)	2,82 (± 1,25)	3,23 (± 2,28)
Wilcoxon-Test	p= 0,732	p= 0,456	p= 0,629
Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.	602,0 (± 201,6)	2,73 (± 1,25)	3,36 (± 1,99)
Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.	616,3 (± 230,8)	2,79 (± 1,15)	3,14 (± 1,95)
Wilcoxon-Test	p= 0,675	p= 0,578	p= 0,332

Die Verteilung der Testosteronwerte-Werte für Patienten mit atopischer Diathese, definiert durch den Nachweis von spezifischem IgE (Sx1 positiv), ist in **Abb.9** im Vergleich zu Patienten ohne Sensibilisierungen (Sx1 negativ) dargestellt. Der Anteil von Patienten mit Hypogonadismus (Testosteron <346 ng/dl) weist in den beiden

Gruppen (ebenso wie in den übrigen definierten Untergruppen) keine signifikanten Unterschiede auf.

Abb.9

Verteilung der Testosteron-Werte (kategorial) bei Patienten mit spezifischen Sensibilisierungen (Sx1 positiv, n= 311) und ohne Sensibilisierung (Sx1 negativ, n= 597)



3.6 Atopie und Hodenvolumen

Das durchschnittliche Hodengesamtvolumen im Patientengut lag mit 36,61 ml im Normbereich.

Bei Patienten mit positivem Sx1-Test war das Hodenvolumen aber statistisch signifikant leicht erniedrigt ($35,99 \pm 10,47$ ml zu $37,44 \pm 9,70$ ml, $p= 0,027^*$). Auch in der Gruppe der Patienten mit atopischen Erkrankungen in Kombination mit positivem Sx1-Test zeigte sich die Hodengröße statistisch signifikant reduziert ($35,46 \pm 9,77$ ml zu $37,24 \pm 10,03$ ml, $p= 0,039^*$). In den übrigen Untersuchungsgruppen fanden sich bei Atopikern zwar kleinere Hodenvolumina im Vergleich zu Kontrollen ohne Atopie, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant (**Tab.15**).

Tab.15

Gruppen	Hodengesamtvolumen (ml)	Wilcoxon-Test
Sx1 positiv	35,99 ($\pm 10,47$)	p= 0,027*
Sx1 negativ	37,44 ($\pm 9,70$)	
Atop. Erkrankung	35,66 ($\pm 10,17$)	p= 0,072
Keine atop. Erkrankung	37,25 ($\pm 9,95$)	
Atop. Erkrankung + Sx1 positiv	35,46 ($\pm 9,77$)	p= 0,039*
Keine atop. Erkrankung + Sx1 negativ	37,24 ($\pm 10,03$)	
IgE >100	36,20 ($\pm 10,25$)	p= 0,075
IgE <100	37,25 ($\pm 9,86$)	
Atop. Erkrankung + IgE >100	36,11 ($\pm 9,32$)	p= 0,378
Keine atop. Erkrankung + IgE <100	37,05 ($\pm 10,09$)	
Atop. pos. + IgE >100 + Sx1 pos.	35,93 ($\pm 9,38$)	p= 0,109
Atop. neg. + IgE <100 + Sx1 neg.	37,73 ($\pm 9,58$)	

3.7 Atopie und Hodenhochstand

Bei 97 der 908 untersuchten Patienten fand sich ein Hodenhochstand. Dies entspricht einem Anteil von 10,7% im Gesamtkollektiv. Aufgeschlüsselt nach den einzelnen Gruppen von Atopikern, stellt sich die Verteilung wie folgt dar:

Von insgesamt 311 Patienten mit Nachweis von spezifischem IgE (Sx1 positiv) wiesen 42 einen Hodenhochstand auf, was einem Anteil von 13,5% entspricht. In der Kontrollgruppe ohne Sensibilisierung fand sich bei 55 von 597 Untersuchten ein Hodenhochstand, was einem Anteil von 9,2% entspricht. Der p-Wert (0,054) lag knapp oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus ($\alpha = 0,05$, **Tab.16**).

Tab.16

	Sx1 positiv	Sx1 negativ	
Hodenhochstand ja	42 13,5%	55 9,2%	97
Hodenhochstand nein	269 86,5%	542 90,8%	811
Fisher-Test: p= 0,054	311	597	908

In der Gruppe der Patienten mit klinisch manifester Atopie zeigte sich bei 14% (24 von 172 Patienten) ein Hodenhochstand. Verglichen mit 9,7% (71 von 731) in der Kontrollgruppe ohne atopische Erkrankung fand sich kein statistisch signifikantes Ergebnis (p-Wert 0,127, **Tab.17**).

Tab.17

	Atopische Erkrankung	Keine atop. Erkrankung	
Hodenhochstand ja	24 14,0%	71 9,7%	95
Hodenhochstand nein	148 86,0%	660 90,3%	808
Fisher-Test: p= 0,127	172	731	903

Patienten mit atopischer Erkrankung und gleichzeitiger Begleitsensibilisierung wiesen mit 15,8% (23 von 146) den höchsten Anteil von Hodenhochstand im Untersuchungskollektiv auf. Im Vergleich zur Kontrollgruppe (9,3%, 53 von 570) war der Unterschied statistisch signifikant ($p=0,034^*$, **Tab.18**).

Tab.18

	Atopische Erkrankung + Sx1 positiv	Keine atop. Erkrankung + Sx1 negativ	
Hodenhochstand ja	23 15,8%	53 9,3%	76
Hodenhochstand nein	123 84,2%	517 90,7%	640
Fisher-Test: 0,034*	146	570	716

Bei Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE fand sich im Vergleich zu den Kontrollen ebenfalls eine erhöhte Rate an Hodenhochstand (13,6 zu 9,5%), jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,076$, **Tab.19**).

Tab.19

	IgE >100	IgE <100	
Hodenhochstand ja	36 13,6%	61 9,5%	97
Hodenhochstand nein	229 86,4%	582 90,5%	811
Fisher-Test: p=0,076	265	643	908

Auch bei Patienten mit atopischer Erkrankung und einem erhöhten Gesamt-IgE zeigte sich ein höherer Anteil an Hodenhochstand als in der Kontrollgruppe (11,8 zu 8,3%). Eine statistische Signifikanz konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,331$, **Tab.20**).

Tab.20

	Atop. Erkrankung + IgE >100	Keine atop. Erkrankung + IgE <100	
Hodenhochstand ja	11 11,3%	47 8,30%	58
Hodenhochstand nein	86 88,7%	519 91,7%	605
Fisher-Test: p= 0,331	97	566	663

Bei Patienten mit atopischer Erkrankung, erhöhtem Gesamt-IgE und Nachweis von spezifischen Sensibilisierungen konnten ebenfalls vermehrt Hodenhochstände beobachtet werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war der Unterschied jedoch statistisch nicht relevant (**Tab.21**).

Tab.21

	Atop. Erkrankung + IgE >100 + Sx1 pos.	Keine atop. Erkrankung + IgE <100 + Sx1 neg.	
Hodenhochstand ja	11 12,22%	40 8,05%	51
Hodenhochstand nein	79 87,78%	457 91,95%	536
Fisher-Test: p= 0,220	90	497	587

4. Diskussion

4.1 Fertilitätsstörungen und Atopie

Vorausgegangene klinische und experimentelle Untersuchungen legen eine Assoziation zwischen Fertilitätsstörungen beim Mann und atopischen Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem) respektive atopischer Diathese (erhöhtes Gesamt-IgE, Nachweis von spezifischem IgE) nahe. Erhöhte IgE-Spiegel in Serum und Seminalplasma sowie eine Vermehrung von Mastzellen in Ejakulat und Hodengewebe waren in verschiedenen Studien mit männlichen Fertilitätsstörungen assoziiert (Lizana et al. 1981, Maseki et al. 1981, Mathur et al. 1981, Agarwal et al. 1987, Nagai et al. 1992, Dey und Ray 1993, Meinecke et al. 2000, Yamanaka et al. 2000, Cincik und Sezen 2003, Allam et al. 2009).

Um diese Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Atopie und andrologischen Störungen erstmals an einem großen Patientenkollektiv umfassend zu untersuchen, wurden bei 908 Männern, die sich in der andrologischen Sprechstunde wegen unerfülltem Kinderwunsch vorstellten, sowohl eine klinisch-andrologische Abklärung als auch eine allergologische Diagnostik durchgeführt. Diese umfasste die Erhebung der Atopieanamnese, eine dermatologische Untersuchung, die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum sowie eine Screening-Testung auf das Vorliegen von spezifischen IgE-Antikörpern gegen häufige Aeroallergene im Blut.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte der bisher in Studien mit kleiner Fallzahl publizierte Zusammenhang zwischen Atopie und Veränderungen der Spermaqualität nicht bestätigt werden. Es gelang nachzuweisen, dass atopische Diathese und atopische Erkrankungen bei andrologischen Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Hormonspiegel von Testosteron und Östradiol haben. Interessanterweise konnte bei sensibilisierten Männern (mit Nachweis von spezifischem IgE) eine signifikant reduzierte Hodengröße detektiert werden ($p=0,027^*$). Dies galt auch für Männer mit atopischen Erkrankungen, wenn gleichzeitig spezifische IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden konnten ($p=0,039^*$). Bei diesen Patienten wurde

darüber hinaus signifikant häufiger ein Hodenhochstand beobachtet ($p= 0,034^*$). Dies galt in der Tendenz auch für Männer mit alleiniger Sensibilisierung ohne manifeste atopische Erkrankung ($p= 0,054$). Insgesamt lag die Zahl der Männer mit Hodenhochstand in der Anamnese in der untersuchten Patientengruppe mit 10,7% erwartungsgemäß deutlich über der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung; der Prozentsatz liegt jedoch im Rahmen dessen, was größere Untersuchungen an andrologischen Patienten gezeigt haben (Tüttelmann und Nieschlag 2009). Bei Patienten mit spezifischen Sensibilisierungen zeigten sich außerdem signifikant höhere FSH-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von spezifischem IgE ($p= 0,023^*$), was als ein Indikator für eine schlechtere Hodenfunktion gedeutet werden könnte. Männer mit erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel wiesen zusätzlich erhöhte Prolaktinspiegel auf ($p= 0,040^*$).

