



# Studienreport

**Ernährungsphysiologischer Einfluss von  
Mikronährstoffen auf die Fertilität des Mannes**

# Inhaltsverzeichnis

## 1. Mikronährstoffkombinationen

Imhof M, Matthai C, Huber

**Einsatz von Profertil® zur Therapie des „Male factors“ und Verbesserung des Spermioграмms**

Gyn-Aktiv 2007; 2:68-9

Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, et al.

**Folsäure und Zink bei männlicher Subfertilität: randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie**

Fertil Steril 2002; 77:491–498

Sinclair, S.

**Männliche Unfruchtbarkeit: Untersuchung von Ernährungs- und Umweltfaktoren**

Altern Med Rev 2000; 5(1):28–38

Sheweita SA, Tilmisany AM, Al-Sawaf H

**Mechanismus der männlichen Infertilität: die Rolle von Antioxidantien**

Curr Drug Metab 2005; 6:495–501.

## 2. Vitamine

Wallock, L.M., Tamura, T., Mayr, C.A., Johnston, et al.

**Auswirkungen von Folsäure im Samenplasma und Spermienqualität bei Rauchern und Nichtrauchern**

Fertil. Steril 2001, 75, 252–259

Suleiman SA., Ali ME, Zaki ZM et al.

**Lipidperoxidation und Spermienmotilität: die schützende Rolle von Vitamin E**

J Androl 1996; 17:530–7

## 3. Spurenelemente

Tikkiwal M., Ajemera R. L., Mathur N. K.

**Wirkung von Zink auf die Fruchtbarkeit bei Oligozoospermie**

Pharmacol 1987. 31:30–34

Netter A, Hartoma R and Nahoul K.

**Wirkung von Zink auf Testosteron, Dihydrotestosteron und Spermienanzahl**

Arch. Androl. 1981; 7:69–73

Foresta, C, Flohe, L, Garolla, A, Roveri, A, Ursini, F, and Maiorino, M.

**Männliche Fertilität und der Zusammenhang mit dem Selenoprotein Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase**

Biol. Reprod. 2002;67:967–971

#### 4. L-Carnitin and Coenzym Q<sub>10</sub>

Balercia G., Mosca F., Mantero F., et al.

**Coenzym-Q<sub>10</sub>-Supplementierung bei idiopathischer Asthenozoospermie**

Fertil Steril. 2004 Jan;81(1):93–8

Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al.

**Kombination von L-Carnitin und L-Acetylcarnitin zur Behandlung der Asthenozoospermie**

Fertil Steril 2003; 79:292–300

Matalliotakis I., Koumantaki Y., Evageliou A.

**L-Carnitin bei Fertilität und Infertilität: Zusammenhang mit der Spermienqualität**

Int J Fertil Womens 2000 Med 45: 236–240

Khdemi A., Alleyassin A., Safdarian L., et al.

**Effekt von L-Carnitin auf idiopathische Spermienanomalien bei Rauchern und Nichtrauchern**

J Assist Reprod Genet 2005 ; 22(11–12) :395–9

#### 5. Glutathion

Lenzi A., Culasso F., Gandini L., et al.

**Klinische Wirksamkeit einer Glutathiontherapie bei männlicher Infertilität**

Hum Reprod 1993;8(10):1657–62

Eskiocak S., Gozen A.S., Yapar S.B., et al.

**Glutathion- und freie Sulfhydrylkonzentration im Samenplasma gesunder Medizinstudenten während und nach Prüfungsstress**

Hum Reprod 2005; 20(9):2295–600

## Einsatz von Profertil® zur Therapie des „Male factors“ und Verbesserung des Spermogramms

Imhof, M., Matthai, C., Huber, J.C., *Einsatz von Profertil® zur Therapie des „Male factors“ und Verbesserung des Spermogramms*, Gyn-Aktiv 2007; 2:68-9



### Einleitung

Die Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches ist mit ca. der gleichen Häufigkeit der Frau („female“ Faktor) und dem Mann („male“ Faktor) bzw. einer Kombination beider zuzuschreiben. Auffällig ist, dass die Häufigkeit pathologischer Spermogramme im letzten Jahrzehnt dramatisch zunimmt. Eine anerkannte Therapie zur Verbesserung der Samenqualität ist derzeit noch nicht etabliert.

Das Ziel dieser Studie ist es, eine Kombination aus 8 wissenschaftlich fundierten Einzelsubstanzen zur Verbesserung der Samenqualität zu verabreichen. Die Hypothese ist, dass sich der Effekt der Einzelsubstanzen summiert. Profertil® wird im Sinne einer balanzierten Diät verabreicht.

In die Studie wurden insgesamt 95 Männer (drop out = 13, n = 82), im Schnitt 36,2 Jahre alt, mit langjährigem Kinderwunsch (>2 Jahre) und anamnestisch mindestens 2 pathologischen Spermogrammen inkludiert. Patienten mit Azoospermie, Aspermie, bekannter Varikose des Hodens und urogenitalen Infektionen wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten erhielten das Kombinationspräparat Profertil® über insgesamt 3 Monate, die tägliche Dosis waren 2 Kapseln. Nach Ablauf der 3 Monate wurde ein Kontrollspermogramm durchgeführt.

## Ergebnisse

Die **Samenzeldichte** nahm im Mittel von 29,46 Mill/ml auf 53,19 Mill/ml zu (+80,5%). Die durchschnittliche Zunahme der Spermiedichte pro Milliliter betrug 23,73 Millionen. Die Anzahl der **progressiv beweglichen Samenzellen** nahm im Mittel von 8,95% auf 19,27% zu (+115,3%). Die **Gesamtmotilität** (ohne statisch bewegliche Spermatozoen), nahm kumulativ von 33,13% auf 49,27% (+48,7%) zu. Die Anzahl der **morphologisch unauffälligen Samenzellen** verbesserten sich von 31,14% auf 38,90% (+24,9%). Das **Ejakulatvolumen** verbesserte sich von 2,91 ml auf 3,61 ml (+24,0%).

## Zusammenfassung

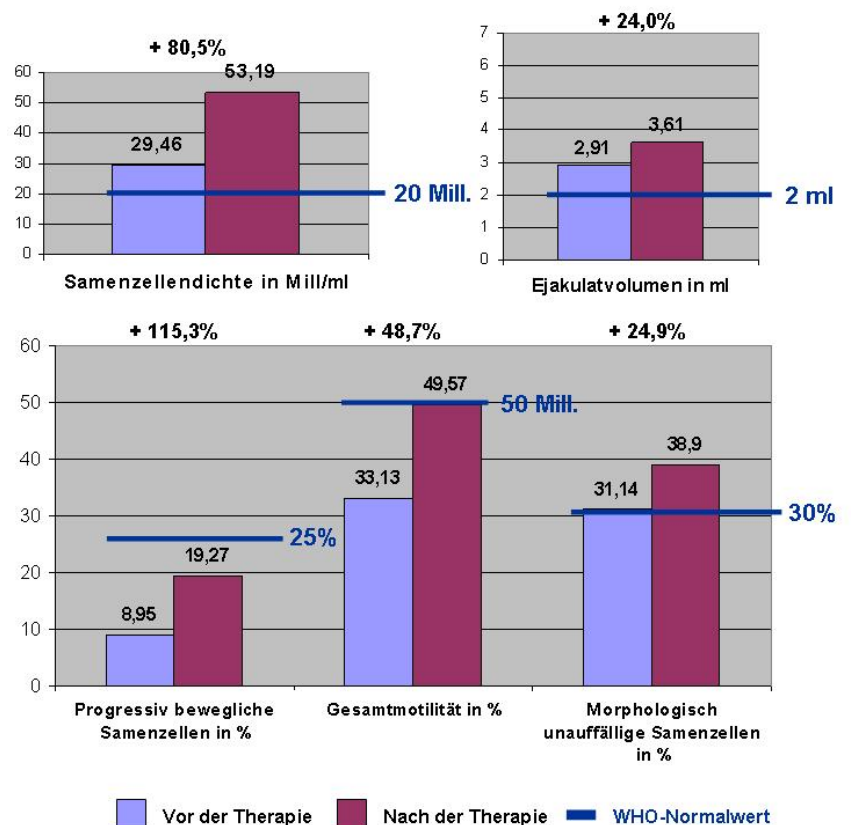
Bei 21 von 82 Probanden konnte eine Normozoospermie (also ein Normalbefund) erzielt werden. Bis dato sind in der Studie **14 Schwangerschaften** bekannt. Diese Ergebnisse bestärken die Annahme, dass die Kombination der in der Literatur beschriebenen Einzelsubstanzen signifikant besser wirkt, als die Summe der Wirkungen in singulärer Verabreichung.