4.2 Häufigkeit von atopischen Erkrankungen bei Patienten einer andrologischen Sprechstunde

Die Prävalenzen von atopischen Erkrankungen (Rhinitis 15,1%, Asthma 4,3%, Atopisches Ekzem 2,3%) in der untersuchten Patientengruppe entspricht denen, die aufgrund von epidemiologischen Untersuchungen der allgemeinen Bevölkerung in dieser Altersgruppe zu erwarten sind (Schmitt et al. 2009, Schäper et al. 2010). Bei einer starken Assoziation von Atopie mit Fertilitätsstörungen hätte man eine Überrepräsentation von Atopikern in diesem Kollektiv erwartet.

4.3 Häufigkeit von spezifischen Sensibilisierungen und erhöhtem Gesamt-IgE

Bei ca. einem Drittel der Patienten (34,3%) fand sich eine positive Reaktion im Sx1-Test, d.h. es bestand zumindest gegenüber einem der getesteten Inhalationsallergene eine spezifische Sensibilisierung. Eine atopische Erkrankung lag dagegen nur bei 18,9% vor, so dass fast die Hälfte der Sensibilisierungen als (momentan) nicht klinisch relevant angesehen werden müssen. Dies unterstützt die sprachliche Abgrenzung der atopischen Diathese mit klinisch nicht relevanter Sensibilisierung von einer Allergie mit reproduzierbarer Symptomatik nach Exposition. Die Zahl der Sensibilisierten im untersuchten Patientenkollektiv stimmt mit den Ergebnissen der aktuellen European Community Respiratory Health Survey

überein. Von 11355 Personen in der Altersgruppe zwischen 28 und 40 fand sich bei 32,2% mindestens eine spezifische Sensibilisierung gegen häufige Aeroallergene; getestet wurden u.a. Lieschgras, Birke, Hausstaubmilbe und Katze (Bousquet et al. 2010). Damit waren Männer mit spezifischen Sensibilisierungen in unserer Patientengruppe nicht häufiger als in einer altersentsprechenden Gruppe der Allgemeinbevölkerung.

Betrachtet man das Gesamt-IgE, so wiesen 29,2% der 908 von uns untersuchten andrologischen Patienten erhöhte Werte mit einem Spiegel über 100 IU/ml auf. Vergleichsdaten einer Populations-basierten Untersuchung zum Gesamt-IgE existieren für die entsprechende Altersgruppe nicht. Orientierend können die Daten einer Studie aus Norwegen herangezogen werden, bei der das Gesamt-IgE von 650 Männern und 618 Frauen zwischen 18 und 73 Jahren bestimmt wurde. Überträgt man den in der vorliegenden Arbeit gewählten Grenzwert von 100 IU/ml auf die norwegische Untersuchung, so liegt dieser zwischen der 80. und 90. Perzentile. Das bedeutet, dass der IgE-Spiegel bei 10-20% der Untersuchten über 100 IU/ml lag (Omenaas et al. 1994). Damit lag der Anteil der Personen mit erhöhtem Gesamt-IgE in dieser Studie etwas niedriger, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass zu etwa gleichen Teilen Männer und Frauen untersucht worden sind und bei Frauen vergleichsweise niedrigere Gesamt-IgE-Spiegel gemessen werden (Wüthrich et al. 1996). Auch das Alter scheint einen Einflussfaktor darzustellen. Mehrere Studien wiesen eine negative Korrelation zwischen der Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels und dem Alter nach (Barbee et al. 1981, Gergen et al. 2009). Im Rahmen der SAPALDIA-Kohortenstudie (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), bei der insgesamt 8322 Männer und Frauen zwischen 18 und 60 Jahren untersucht wurden, fanden sich bei 27,5% der Raucher und 20,5% der Nichtraucher IgE-Spiegel über 100 IU/ml (Wüthrich et al. 1996). Die Beobachtung, dass der IgE-Spiegel bei Rauchern erhöht ist, wurde mehrfach bestätigt (Sapigni et al. 1998, Carosso et al. 2007). Dies könnte einen möglichen Störfaktor hinsichtlich der Fertilität darstellen, der in älteren Studien bezüglich IgE und Fertilitätsstörungen meist nicht berücksichtigt wurde. In der vorliegenden Studie war der Anteil der Raucher mit 44,2% in der Gruppe der Patienten mit Gesamt-IgE-Spiegeln über 100 IU/ml statistisch nicht signifikant unterschiedlich zur Gruppe mit normalen IgE-Werten (42,8%, $p=0,713$).

4.4 Atopie und Spermaqualität

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Atopie und der Ejakulatqualität gefunden werden. Dabei wurden Ejakulatvolumen, Spermatozoenkonzentration, -gesamtzahl, Progressivmotilität und Spermatozoenmorphologie jeweils vor dem Hintergrund unterschiedlicher Atopiemerkmale getestet.

Insbesondere zeigte sich kein Zusammenhang zwischen erhöhtem Gesamt-IgE und der Spermatozoenmotilität, was bei gehäuften Vorliegen von Spermatozoenautoantikörpern bei Atopikern, wie von Mathur et al. beschrieben (Mathur et al. 1981), zu erwarten gewesen wäre.

Eine Studie aus Irland zum Thema Atopie und Infertilität hatte signifikant häufiger erhöhte Gesamt-IgE-Spiegel und/oder positive Reaktionen im Prick-Test bei infertilen Paaren im Vergleich zu Paaren, die kürzlich ein Kind bekommen hatten, gezeigt (Harrison und Unwin 1989). Vor diesem Hintergrund würde man annehmen, dass es Unterschiede in der Ejakulatqualität zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern gibt, was in der vorliegenden Untersuchung jedoch in keiner der definierten Untergruppen der Fall war. Theoretisch könnten jedoch auch Faktoren, die zu keinen messbaren Veränderungen im Spermogramm führen, für die reduzierte Konzeptionsrate bei Atopikern verantwortlich sein. Denkbar wäre beispielsweise ein Kontakt der Spermien mit Tryptase im weiblichen Genitaltrakt mit konsekutiver Motilitätshemmung und dadurch erschwerte Fertilisierung (Weidinger et al. 2003).

4.5 Atopie und Entzündungsparameter im Seminalplasma

Die Zahl der Peroxidase-positiven Zellen im Seminalplasma als Marker für eine Entzündung im Bereich der Samenwege zeigte bei keiner der untersuchten Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zu den Kontrollen. Gleiches gilt für die Granulozytenelastase. Diese Ergebnisse sprechen gegen eine messbare spezifische entzündliche Reaktion bei Atopikern im Bereich des Hodens, die über die Aktivierung von Mastzellen und entsprechende Mediatorausschüttung durch IgE-Antikörper theoretisch vorstellbar wäre.

4.6 Atopie und Nachweis von Spermatozoen-Autoantikörpern

In der vorliegenden Arbeit konnte für keine der definierten Atopikergruppen ein Unterschied bezüglich des Auftretens von Spermatozoen-Autoantikörpern gegenüber den Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Der Anteil der Spermatozoen-Autoantikörper im untersuchten Patientengut lag jedoch mit 2,8% gegenüber publizierten Zahlen von 3,9% in einer großen Gruppe andrologischer Patienten (Tüttelmann und Nieschlag 2009) eher niedrig. Der von zwei Arbeitsgruppen (Lizana et al. 1981, Mathur et al. 1981) bei infertilen Männern beschriebene Zusammenhang zwischen erhöhten Serum-IgE beziehungsweise Seminalplasma-IgE und Spermatozoen-Autoantikörpern bestätigte sich nicht. Da die Serum-IgE-Spiegel mit den IgE-Spiegeln im Seminalplasma korrelieren (Lizana et al. 1981), wäre es theoretisch denkbar, dass diese Immunglobuline zu einer Agglutination der Spermatozoen mit nachfolgenden negativen Auswirkungen auf die Fertilisierung führen. Bisher ist eine Fertilitätsstörung durch Immunglobuline allerdings nur für Spermatozoen-Autoantikörper vom IgA- und IgG-Typ bekannt, die u.a. zu Motilitätseinschränkungen oder Mukuspenetrationsstörungen führen können. Ein entsprechender Rezeptor für IgE wurde auf Spermien bisher nicht beschrieben. Denkbar wäre auch, dass erhöhte IgE-Spiegel oder Atopie über eine Mastzellaktivierung und Freisetzung von Entzündungsmediatoren die Blut-Hoden-Schranke schädigen und es konsekutiv zu einer vermehrten Bildung von Spermatozoen-Antikörpern kommt (im Sinne einer Autoimmunreaktion). Dafür wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch keine Hinweise gefunden, was zu dem allgemein verminderten Risiko für Autoimmunerkrankungen bei Atopikern passt (Rabin und Levinson 2008).

4.7 Atopie und endokrinologische Parameter

Die Spiegel der Geschlechtshormone Östradiol und Testosteron sowie des hypophysären LH zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Atopikern und Nicht-Atopikern.

Jedoch waren die FSH-Spiegel in der Gruppe der Sensibilisierten (Sx1 positiv) signifikant höher ($p= 0,023^*$) als in der Gruppe ohne Nachweis spezifischer IgE-

Antikörper. Für die Gruppe der Patienten mit nachweisbarer Sensibilisierung plus manifester atopischer Erkrankung waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant, es fanden sich aber tendenziell erhöhte FSH-Spiegel ($p=0,089$). In der Gruppe der Patienten mit spezifischen Sensibilisierungen, atopischer Erkrankung und erhöhtem Gesamt-IgE war dieser Trend nicht nachweisbar.

FSH stellt einen indirekten Indikator für eine funktionierende Spermatogenese dar, da es normalerweise durch negative Rückkopplung (gesteuert über Inhibin) im Rahmen des Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Regelkreises bei Störungen der Keimzellproduktion ansteigt. Damit könnten erhöhte FSH-Spiegel in der Gruppe der Sensibilisierten als Hinweis auf Störungen in der Spermatogenese gewertet werden, die jedoch noch kompensiert sind (ähnlich der kompensierten Leydigzellinsuffizienz, bei der die Testosteronspiegel im Serum normwertig sind, jedoch LH kompensatorisch erhöht ist).

In einer älteren Untersuchung an 40 Männern mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Ekzem hatte eine japanische Arbeitsgruppe keine Unterschiede in den FSH-Spiegeln zwischen Patienten und Kontrollen gefunden. Dagegen waren die Testosteron- und Östradiolspiegel erniedrigt und LH entsprechend erhöht im Vergleich zu gesunden Kontrollen gleichen Alters (Ebata et al. 1996). Bei weiblichen Patienten fanden sich keine Unterschiede gegenüber den Kontrollen (Ebata et al. 1996, Kasperska-Zajac et al. 2007). Erniedrigte Testosteronspiegel wurden allerdings bei verschiedenen schweren systemischen Erkrankungen beobachtet (Kalyani et al. 2007), so dass dies ein sekundärer Effekt im Rahmen einer schweren chronisch-entzündlichen Hauterkrankung sein kann. Die Atopiker in der von uns untersuchten Patientengruppe waren jedoch überwiegend symptomfrei oder nur leicht erkrankt, so dass eine Erniedrigung der Testosteronspiegel aufgrund der atopischen Erkrankung nicht zu erwarten war. Umgekehrt kann ein niedriger Testosteronspiegel jedoch einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausüben. Ein Fallbericht beschreibt die dramatische Besserung eines generalisierten nummulären Ekzems bei Hypogonadismus nach Testosteronsubstitution (Neuber et al. 1993). Insgesamt scheinen Androgene bei allergischen Erkrankungen eher günstige, Östrogene eher ungünstige Effekte zu haben (Chen et al. 2008).

In der Gruppe der Männer mit erhöhtem Gesamt-IgE zeigten sich gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Prolaktinspiegel ($p=0,040^*$). Die Ursache dafür ist unklar.

Prolaktinspiegel im Serum männlicher Patienten unterliegen ähnlich wie Testosteron Schwankungen, die von äußeren Einflüssen (Stressfaktoren, körperliche Anstrengung) abhängig sind (Simoni und Nieschlag 2009). Ein atopisches Ekzem als Stressfaktor und damit mögliche Ursache für die Erhöhung der Prolaktinwerte bei den hier untersuchten Patienten scheidet jedoch aus, da sich bei den Untersuchungsgruppen mit manifester atopischer Erkrankung keine erhöhten Prolaktinwerte fanden. Aufgrund der Beschränkung der statistischen Signifikanz auf nur eine Untergruppe von Atopikern ist eine zufällige Assoziation nicht auszuschließen. Möglicherweise aber spielt auch eine Störung des hormonellen Gleichgewichtes eine Rolle. Eine aktuelle Untersuchung aus China konnte bei männlichen Infertilitätspatienten eine eindeutige Korrelation zwischen erhöhten Prolaktinspiegeln und Phthalatexposition, gemessen über Phthalatspiegel in Serum und Seminalplasma, nachweisen. Darüber hinaus fand sich eine negative Korrelation von Phthalaten und Testosteron (Li et al. 2011). Für beide, sowohl für Phthalatexposition als auch für erniedrigte Testosteronspiegel, ist unabhängig voneinander bekannt, dass sie der Entstehung atopischer Erkrankungen Vorschub leisten können. Phthalate gelten als endokrine Disruptoren, die aufgrund ihrer östrogenartigen und antiandrogenen Wirkung das endokrine Gleichgewicht stören (siehe bitte Diskussion Kapitel 4.10).

4.8 Atopie und Hodenvolumen

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals ein Zusammenhang zwischen Atopiestatus und Hodenvolumen beobachtet. Das Hodengesamtvolumen (rechts und links addiert) war in der Gruppe der Männer mit Sensibilisierungen, unabhängig davon, ob in Kombination mit einer manifesten atopischen Erkrankung oder ohne, signifikant kleiner als in der Vergleichsgruppe ($p=0,027^*$ und $p=0,039^*$). Für Männer mit erhöhtem Gesamt-IgE fanden sich tendenziell kleinere Hodenvolumina, ebenso für Patienten mit atopischer Erkrankung; die Unterschiede waren aber statistisch nicht signifikant. Dasselbe gilt für die Gruppe der Männer mit atopischer Erkrankung, Nachweis von Sensibilisierungen und gleichzeitig erhöhtem Gesamt-IgE. Neben der verminderten Hodengröße zeigten sich in der Untergruppe von Männern mit Sensibilisierungen auch erhöhte FSH-Spiegel, was auf eine frühe Hodenschädigung hindeutet. Eine mögliche Erklärung für die reduzierten

Hodenvolumina ist die in diesem Zusammenhang entdeckte höhere Rate an Hodenhochstand in der Atopikergruppe. Beim Maleszensus testis kommt es je nach Therapiezeitpunkt und Art der Lageanomalie zu einer Verminderung der Hodengröße (Kollin et al. 2007).

4.9 Atopie und Hodenhochstand

Bei dem im Rahmen dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv waren Lageanomalien des Hodens mit über 10% wesentlich häufiger anzutreffen als in der Allgemeinbevölkerung, für die eine Inzidenz von 1-4% angegeben wird (Sijstermans et al. 2008, Damgaard et al. 2008, Toppari et al. 2010). Bei andrologischen Patienten ist ein Hodenhochstand in der Anamnese sehr viel häufiger. So berichteten Tüttelmann und Nieschlag (2009), dass bei 8,4% von 12945 Männern, die eine andrologische Sprechstunde wegen unerfülltem Kinderwunsch aufsuchten, ein Hodenhochstand zu eruieren war, was die Relevanz des Hodenhochstandes hinsichtlich der Einschränkungen der Zeugungsfähigkeit des Mannes belegt. Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmals ein signifikant gehäuftes Vorkommen von Hochhochstand bei Männern mit atopischen Erkrankungen. Lag eine atopische Erkrankung in Kombination mit nachweisbarem spezifischem IgE vor, fand sich signifikant häufiger ein Maleszensus als in der Vergleichsgruppe mit Nicht-Atopikern ($p= 0,034^*$). Für das alleinige Merkmal einer Sensibilisierung (Sx1 positiv) lag der Unterschied knapp oberhalb des gewählten Signifikanzniveaus ($p= 0,054$); somit zeigte sich auch in dieser Gruppe ein Trend. Bei Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel trat tendenziell ebenfalls häufiger ein Hodenhochstand auf ($p= 0,076$). Die galt jedoch nicht für die Gruppe mit atopischen Erkrankungen, spezifischen Sensibilisierungen und erhöhtem Gesamt-IgE.

In der bisherigen Literatur wurde nur vereinzelt im Rahmen von Fallbeschreibungen über das gemeinsame Auftreten von Hodenhochstand und atopischem Ekzem berichtet. Beide Merkmale lagen in diesen Fällen in Verbindung mit multiplen Pathologien (u.a. Katarakt, Keratokonus, Iridozyklitis, Kleinwuchs) vor, so dass es sich hierbei eher um syndromale Erkrankungen handelte (Singh und Mathur 1968, Ostergaard et al. 1992). Möglicherweise wurde der Zusammenhang zwischen Hodenhochstand und Atopie im Sinne immunologischer Besonderheiten (z.B.

erhöhtes Gesamt-IgE, spezifisches IgE) bisher zu wenig beachtet, da es sich in beiden Fällen um relativ häufige Phänomene handelt.

Ein interessantes Ergebnis hinsichtlich vorgeburtlicher hormoneller Einflüsse auf die Atopieentwicklung zeigen die Daten aus der Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). In diese Langzeitstudie wurden Anfang der Neunziger Jahre 14541 Schwangere eingeschlossen, und sowohl die Eltern als auch Kinder werden bis heute nachuntersucht. Dabei zeigte sich eine statistisch hochsignifikante inverse Korrelation zwischen mütterlichen Testosteronspiegeln während der Schwangerschaft und der Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels im Serum ihrer männlichen Nachkommen. Bei Mädchen hatten die Hormonspiegel keinen Einfluss auf das Gesamt-IgE (Shaheen et al. 2007).

Damit entsprechen diese Daten zum Einfluss der mütterlichen Hormone während der Embryogenese den Erkenntnissen aus epidemiologischen und experimentellen Studien, die einen tendenziell protektiven Effekt von Androgenen zeigen, während Östrogene das Immunsystem eher in Richtung Überreaktivität (Atopie, Autoimmunität) lenken (Malkin et al. 2003, Cutolo et al. 2004).

Die Ursachen des Hodenhochstandes sind nicht vollständig geklärt. Für die entscheidenden Schritte des Deszensus sind jedoch Androgene zwingend notwendig. Im Tierexperiment mit Ratten lässt sich der Descensus testis durch Gabe von Flutamid, einem Androgenantagonisten, blockieren (Nation et al. 2009, Balic et al. 2010). Die erste Phase des Deszensus beginnt zwischen der 8. und 15. Schwangerschaftswoche und unterliegt vor allem dem Einfluss von Insulin-like hormone 3 (Insl-3) und Anti-Müller-Hormon. Die zweite Phase mit der Translokation von inguinal nach skrotal findet während der 25.-30. Schwangerschaftswoche statt und ist primär Androgen-gesteuert (Virtanen und Toppari 2008, Hutson et al. 2010). Als Ursache für die Zunahme von Fehlbildungen des männlichen Genitaltraktes in den letzten Jahrzehnten werden neben mütterlichem Alkoholkonsum, Schwangerschaftsdiabetes und Analgetikamissbrauch auch Substanzen aus dem Bereich der endokrinen Disruptoren, wie z.B. Phthalate, angeschuldigt (Jensen et al. 2010, Kim et al. 2010, Toppari et al. 2010). Man vermutet, dass die östrogenartige respektive direkt antiandrogene Wirkung dieser Chemikalien den Deszensusprozess stört (Mikkila et al. 2006, Toppari et al. 2006).