Univ.-Doz. Dr. med. Martin Imhof

Universitäts- Dozent an der  
Medizinischen Universität Wien

## Vergleich der Verbesserungen mit den WHO-Normalwerten



## **Folsäure und Zink bei männlicher Subfertilität: randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie**

Wong, WY; Merkus, HM; Thomas, CM; Menkveld, R; Zielhuis, GA and Streegers-Theunissen, RP *Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial*, Fertil. Steril 2002., 77: 491-498.

### **Einleitung**

Die Abnahme der Spermienqualität kann auf Wechselwirkungen zwischen genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zurückgeführt werden, wie z. B. auch auf Ernährungsgewohnheiten. Studien zur Aufnahme von Lebensmitteln in der Bevölkerung ergaben, dass eine unzureichende Aufnahme von Folsäure und Zink besteht. Folsäure ist für die Synthese der DNA sowie für die Proteinbiosynthese von Bedeutung. Zink ist als Bestandteil von Metalloenzymen bei der Transkription der DNA und der Expression von Steroidrezeptoren für die Spermatogenese wesentlich. Es soll gezeigt werden, inwieweit Folsäure und Zink einen Einfluss auf die Spermienqualität und in weiterer Folge auf die männliche Fertilität haben.

### **Methode und Studiendesign**

Es wurde eine randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie mit einem 26-wöchigen Interventionszeitraum durchgeführt, in die 108 fertile und 103 subfertile Männer aufgenommen wurden. Es erfolgte eine Einteilung beider Patientengruppen in jeweils 4 Untergruppen. Diese erhielten entweder 5mg Folsäure, 66mg Zinksulfat, eine Kombination aus 5mg Folsäure und 66mg Zinksulfat oder ein Placebo. Vor und nach der Behandlung wurde jeweils eine Samenprobe gewonnen und nach den WHO-Richtlinien auf Dichte, Motilität und Morphologie der Spermien hin analysiert. Folat und Vitamin B<sub>12</sub> wurden in Blut und Samenplasma mittels Radioassay bestimmt. Zink wurde durch eine AAS (Atomabsorptionsspektrometrie) und follikelstimulierendes Hormon wurde mit Hilfe eines Immunassays im Serum nachgewiesen.

### **Studienergebnisse**

Bei den Folat- und Zinkkonzentrationen in Blut und Samenplasma wurden vor der Behandlung keine Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Männern festgestellt. Bei subfertilen Männern erhöhte die kombinierte Zufuhr von Folsäure und Zink die Spermienanzahl um 74% ( $p < 0,05$ ) und führte zu einer höheren Anzahl normal geformter Spermien ( $p = 0,002$ ).

### **Schlussfolgerung**

Die Gesamtzahl der Samenzellen erhöhte sich nach der kombinierten Gabe von Folsäure und Zink sowohl bei subfertilen als auch bei fertilen Männern. Die positiven Auswirkungen von Mikronährstoffen werden in zukünftigen Studien weiter untersucht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen jedoch neue Therapien zur Behandlung von Fertilitätsstörungen.