Für Hodenhochstand ist bekannt, dass er einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung von Hodentumoren darstellt. Das Risiko, einen Hodentumor zu entwickeln, ist gemäß einer aktuellen Meta-Analyse für Männer mit einer Lageanomalie des Hodens 4-5 mal höher als in der Normalbevölkerung (Cook et al. 2010). Wenn die Assoziation von Hodenhochstand und Atopie konsistent ist, wäre bei Atopikern eine erhöhte Rate an Hodentumoren zu erwarten. Swerdlow und Kollegen konnten in einer Untersuchung von 1987 einen Zusammenhang von Hodentumoren mit Atopie nachweisen. Das Risiko für Atopiker, an einem Hodentumor zu erkranken, war 1,8fach erhöht (Swerdlow et al. 1987). Allerdings ist die Inzidenz von Hodentumoren in den letzten 20 Jahren so stark angestiegen, dass zusätzlich Umweltfaktoren eine Rolle spielen müssen (Jorgensen et al. 2011). Dabei werden wie beim Hodenhochstand Substanzen mit östrogenartiger Wirkung angeschuldigt (Bouskine et al. 2008, Bouskine et al. 2009).

Daraus ergibt sich die Hypothese, dass der erhöhten Maleszensus-Rate und der Atopie ein gemeinsamer Einflussfaktor zugrunde liegt, der über eine Erniedrigung der mütterlichen Testosteronspiegel während der Embryogenese eine erhöhte Atopieneigung bei Jungen bedingt und gleichzeitig im Sinne eines endokrinen Störfaktors den Descensus testis beeinflusst.

Da beide Phänomene erst in den letzten Jahrzehnten in einigen Regionen der Welt deutlich zugenommen haben, ist ein Umweltfaktor als Ursache wahrscheinlich.

4.10 Endokrine Disruptoren als mögliches Bindeglied zwischen Atopie und Störungen des männlichen Genitaltraktes ?

Eine mögliche Erklärung für die erstmals in der vorliegenden Arbeit beschriebene Häufung von Hodenhochstand und kleineren Hodenvolumina bei Männern mit Atopie in Kombination mit endokrinologischen Auffälligkeiten in dieser Gruppe könnte ein gemeinsamer Umweltfaktor mit antiandrogener Wirkung sein.

Epidemiologische Daten verzeichneten in den letzten Jahrzehnten sowohl einen Anstieg atopischer Erkrankungen (Jarvis und Burney 1998), als auch einen Anstieg von Entwicklungsstörungen der männlichen Geschlechtsorgane mit Hodenhochstand und Hypospadie (Kim et al. 2010). Darüber hinaus wurde in den Industrienationen

über mehrere Jahrzehnte hinweg eine Verschlechterung der Spermaqualität festgestellt (Carlsen et al. 1992, Auger et al. 1995, Irvine et al. 1996), wobei die Zahlen der letzten Jahre wieder einen Aufwärtstrend zeigen (Olsen et al. 2011). Auch bei den atopischen Erkrankungen scheint in den industrialisierten Ländern nach deutlichem Anstieg in den letzten Jahrzehnten ein Plateau erreicht (Jarvis und Burney 1998, Zöllner 2005).

Als mögliche Ursache für die steigende Zahl an testikulären Dysgenesien werden Umweltfaktoren mit östrogenartiger Wirkung diskutiert (Maffini et al. 2006). Im Tierversuch führen Phthalatexpositionen zu Entwicklungsstörungen der männlichen Geschlechtsorgane mit Hypospadien und Hodenhochstand (Forster 2006, Welsh et al. 2008, Rider et al. 2009). Auch beim Menschen finden sich Hinweise auf eine Assoziation von Xenoöstrogenen (körperfremde Stoffe mit östrogenen Wirkung) mit testikulären Dysgenesien (Swan 2000, Toppari et al. 2010).

Es existieren zahlreiche Hinweise, dass ein verändertes Östrogen-Androgen-Verhältnis Auswirkungen auf die Manifestation atopischer Erkrankungen haben kann und diese durch niedrige Androgenspiegel begünstigt werden. So weisen atopische Erkrankungen hinsichtlich ihrer Häufigkeit erhebliche geschlechtspezifische Unterschiede in Anhängigkeit des hormonellen Status auf. Beispielsweise tritt Asthma bronchiale bei Jungen deutlich häufiger auf. Nach der Pubertät aber sind vermehrt Frauen betroffen, jedoch nur solange sich diese in der reproduktiven, hormonell aktiven Phase befinden (Chen et al. 2003, Osman et al. 2007). Auch bei der Rhinokonjunktivitis dominieren die Jungen vor der Pubertät. Für das atopische Ekzem ist die Geschlechtspräferenz weniger eindeutig (Chen et al. 2008).

Auf der Suche nach einer Erklärung für die steigende Prävalenz von Asthma und anderen allergischen Erkrankungen weisen Narita et al. (2007) auf einen möglichen Mechanismus hin, wie Umweltfaktoren mit östrogenartiger Wirkung die Entstehung allergischer Erkrankungen begünstigen könnten. In experimentellen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass Xenoöstrogene über einen Rezeptor auf Mastzellen binden, diese aktivieren, die Degranulation fördern und zusätzlich die IgE-vermittelte Degranulation verstärken (Zaitsev et al. 2007).

Um die Hypothese eines gemeinsamen Umweltfaktors, der sowohl die Manifestation atopischer Erkrankungen als auch die Entwicklung der männlichen

Fortpflanzungsorgane beeinflusst, zu erhärten, sind weitere, möglichst prospektive Studien mit entsprechenden allergologischen, toxikologischen und endokrinologischen Untersuchungen notwendig.

5. Zusammenfassung

Vorausgegangene epidemiologische, klinische und experimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine Assoziation zwischen Fertilitätsstörungen beim Mann und atopischen Erkrankungen (allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, atopisches Ekzem) respektive atopischer Diathese (erhöhtes Gesamt-IgE, Nachweis von spezifischem IgE).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, erstmals an einem großen Patientenkollektiv mögliche Zusammenhänge zwischen Atopie und Störungen der männlichen Fertilität zu untersuchen. Dazu wurde bei 908 Männern, die sich wegen unerfülltem Kinderwunsch in der andrologischen Sprechstunde vorstellten, in Ergänzung zur andrologischen Routine-Diagnostik eine allergologisch-dermatologische Abklärung durchgeführt. Diese umfasste die Erhebung der Atopieanamnese, eine dermatologische Untersuchung, die Bestimmung des Gesamt-IgE im Serum sowie eine Screening-Untersuchung auf das Vorliegen von spezifischen IgE-Antikörpern gegen häufige Inhalationsallergene im Blut.

Zur genaueren Analyse wurden verschiedenen Untergruppen von Atopikern aus den Atopiemerkmalen atopische Erkrankung, erhöhtes Gesamt-IgE und Nachweis spezifischer Sensibilisierungen sowie ihren Kombinationen gebildet.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte der bisher in Studien mit kleiner Fallzahl publizierte Zusammenhang zwischen Atopie und Veränderungen der Spermaqualität nicht bestätigt werden. So zeigten sich keine Unterschiede in den Ejakulatvariablen Gesamtzahl, Konzentration, Motilität und Morphologie zwischen Männern mit und ohne Atopie. Spermatozoenautoantikörper als immunologische Sterilitätsursache wurden in den verschiedenen Untergruppen der Atopiker nicht gehäuft beobachtet.

Es gelang nachzuweisen, dass atopische Diathese und atopische Erkrankungen bei andrologischen Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Hormonspiegel von Testosteron und Östradiol haben. Es zeigten sich jedoch bei Patienten mit spezifischen Sensibilisierungen signifikant höhere FSH-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Nachweis von spezifischem IgE ($p=0,023^*$), was als ein Indikator für eine schlechtere Hodenfunktion gedeutet werden könnte. Männer mit erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel wiesen zusätzlich erhöhte Prolaktinspiegel auf ($p=0,040^*$).

Bei Männern mit spezifischen Sensibilisierungen konnte eine signifikant reduzierte Hodengröße detektiert werden ($p= 0,027^*$). Dies galt auch für Männer mit atopischen Erkrankungen, wenn gleichzeitig spezifische IgE-Antikörper im Blut nachgewiesen werden konnten ($p= 0,039^*$).

Bei diesen Patienten wurde darüber hinaus signifikant häufiger ein Hodenhochstand beobachtet ($p= 0,034^*$). Dies galt in der Tendenz auch für Männer mit alleiniger Sensibilisierung ohne manifeste atopische Erkrankung ($p= 0,054$), allerdings nicht für die Gruppe mit atopischer Erkrankung, spezifischen Sensibilisierungen und erhöhtem Gesamt-IgE.

Insgesamt lag die Zahl der Männer mit Hodenhochstand in der Anamnese in der untersuchten Patientengruppe mit 10,7% erwartungsgemäß deutlich über der Prävalenz in der Gesamtbevölkerung, jedoch im Rahmen dessen, was für Patienten mit Fertilitätsstörungen beschrieben wurde.

Über die Ursachen von kleineren Hodenvolumina, vermehrter Inzidenz von Hodenhochstand und erhöhten FSH- oder Prolaktin-Spiegeln bei Atopikern kann derzeit nur spekuliert werden. Eine Hypothese bezieht sich auf Umweltfaktoren mit östrogenartiger Wirkung, z.B. Phthalate. Diese werden derzeit sowohl als Promotoren allergischer Reaktionen als auch im Zusammenhang mit Deszensusstörungen diskutiert und könnten somit ein mögliches Bindeglied zwischen Atopie und Störungen im Bereich des männlichen Genitaltraktes darstellen.