## Männliche Unfruchtbarkeit: Untersuchung von Ernährungs- und Umweltfaktoren

Sinclair, S. *Male infertility: nutritional and environmental considerations*, Altern Med Rev 2000; 5(1):28-38

### Einleitung

Man kann davon ausgehen, dass ungefähr 6% aller Männer unfruchtbar sind. Unter „unfruchtbar“ versteht man, dass nach einem Jahr ungeschützten Geschlechtsverkehrs noch keine Schwangerschaft eingetreten ist. In bestimmten Fällen führt man die Unfruchtbarkeit auf anatomische Veränderungen zurück. In 40 - 90% der Fälle liegt die Ursache in einer mangelhaften Spermienproduktion unbekannter Ätiologie. Studien zufolge kam es in den letzten 50 Jahren zu einer deutlichen Abnahme der Samenzellanzahl um 58%. Mögliche Ursachen dafür werden auf Lebensstil und Umweltfaktoren zurückgeführt. Von Bedeutung dabei ist auch die zunehmende Umweltbelastung mit Östrogenen, die in der Viehzucht und Milchproduktion eingesetzt werden. Hinzu kommen Pestizide wie DDT, die auch eine östrogenartige Wirkung haben und so die Spermienproduktion negativ beeinflussen können. Als weitere Faktoren kommen auch Schwermetalle in der Umwelt, anhaltender Stress, Alkohol, Nikotin und andere Suchtgifte sowie ein Mangel an Nährstoffen in Frage.

### Studienergebnisse

Ein bedeutender Mikronährstoff, der die Entwicklung, Anzahl und Motilität von Spermien positiv beeinflusst, ist die Aminosäure L-Carnitin. Auch L-Arginin hat eine positive Wirkung auf die Spermienmotilität und Zink trägt über den Testosteronspiegel zu einer Verbesserung der Anzahl und Beweglichkeit der Spermien bei. Um die, während der Reifung empfindlichen Spermien vor oxidativem Stress zu schützen, können Antioxidantien, wie z. B. Vitamin E, Glutathion und Selen herangezogen werden. Studien ergaben, dass Vitamin E, die Konzentration von Malondialdehyd in der Samenflüssigkeit verringert und dadurch den oxidativen Stress reduzieren kann. Bei der Kombination mit Selen konnte eine signifikante Steigerung der Spermienmotilität und des Anteils an normal geformten Spermien nachgewiesen werden. Glutathion und Selen sind erforderlich für die Bildung eines Enzyms (Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase), einem Strukturprotein, das 50% der Mitochondrienkapsel im Mittelstück der Samenzelle ausmacht, und für die Spermienmotilität verantwortlich ist.

### Schlussfolgerung

Männliche Infertilität ist eine multifaktorielle Erkrankung mit einer Reihe ursächlicher genetischer, Umwelt- und Ernährungsfaktoren. Es konnte nachgewiesen werden, dass bestimmte Mikronährstoffe, wie L-Carnitin, L-Arginin, Zink, Vitamin E, Selen und Glutathion eine positive Wirkung auf die Anzahl, Motilität der Spermien haben können und letztendlich die Fruchtbarkeit positiv beeinflussen können. Daher wird bei der Samenzellreifung eine optimale Zufuhr von Antioxidantien, Spurenelementen und weiteren Mikronährstoffen empfohlen.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

## Mechanismus der männlichen Infertilität: die Rolle von Antioxidantien

Sheweita SA, Tilmisany AM, Al-Sawaf H. *Mechanisms of male infertility: role of antioxidants*, Curr Drug Metab 2005; 6: 495-501.