6. Literatur

6.1 Literaturverzeichnis

Agarwal, S., Choudhury, M., Banerjee, A. Mast cells and idiopathic male infertility. *Int J Fertil*, 1987; 32: 283-286.

Allam, J. P., Langer, M., Fathy, A., Oltermann, I., Bieber, T., Novak, N., Haidl, G. Mast cells in the seminal plasma of infertile men as detected by flow cytometry. *Andrologia*, 2009; 41: 1-6.

Andreou, E., Mahmoud A., Vermeulen L., Schoonjans F., Comhaire F. Comparison of different methods for the investigation of antisperm antibodies on spermatozoa, in seminal plasma and in serum. *Hum Reprod*, 1995; 10: 125-131.

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

Bachert, C., Kardorff, B., Virchow, C. Immunologie und Allergenkunde – Allergische Rhinitis. In: *Allergische Erkrankungen in der Praxis*. Bachert, C., Kardorff, B., Virchow, C. (Hrsg.), 2. Auflage, Uni-Med, Bremen, 2001: 17-20.

Balic, A., Nation, T., Buraundi, S., Farmer, P., Newgreen, D., Southwell, B. und Hutson, J. Hidden in plain sight: the mammary line in males may be the missing link regulating inguinoscrotal testicular descent. *J Pediatr Surg*, 2010; 45: 414-418.

Barratt, C. L., Robinson, A., Spencer, R. C., Kinghorn, G. R., White, A., Harrison, P. E., Kessopoulou, E., Cooke, I. D. Seminal peroxidase positive cells are not an adequate indicator of asymptomatic urethral genital infection. *Int J Androl*, 1990; 13: 361-368.

Barbee, R. A., Halonen, M., Lebowitz, M., Burrows, B. Distribution of IgE in a

community population sample: correlations with age, sex and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol*, 1981; 68: 106-111.

Behrendt, H., Hilscher, B., Passia, D., Hofmann, N., Hilscher, W. The occurrence of mast cells in the human testis. *Acta Anat*, 1981; 111: 14-16.

Bouskine, A., Nebout, M., Mograbi, B., Brucker-Davis, F., Roger, C., Fenichel, P. Estrogens promote human testicular germ cell cancer through a membrane-mediated activation of extracellular regulated kinase and protein kinase A. *Endocrinology*, 2008; 149: 565-573.

Bouskine, A., Nebout, M., Brucker-Davis, F., Benahmed, M., Fenichel, P. Low doses of bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled estrogen receptor. *Environ Health Perspect*, 2009; 117: 1053-1058.

Bousquet, J., Khaltaev, N., Cruz, A. A., Denburg, J., Fokkens, W. J., Togias, A., Zuberbier, T., Baena-Cagnani, C. E., Canonica, G. W., van Weel, C., Agache, I., Ait-Khaled, N., Bachert, C., Blaiss, M. S., Bonini, S., Boulet, L. P., Bousquet, P. J., Camargos, P., Carlsen, K. H., Chen, Y., Custovic, A., Dahl, R., Demoly, P., Douagui, H., Durham, S. R., van Wijk, R. G., Kalayci, O., Kaliner, M. A., Kim, Y. Y., Kowalski, M. L., Kuna, P., Le, L. T., Lemiere, C., Li, J., Lockey, R. F., Mavale-Manuel, S., Meltzer, E. O., Mohammad, Y., Mullol, J., Naclerio, R., O'Hehir, R. E., Ohta, K., Ouedraogo, S., Palkonen, S., Papadopoulos, N., Passalacqua, G., Pawankar, R., Popov, T. A., Rabe, K. F., Rosado-Pinto, J., Scadding, G. K., Simons, F. E., Toskala, E., Valovirta, E., van Cauwenberge, P., Wang, D. Y., Wickman, M., Yawn, B. P., Yorgancioglu, A., Yusuf, O. M., Zar, H., Annesi-Maesano, I., Bateman, E. D., Ben Kheder, A., Boakye, D. A., Bouchard, J., Burney, P., Busse, W. W., Chan-Yeung, M., Chavannes, N. H., Chuchalin, A., Dolen, W. K., Emuzyte, R., Grouse, L., Humbert, M., Jackson, C., Johnston, S. L., Keith, P. K., Kemp, J. P., Klossek, J. M., Larenas-Linnemann, D., Lipworth, B., Malo, J. L., Marshall, G. D., Naspitz, C., Nekam, K., Niggemann, B., Nizankowska-Mogilnicka, E., Okamoto, Y., Orru, M. P., Potter, P., Price, D., Stoloff, S. W., Vandenplas, O., Viegi, G., Williams, D. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy*, 2008; 63 (Suppl. 86): 8-160.

Bousquet, P. J., Castelli, C., Daures, J. P., Heinrich, J., Hopper, R., Sunyer, J., Wjst, M., Jarvis, D., Burney, P. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann Epidemiol*, 2010; 20: 797-803.

Bradding, P., Feather, I. H., Wilson, S., Bardin, P. G., Heusser, C. H., Holgate, S. T., Howarth, P.H. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. The mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol*, 1993; 151: 3853-3865.

Broder, I., Higgins, M. W., Mathews, K. P., Keller, J. B. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. IV. Natural history. *J Allergy Clin Immunol*, 1974; 54: 100-110.

Buckley, R. H., Wray, B. B., Belmaker, E. Z. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972; 49: 59-70.

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

Carosso, A., Bugiani, M., Migliore, J., Anto, M., DeMarco, R. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy in young European adults. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007; 142: 230-238.

Chen, W., Mempel, M., Schober, W., Behrendt, H., Ring, J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*, 2008; 63: 1418-1427.

Chen, Y., Stewart, P., Johansen, H., McRae, L., Taylor, G. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J Clin Epidemiol*, 2003; 56: 180-187.

Cincik, M., Sezen, S. C. The mast cells in semen: their effects on sperm motility. *Arch Androl*, 2003; 49: 307-311.

Coca, A. F., Cooke, R. A. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. *J Immunol*, 1923; 8: 163-182.

Coca, A. F., Grove, E. F. Studies in hypersensitiveness. XIII. A study of the atopic regains. *J Immunol*, 1925; 10: 445-464.

Comhaire, F. H., Mahmoud, A. M., Depuydt, C. E., Zalata, A. A., Christophe, A. B. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update*, 1999; 5: 393-398.

Cook, M. B., Akre, O., Forman, D., Madigan, M P., Richiardi, L., McGlynn, K. A. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son. *Int J Epidemiol*, 2010; 39: 1605-1618.

Coombs, R. R. A., Gell, P. G. H. The Classification of allergic reactions underlying disease. In: *Clinical Aspects of Immunology*. Gell, P. G. H., Coombs, R. R. A. (Hrsg.), Davis, Philadelphia, 1963: 317.

Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Serio, B., Straub, R. H. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus*, 2004; 13: 635-638.

Damgaard, I. N., Jensen, T. K., Petersen, J. H., Skakkebaek, N. E., Toppari, J., Main, K. M. Risk factors for congenital cryptorchidism in a prospective birth cohort study. *PLoS One*, 2008; 3: e3051.

De Rosa, M., Zarrilli, S., Di Sarno, A., Milano, N., Gaccione, M., Boggia, B., Lombardi, G., Colao, A. Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment. *Endocrine*, 2003; 20: 75-82.

Dey, P., Ray, R. Quantitative analysis of mast cells in testicular aspiration cytology smears in azoospermic males. *Diagn Cytopathol*, 1993; 9: 685-686.

Diemer, T., Huwe, P., Ludwig, M., Hauck, E. W., Weidner, W. Urogenital infection and sperm motility. *Andrologia*, 2003; 35: 283-287.

Ebata, T., Itamura, R., Aizawa, H. und Niimura, M. Serum sex hormone levels in adult patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*, 1996; 23: 603-605.

Ekladios, E. M., Girgis, S. M., Salem, D., Fahmy, I. M., Mostafa, T., Khalil, G. R. Immunoglobulin E in serum and semen of infertile men. *Andrologia*, 1988; 20: 485-491.

Elzanaty, S., Malm, J., Giwercman, A. Visco-elasticity of seminal fluid in relation to the epididymal and accessory sex gland function and its impact on sperm motility. *Int J Androl*, 2004; 27: 94-100.

ESHRE Good clinical treatment in assisted reproduction. An ESHRE position paper, 2008 (zitiert: 20.12.2009).

http://www.eshre.eu/binarydata.aspx?type=doc&sessionId=dbzxjb45ljvdvmqtxs34u3bh/Good_Clinical_treatment_in_Assisted_Reproduction_ENGLISH.pdf.

Evers, J. H., Collins, J., Clarke, J. Surgery or embolisation for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database System Rev* CD000479, 2008.

Flohr, C., Johansson, S. G., Wahlgren, C. F., Williams, H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 150-158.

Foster, P. M. D. Disruption or reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. *Int J Andol*, 2006; 29: 140-147.

Francavilla, F., Romano, R., Santucci, R., Marrone, V., Properzi, G., Ruvolo, G. Interference of antisperm antibodies with the induction of the acrosome reaction by zona pellucida (ZP) and its relationship with the inhibition of ZP binding. *Fertil Steril*, 1997; 67: 1128-1133.

Gall, H., Rudofsky, G., Bähren, W., Roth, J., Altwein, J.E. Intravasale Druckmessungen und Phlebographie der Vena renalis. Ein Beitrag zur Ätiologie der Varicocele. *Urologe A*, 1987; 26: 325-330.

Garrett, C., Liu, D. Y., Baker, H. W. Selectivity of the human sperm-zona pellucida binding process to sperm head morphometry. *Fertil Steril*, 1997; 67: 362-371.

Gazvani, M. R., Wood, S. J., Thomson, A. J., Kingsland, C. R., Lewis-Jones, D. I. Assessment of testicular core temperatures using microwave thermography. *Hum Reprod*, 2000; 15: 1723-1726.

Gergen, P. J., Arbes, S. J., Jr., Calatroni, A., Mitchell, H. E., Zeldin, D. C. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124: 447-453.

Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007 [zitiert: 29.10.2008].
<http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=309>.

Gubin, D. A., Dmochowski, R., Kutteh, W. H. Multivariant analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. *Am J Reprod Immunol*, 1998; 39: 157-160.

Hanifin, J. M., Rajka, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 1980; 92: 44-47.

Harrison, R. F., Unwin, A. Atopy in couples with unexplained infertility. *Br J Obstet Gynaecol*, 1989; 96: 192-195.

Heidenreich, A., Bonfig, R., Wilbert, D. M., Strohmaier, W. L., Engelmann, U. H. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol*, 1994; 31: 69-76.

Hibi, H., Kato, K., Mitsui, K., Taki, T., Yamada, Y., Honda, N., Fukatsu, H., Yamamoto, M. Treatment of oligoasthenozoospermia with tranilast, a mast cell blocker, after long-term administration. *Arch Androl*, 2002; 48: 451-459.

Hjollund, N. H., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Giwercman, A., Olsen, J. Danish First Pregnancy Planner Study Team. Reproductive effects of male psychologic stress. *Epidemiology*, 2004; 15: 21-27.

Hofny, E. R., Ali, M. E., Abdel-Hafez, H. Z., Kamal Eel, D., Mohamed, E. E., Abd El-Azeem, H. G. und Mostafa, T. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*, 2010; 94: 581-584.

Horwood, L. J., Fergusson, D. M., Shannon, F. T. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*, 1985; 5: 859-868.

Hutson, J. M., Balic, A., Nation, T., Southwell, B. Cryptorchidism. *Semin Pediatr Surg*, 2010; 19: 215-224.

Irvine, S., Cawood, E., Richardson, D., MacDonald, E., Aitken, J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ*, 1996; 312: 467-471.

Ishizaka, K., Ishizaka, T. Identification of gamma-E-antibodies as carrier of reaginic activity. *J Immunol*, 1967; 99: 1187-1198.

Jarvis, D., Burney, P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ*, 1998; 316: 607-610.

Jensen, M. S., Rebordosa, C., Thulstrup, A. M., Toft, G., Sorensen, H. T., Bonde, J.P., Henriksen, T. B., Olsen, J. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology*, 2010; 21: 779-785.

Johansson, S.G. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 1967; 2: 951-953.

Johansson, S. G., Hourihane, J. O., Bousquet, J., Brujnzeel-Koomen, C., Dreborg, S., Haahtela, T., Kowalski, M. L., Mygind, N., Ring, J., van Cauwenberge, P., van Hage-Hamsten, M., Wüthrich, B.; EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001; 56: 813-824.

Jorgensen, N., Vierula, M., Jacobsen, R., Pukkala, E., Perheentupa, A., Virtanen, H. E., Skakkebaek, N. E., Toppari, J. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl*, 2011; 02. März. 2011, epub.

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

Kalyani, R. R., Gavini, S., Dobs, A. S. Male hypogonadism in systemic disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007; 36: 333-348.

Kasperska-Zajac, A., Brzoza, Z., Rogala, B. Serum concentration of dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone in women with severe atopic eczema/dermatitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2007; 17: 160-163.

Katz, D. F., Morales, P., Samuels, S. J., Overstreet, J. W. Mechanisms of filtration of morphologically abnormal human sperm by cervical mucus. *Fertil Steril*, 1990; 54: 513-516.

Kim, S .C., Kwon, S. K., Hong, Y. P. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias of registry-based data in Korea: a comparison between industrialized areas of petrochemical estates and a nonindustrialized area. *Asian J Androl*, 2010; 23. August 2010, epub.

Kim, T. S., Jung, K. K., Kim, S. S., Kang, I. H., Baek, J. H., Nam, H. S., Hong, S. K., Lee, B. M., Hong, J. T., Oh, K. W., Kim, H. S., Han, S. Y., Kang, T. S. Effects of in utero exposure to Di(n-Butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health*, 2010; A 73: 1544-1559.

Köhn, F. M. Andrologische Routine-Untersuchungen. In: *Fallstricke und Fehlerquellen in der Dermatologie*. Köhn, F. M., Ring, J. (Hrsg.), Springer, Wien, 2004: 310-323.

Kohl, B., Kohl, H., Krause, W., Deichert, U. The clinical significance of antisperm antibodies in infertile couples. *Hum Reprod*, 1992; 7: 1384-1387.

Kollin, C., Karpe, B., Hesser, U., Granholm, T., Ritzen, E. M. Surgical treatment of unilaterally undescended testes: testicular growth after randomization to orchiopexy at age 9 months or 3 years. *J Urol*, 2007; 178: 1589-1593.

Konietzko, N., Fabel, H. Die großen Lungenkrankheiten: Asthma bronchiale. In: *Weißbuch Lunge*. Konietzko, N., Fabel, H. (Hrsg.), Thieme, Stuttgart, 2000: 10-14.

Krämer, U., Oppermann, H., Ranft, U., Schäfer, T., Ring, J., Behrendt, H. Differences in allergy trends between East and West Germany and possible explanations. *Clin Exp Allergy*, 2010; 40: 289-298.

Kremer, J., Jager, S. The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Hum Reprod*, 1992; 7: 781-784.

Künzle, R., Mueller, M. D., Hänggi, W., Birkhäuser, M. H., Drescher, H., Bersinger, N. A. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*, 2003; 79: 287-291.

Lee, P. A. Fertility in cryptorchidism: epidemiology and other outcome studies. *Urology*, 2005; 66: 427-431.

Li, S., Dai, J., Zhang, J., Zhang, Z., Chen, B. An association of elevated serum prolactin with phthalate exposure in adult men. *Biomed Environ Sci*, 2011; 24: 31-39.

Lizana, J., Eneroth, P., Bygdeman, M. The occurrence of immunoglobulin E in Human seminal plasma. *J Reprod Immunol*, 1981; 3: 271-282.

Lundin, K., Söderlund, B., Hamberger, L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization, pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod*, 1997; 12: 2676-2681.

Maffini, M. V., Rubin, B. S., Sonnenschein, C., Soto, A. M. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. *Mol Cell Endocrinol*, 2006; 254-255: 179-186.

Malkin, C. J., Pugh, P. J., Jones, R. D., Jones, T. H., Channer, K. S. Testosterone as a protective factor against atherosclerosis--immunomodulation and influence upon plaque development and stability. *J Endocrinol*, 2003; 178: 373-380.

Marmar, J. L., Agarwal, A., Prabakaran, S., Agarwal, R., Short, R. A., Benoff, S., Thomas, A. J. Jr. Reassessing the value of varicocelelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis. *Fertil Steril*, 2007; 88: 639-648.

Marshburn, P. B., Kutteh, W. H. The role of antisperm antibodies in infertility. *Fertil Steril*, 1994; 61: 799-811.

Martin, D. C. Malignancy in the cryptorchid testis. *Urol Clin North Am*, 1982; 9: 371-376.

Maseki, Y., Miyake, K., Mitsuya, H., Kitamura, H., Yamada, K. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. *Fertil Steril*, 1981; 36: 814-817.

Masoli, M., Fabian, D., Holt, S., Beasley, R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. *Allergy*, 2004; 59: 469-478.

Mathur, S., Williamson, H. O., Baker, E. R., Fudenberg, H. H. Immunoglobulin E levels and antisperm antibody titers in infertile couples. *Am J Obstet Gynecol*, 1981; 140: 923-930.

Matricardi, P. M., Bockelbrink, A., Keil, T., Grüber, C., Niggemann, B., Hamelmann, E., Wahn, U., Lau, S. Dynamic evolution of serum immunoglobulin E to airborne allergens throughout childhood: results from the Multi-Centre Allergy Study birth cohort. *Clin Exp Allergy*, 2009; 39: 1551-1557.

Meineke, V., Frungieri, M. B., Jessberger, B., Vog, H., Mayerhofer, A. Human testicular mast cells contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile men. *Fertil Steril*, 2000; 74: 239-244.

Mikkila, T. F., Toppari, J., Paranko, J. Effects of neonatal exposure to 4-tert-octylphenol, diethylstilbestrol and flutamide on steroidogenesis in infantile rat testis. *Toxicol Sci*, 2006; 91: 456-466.

Munuce, M. J., Berta, C. L., Pauluzzi, F., Caille, A. M. Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality. *Urol Int*, 2000; 65: 200-203.

Nagai, T., Takaba, H., Miyake, K., Hirabayashi, Y., Yamada, K. Testicular mast cell heterogeneity in idiopathic male infertility. *Fertil Steril*, 1992; 57: 1331-1336.

Narita, S., Goldblum, R. M., Watson, C. S., Brooks, E. G., Estes, D. M., Curran, E. M., Midoro-Horiuti, T. Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. *Environ Health Perspect*, 2007; 115: 48-52.

Nation, T., Balic, A., Buraundi, S., Farmer, P., Newgreen, D., Southwell, B., Hutson, J. The antiandrogen flutamide perturbs inguinoscrotal testicular descent in the rat and suggests a link with mammary development. *J Pediatr Surg*, 2009; 44: 2330-2334.

Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). NVL Asthma, 2. Auflage, 2009 [zitiert: 08.01.2010]. <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/asthma>.

Neuber, K., Gerhard, C., Held, K. R., Ring, J. Dramatic improvement of nummular eczema after parental testosterone substitution in a patient with mixed gonadal dysgenesis. *Allergo J*, 1993; 2: 77-78.

Nistal, M., Santamaria, L., Paniagua, R. Mast cells in the human testis and epididymis from birth to adulthood. *Acta Anat (Basel)*, 1984; 119: 155-160.

Nöske, H. D., Weidner, W. Varicocele – a historical perspective. *World J Urol*, 1999; 17: 151-157.

Novak, N., Bieber, T. Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 252-262.

Olsen, J., Zhu, J. L., Ramlau-Hansen, C. H. Has fertility declined in recent decades? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011; 90: 129-135.

Omenaas, E., Bakke, P., Elsayed, S., Hanao, R., Gulsvik, A. Total and specific serum IgE levels in adults: relationship to sex, age and environmental factors. *Clin Exp Allergy*, 1994; 24: 530-539.

Osman, M., Hansell, A. L., Simpson, C. R., Hollowell, J., Helms P. J. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J*, 2007; 16: 28-35.

Ostergaard, G. Z., Nielsen, H., Friis, B. Defective monocyte oxidative metabolism in a child with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Eur J Pediatr*, 1992; 151: 291-294.

Pawankar, R., Okuda, M., Yssel, H., Okumura, K., Ra, C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest*, 1997; 99: 1492-1499.

Pettersson, A., Richiardi, L., Nordenskjold, A., Kaijser, M., Akre, O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*, 2007; 356: 1835-1841.

Portier, P., Richet, C. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol*, 1902; 54: 170.

Pound, N., Javed, M. H., Ruberto, C., Shaikh, M. A., Del Valle, A. P. Duration of sexual arousal predicts semen parameters for masturbatory ejaculates. *Physiol Behav*, 2002; 76: 685-689.

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

Rabin, R. L., Levinson, A. I. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin Exp Immunol*, 2008; 153: 19-30.

Reinhardt, A., Haidl, G., Schill, W.B. Granulocyte elastase indicates silent male genital tract inflammation and appropriate anti-inflammatory treatment. *Andrologia*, 1997; 29: 187-192.

Richthoff, J., Elzanaty, S., Rylander, L., Hagmar, L., Giwercman, A. Association between tobacco exposure and reproductive parameters in adolescent males. *Int J Androl*, 2008; 31: 31-39.

Rider, C. V., Wilson, V. S., Howdeshell, K. L., Hotchkiss, A. K., Furr, J. R., Lambright, C. R., Gray, L. E., Jr. Cumulative effects of an utero administration of mixtures of “antiandrogens” on male rat reproductive development. *Toxicol Pathol*, 2009; 37: 100-113.

Ring, J. IgE und Atopie. In: *Angewandte Allergologie*. Ring J. (Hrsg.), Urban und Vogel, München, 2004: 34-35.

Ring, J., Darsow, U., Jacob, T., Behrendt, T. Eczema and dermatitis. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org*, 2005; 17: 19-25.

Ring, J., Krämer, U., Schäfer, T., Abeck, D., Vieluf, D., Behrendt, H. Environmental risk factors for respiratory and skin atopy: results from epidemiological studies in former East and West Germany. *Int Arch Allergy Immunol*, 1999; 118: 403-407.

Robert Koch Institut (RKI). Telefonischer Gesundheitssurvey des RKI (2. Welle) – Deskriptiver Ergebnisbericht. 2006 [zitiert: 05.11.2008]. http://www.rki.de/cln_100/nn_199884/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/gstel04.

Rowe, P. J., Comhaire, F. H., Hargreave, T. B., Mahmoud, A. M. (Hrsg.) WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, 2000: 5-7.

Samter, M., Beers, R. F. Jr. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy*, 1967; 40: 281-293.

Sapigni, T., Biavati, P., Simoni, M., Viegi, G., Baldacci, S., Carrozzi, L., Modena, P., Pedreschi, M., Vellutini, M., Paoletti, P. The Po River Delta Respiratory Epidemiological Survey: an analysis of factors related to level of total serum IgE. *Eur Respir J*, 1998; 11: 278-283.

Sator, P. G., Schmidt, J. B., Hönigsmann, H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 48: 352-358.

Schäfer, T., Ring, J. Epidemiology of allergic diseases. *Allergy*, 1997; 52 (Suppl. 38): 14-22.

Schäper, C., Glaser, S., Obst, A., Schmidt, C. O., Volzke, H., Felix, S. B., Ewert, R., Koch, B. Symptoms and diagnosis of asthma in a general population - longitudinal results from the SHIP database. *J Asthma*, 2010; 47: 860-864.

Schill, W B., Schneider, J., Ring, J. The use of ketotifen, a mast cell blocker, for treatment of oligo- and asthenozoospermia. *Andrologia*, 1986; 18: 570-573.

Schlaud, M., Atzpodien, K., Thierfelder, W. Allergische Erkrankungen – Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 2007; 50: 701-710.

Schmitt, J., Schmitt, N. M., Kirch, W., Meurer, M. Significance of atopic dermatitis in outpatient medical care. Analysis of health care data from Saxony. *Hautarzt*, 2009; 60: 320-327.

Shaheen, S. O., Hines, M., Newson, R. B., Wheeler, M. D., Herrick, R., Strachan, D. P., Jones, R. W., Burney, P. G., Henderson, A. J. Maternal testosterone in pregnancy and atopic outcomes in childhood. *Allergy*, 2007; 62: 25-32.

Shibahara, H., Shiraishi, Y., Hirano, Y., Suzuki, T., Takamizawa, S., Suzuki, M. Diversity of the inhibitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to the surface of ejaculated human sperm. *Hum Reprod*, 2003; 18: 1469-1473.

Sijstermans, K., Hack, W. W., Meijer, R. W., van der Voort-Doedens, L. M. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. *Int J Androl*, 2008; 31: 1-11.

Simoni, M., Nieschlag, E. Endokrine Labordiagnostik. In: Andrologie. Nieschlag, E., Behre, H., Nieschlag, S. (Hrsg.), Springer, Heidelberg, 2009: 116-123.

Singh, G., Mathur, J. S. Atopic erythroderma with bilateral cataract, unilateral keratoconus and iridocyclitis, and undescended testes. *Br J Ophthalmol*, 1968; 52: 61-63.

Spiessens, C., Vanderschueren, D., Meuleman, C., D'Hooghe, T. Isolated teratozoospermia and intrauterine insemination. *Fertil Steril*, 2003; 80: 1185-1189.

Swan, S. H. Intrauterine exposure to diethylstilbestrol: long-term effects in humans. *APMIS*, 2000; 108: 793-804.

Sweeney, T. E., Rozum, J. S., Gore, R. W. Alteration of testicular microvascular pressures during venous pressure elevation. *Am J Physiol*, 1995; 269: 37-45.

Swerdlow, A. J., Huttly, S. R., Smith, P. G. Testicular cancer and antecedent diseases. *Br J Cancer*, 1987; 55: 97-103.

Toppari, J., Virtanen, H., Skakkebaek, N. E., Main, K. M. Environmental effects on hormonal regulation of testicular descent. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2006; 102: 184-186.

Toppari, J., Virtanen, H. E., Main, K. M., Skakkebaek, N. E. Cryptorchidism and hypospadias as a sign of testicular dysgenesis syndrome (TDS): environmental connection. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2010; 88: 910-919.

Tüttelmann, F., Nieschlag, E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Andrologie. Nieschlag, E., Behre, H., Nieschlag, S. (Hrsg.), Springer, Heidelberg, 2009: 90-96.

Virtanen, H. E., Toppari, J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update*, 2008; 14: 49-58.

Weidinger, S., Mayerhofer, A., Frungieri, M. B., Meineke, V., Ring, J., Köhn, F. M. Mast cell-sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility. *Hum Reprod*, 2003; 18: 2519-2524.

Weidinger, S., Mayerhofer, A., Kunz, L., Albrecht, M., Sbornik, M., Wunn, E., Hollweck, R., Ring, J., Köhn, F. M. Tryptase inhibits motility of human spermatozoa mainly by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *Hum Reprod*, 2005; 20: 456-461.

Weidinger, S., Rodríguez, E., Stahl, C., Wagenpfeil, S., Klopp, N., Illig, T., Novak, N. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 724-726.

Welsh, M., Saunders, P. T., Fiskens, M., Scott, H. M., Hutchison, G. R., Smith, L. B., Sharpe, R. M. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest*, 2008; 118: 1479-1490.

Widal, F., Abrami, P., Lermoyez, J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *La presse medical*, 1922; 30: 189-192.

Wiesner, G., Todzy-Wolff, I., Hoffmeister, H. Heuschnupfen. Andere Allergien. Inhalationsallergien. In: *Die Gesundheit der Deutschen: Ein Ost-West-Vergleich. SozEp-Hefte*, 1994; 4: 78-102.

Wise, F., Sulzberger, M. B. Footnote problem of eczema, neurodermatitis and lichenification. In: *The 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology*. Wise F, Sulzberger MB (Hrsg.), Year Book Publishers, Chicago, 1933: 38-39.

WHO. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl*, 1987; 10 (Suppl. 7): 19-24.

WHO. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Third Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1992.

WHO. Manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Rowe, P. J., Comhaire, F.H., Hargreave, T.B., Mellows, H.J. (Hrsg.), Cambridge University Press, Cambridge, 1993.

WHO. Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und Spermien-Zervikalschleiminteraktion. 4. Auflage, Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1999.

WHO. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. Fifth edition. World Health Organization, Geneva, 2010.

Wüthrich, B. Zur Häufigkeit der Pollenallergie in der Schweiz. In: Epidemiologie allergischer Erkrankungen. Ring, J. (Hrsg.), MMV Medizin Verlag, Braunschweig, 1991: 119-123.

Wüthrich, B., Schindler, C., Medici, T. C., Zellweger, J. P., Leuenberger, P. IgE levels, atopy markers and hay fever in relation to age, sex and smoking status in a normal adult Swiss population. SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults) Team. *Int Arch Allergy Immunol*, 1996; 111: 396-402.

Yamamoto, M., Hibi, H., Miyake, K. New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study. *Fertil Steril*, 1995; 64: 1221-1223.

Yamanaka, K., Fujisawa, M., Tanaka, H., Okada, H., Arakawa, S., Kamidono, S. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. *Hum Reprod*, 2000; 15: 1543-1547.

Zaitso, M., Narita, S., Lambert, K. C., Grady, J. J., Estes, D. M., Curran, E. M., Brooks, E. G., Watson, C. S., Goldblum, R. M., Midoro-Horiuti, T. Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-alpha and calcium influx. *Mol Immunol*, 2007; 44: 1977-1985.

Zöllner, I. K., Weiland, S. K., Piechotowski, I., Gabrio, T., von Mutius, E., Link, B., Pfaff, G., Kouros, B. und Wuthe, J. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992-2001. *Thorax*, 2005; 60: 545-548.

6.2 Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Weidinger, S., Schäfer, T., Malek, B., von Schmiedeberg, S., Schill, W. B., Ring, J., Köhn, F. M. Association between atopy and cryptorchidism. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 192-193.

7. Anhang

7.1 Andrologischer Anamnesebogen

Patientennummer

Untersuchungsdatum

Untersucher

Andrologischer Anamnesebogen

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen sorgfältig durchzulesen und zu beantworten:

1. Besteht Kinderwunsch? ja nein
2. Kommen Sie wegen Erektionsstörungen? ja nein
2. Kommen Sie wegen Ejakulationsstörungen? ja nein
4. Alter bei der Untersuchung _____ Jahre
5. Beruf _____
6. Größe _____ cm Gewicht _____ kg
7. Verheiratet seit _____ Jahren ja nein
8. Wenn nicht verheiratet, feste Partnerin seit _____ Jahren ja nein
9. Kinderwunsch seit _____ Jahren ja nein
10. Haben Sie bereits Kinder mit Ihrer Frau/Partnerin? ja nein
wenn ja, wie viele und wann geboren _____
11. Haben Sie bereits Kinder aus einer anderen Beziehung? ja nein
wenn ja, wie viele _____
12. Hat Ihre Frau/Partnerin bereits Kinder aus einer anderen Beziehung? ja nein
wenn ja, wie viele _____
13. Fehlgeburten? ja nein
Frühgeburten? ja nein
Abtreibungen? ja nein

14. Wird Geschlechtsverkehr gezielt zum Eisprung durchgeführt? ja nein
 wenn ja, seit _____ Jahren?

15a. Voruntersuchungen, wenn ja

Spermogramm (Samenuntersuchung) wann: wo:	
Hormonuntersuchung wann: wo:	
andere Untersuchungen zur Abklärung von Fertilitätsstörungen wann: wo:	

15b. Bisherige Behandlungen bei Ihnen? ja nein
 wenn ja, welche? _____

16. Verwendeten Sie bisher Verhütungsmittel? ja nein
 wenn ja, welche? _____

17. Wie häufig haben Sie Geschlechtsverkehr?
 Durchschnittlich _____ mal/pro Woche

18. Alter der Ehefrau (Partnerin) bei der Untersuchung _____ Jahre

19. Periode regelmäßig? ja nein

20. Besteht ein Eisprung? ja nein

21. Ist Ihre Ehefrau (Partnerin) beim Frauenarzt in Behandlung? ja nein

Wenn ja, Adresse des Frauenarztes

22. Sind bei gynäkologischen Untersuchungen krankhafte Veränderungen festgestellt worden?

Sims Huhner-Test (Postkoitaltest)

-
23. Wird/Wurde bei Ihrer Ehefrau (Partnerin) eine Behandlung durchgeführt oder ist eine Behandlung bzw. ein Eingriff vorgesehen? ja nein
- wenn ja: Durchgängigkeit der Eileiter _____
- Behandlung mit Tabletten oder Spritzen (Hormone) _____
- Inseminationen _____
- IVF / ICSI _____
- Wann? _____
- Wo? _____
- Ergebnis? _____
- Wieviel befruchtete Eizellen? _____
- Schwangerschaft? _____
24. Erster Geschlechtsverkehr mit _____ Jahren
25. Erste Rasur mit _____ Jahren
- Häufigkeit derzeit: _____
26. Kommt es gegenwärtig zu nächtlichen Samenergüssen? ja nein
27. Bestehen zur Zeit morgendliche Gliedversteifungen? ja nein
28. Unvollständige Gliedversteifung beim Geschlechtsverkehr? ja nein
- wenn ja, seit _____
29. Vorzeitiger Samenerguß beim Geschlechtsverkehr? ja nein
- wenn ja, seit _____
30. Der Samenerguß ist kräftig, stoßweise ja nein
31. Mangel an Libido (sexuelles Begehren)? ja nein
- wenn ja, seit _____
32. Rauchen Sie? ja nein
- wenn ja, wieviel täglich (Zigaretten, Zigarren, Pfeife)? _____
33. Alkoholkonsum? ja nein
- wenn ja, wieviel täglich (Bier, Wein, Schnaps)? _____
34. Nehmen Sie oder nahmen Sie in den letzten Monaten regelmäßig Medikamente ein?
- wenn ja, welche (z.B. Antiandrogene, Zytostatika, Antibiotika, Blutdruckmittel, Beruhigungsmittel, Schlafmittel, Kopfschmerzmittel) ja nein
- Dosierung? _____
-
35. Fühlen Sie sich zur Zeit gesund? ja nein

36. Hatten oder haben Sie: (Zutreffendes unterstreichen, wenn ja, wann:)

Hodenhochstand	Schwere Grippe
Mumps	Diabetes (Zucker)
Hodenentzündung	Hochdruck
Nebenhodenentzündung	Leberkrankheiten
Geschlechtskrankheiten	Beschneidung
Ausfluß aus der Harnröhre	Verletzungen im Genitalbereich
Prostataentzündungen	Leistenbruchoperationen
Unbestimmte Beschwerden im Genitalbereich	Operationen im Genitalbereich
Tuberkulose	Allgemeinerkrankungen
Diphtherie	Heuschnupfen
Typhus	Allergisches Bronchialasthma
Infektionskrankheiten	Endogenes Ekzem

37. Sind in Ihrer Familie (nur Blutsverwandschaft) kinderlose Ehen, Störungen des Erbgutes

(z.B. Erbkrankheiten, Mißbildungen) oder gehäufte Fehlgeburten bekannt? ja nein

38. Was ist Ihr derzeitiger Beruf? _____

Seit wann ausgeübt? _____

Vorheriger Beruf? _____

Wie lange üben Sie eine sitzende Tätigkeit pro Tag aus? _____ Stunden/Tag

39. Welchen von den folgenden äußeren Einflüssen

sind Sie im Beruf oder in der Freizeit ausgesetzt? (Zutreffendes unterstreichen)

Lärm	Lösungsmittel
Hitze	andere Chemikalien, welche?
ionisierende Strahlen	Industrieemissionen
Schwermetalle	Streß
Insektizide	Unregelmäßige Arbeitszeit
Pflanzenschutzmittel	

40. Wohnen Sie in (bitte Zutreffendes unterstreichen)?

Innenstadt, Stadtbereich, Land

verkehrsreich/ruhig

41. Wo befindet sich Ihr Arbeitsplatz?

Innenstadt, Stadtbereich, Land

verkehrsreich/ruhig

7.2 Shorr-Färbung für Spermienmorphologie (nach WHO 1999)

Herstellung des Ausstriches

Den Ausstrich an der Luft trocken lassen und 1 Minute lang mit 75%igem Ethanol (750 ml/l) fixieren.

Färbevorschrift

Ausstriche sollen wie folgt gefärbt werden:

- Fließendes Wasser 12- bis 15mal tauchen
- Hämatoxylin 1-2 min
- Fließendes Wasser 12- bis 15mal tauchen
- Ammoniakalkohol 5 Passagen jeweils 5 min
- Fließendes Wasser 12- bis 15mal tauchen
- 50%iger Ethanol (500 ml/l) 5 min
- Shorr-Farbstoff 3-5 min
- 50%iger Ethanol 5 min
- 75%iger Ethanol (750 ml/l) 5 min
- 95%iger Ethanol (950 ml/l) 5 min
- Reiner Ethanol 2 Passagen jeweils 5 min
- Xylol 2 Passagen jeweils 5 min

Reagenzien

- Hämatoxylin Papanicolaou Nr.1 (Merck, Darmstadt)
- Ammonium Alkohol: 95 ml 75%iger Ethanol + 5 ml 25%iges (250 ml/l) Ammoniumhydroxid
- Shorr-Lösung (Merck, Darmstadt)

8. Danksagung

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring, für die Möglichkeit der Promotion in seiner Klinik und die Überlassung des Themas.

Für die fachliche Betreuung dieser Arbeit und die fortwährende Motivation zur deren Fertigstellung gebührt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. F.-M. Köhn.

Danken möchte ich auch Herrn Bernhard Haller und Herrn Hans-Jörg Baurecht für die Begleitung der statistische Auswertung.

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich während dieser Zeit unterstützten, meiner Familie, insbesondere meiner Mutter, der ich diese Arbeit widmen möchte.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Max Ludwig Deubel
Geburtsdatum	16. September 1973
Geburtsort	Mainz

Schulbildung

1979 – 1983	Schloss Ardeck Grundschule, Gau-Algesheim / Mainz
1983 – 1992	Kolleg St. Blasien, St. Blasien / Schwarzwald
26. Mai 1992	Allgemeine Hochschulreife (Note 1,6)

Hochschulbildung

1993 – 1996	Studium der Humanmedizin, Universität Heidelberg
29. März 1995	Ärztliche Vorprüfung (Note 2)
21. März 1996	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2)
1996	Studium der Humanmedizin, Universität Wien
1997 – 2001	Studium der Humanmedizin, Universität Heidelberg
30. März 2000	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note 2)
11. Juni 2001	Ärztliche Prüfung (Gesamtnote 2,0)

Berufserfahrung

2003 – 2004	Arzt im Praktikum: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring
01. August 2004	Approbation als Arzt
2004 – 2008	Assistenzarzt: Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring
16. Juli 2008	Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten
2008 – heute	Andrologicum München, Leiter: Prof. Dr. med. F.-M. Köhn
11. August 2010	Anerkennung der Zusatzbezeichnung Andrologie