### Einleitung

Bei der männlichen Infertilität handelt es sich um eine komplexe Erkrankung, die in der Regel nur schwierig behandelt werden kann. In den meisten Fällen wird sie auf eine gestörte Spermienfunktion zurückgeführt und mit unterschiedlichen Umweltfaktoren sowie anatomischen und genetischen Besonderheiten in Zusammenhang gebracht. Aus diesem Grund müssen die Faktoren, die zu einer Beeinträchtigung der normalen Spermienfunktion führen, identifiziert werden. In dieser Untersuchung wird der Einfluss von antioxidativem Stress bei Infertilität untersucht. Darüber hinaus soll die Wirkung von biologischen Antioxidanzien und ihr entsprechender Wirkungsmechanismus in der Behandlung von Infertilität überprüft werden.

### Studienergebnisse

Die Ursache von männlicher Infertilität wird auf die exzessive Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) durch eingewanderte Leukozyten und anomale Spermien zurückgeführt. Umwelteinflüsse wie Pestizide, Östrogene und Schwermetalle haben ebenso eine negative Auswirkung auf die Spermatogenese und führen zu abnehmenden Spermienzahlen. Ein weiterer Faktor, der mit oxidativem Stress in Verbindung gebracht wird, ist das Alter. ROS-bedingte Schädigungen können nur begrenzt durch endogene Mechanismen ausgeglichen werden. Oxidativer Stress kann auch durch Urogenitalinfektionen bzw. Entzündungen hervorgerufen werden und kann direkt in der Samenzelle in Schädigungen resultieren, indem die dort in hoher Konzentration enthaltenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren durch die ROS angegriffen und oxidiert werden. Dadurch wird die Entwicklung und Motilität der Spermien sowie die Fähigkeit der Kapazitation<sup>1</sup> und der Akrosomreaktion<sup>2</sup> beeinträchtigt.

Mit nutritiven Therapien, wie der Zufuhr von L-Carnitin, L-Arginin, Zink und Selen wurde gezeigt, dass diese Substanzen die Anzahl und Beweglichkeit der Spermien verbessern können. Ebenso haben die Antioxidantien Vitamin E, Glutathion und Coenzym Q<sub>10</sub> einen positiven Einfluss in der Behandlung der männlichen Infertilität ergeben. Freie Radikale werden durch sie unschädlich gemacht, und die Zellen und Organsysteme des Körpers werden durch sie vor ihren Angriffen geschützt.

### Schlussfolgerung

Die Identifizierung umweltabhängiger Faktoren sowie die Behebung möglicher Ernährungsmängel kann die Spermienproduktion und -funktion positiv beeinflussen, und stellt einen optimal therapeutischen Ansatz zur Verbesserung der männlichen Fertilität dar.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

<sup>1</sup> Reifung der Samenzellen im weiblichen Genitaltrakt, ohne, die eine Befruchtung der Eizelle nicht möglich ist (Wikipedia 2008)

<sup>2</sup> Teilschritt in der Zeugung, der es dem Spermium ermöglicht, in die Eizelle einzudringen (Wikipedia 2008)

## **Auswirkungen von Folsäure im Samenplasma und Spermienqualität bei Rauchern und Nichtrauchern**

Wallock, L.M., Tamura, T., Mayr, C.A., Johnston, K.E., Ames, B.N., and Jacob, R.A. (2001), *Low seminal plasma folate concentrations are associated with low sperm density and count in male smokers and nonsmokers*, Fertil. Steril. 75, 252–259.

### **Einleitung**

Studien weisen darauf hin, dass eine adäquate Folsäureversorgung für die männliche Fortpflanzung von Bedeutung ist. Eine Behandlung mit Folsäureantagonisten führt zu einer Beeinträchtigung der männlichen Fruchtbarkeit. Ziel der Untersuchung ist es, den Folsäureanteil im Samenplasma bei Rauchern und Nichtrauchern zu ermitteln. Darüber hinaus soll ein Zusammenhang zwischen dem Folsäureanteil im Samenplasma sowie der Folsäureversorgung und der Spermienqualität identifiziert werden. Somit kann von einem Zusammenhang zwischen dem Folatanteil und der Fruchtbarkeit bei Männern ausgegangen werden. Auch der negative Einfluss des Rauchens auf die männliche Fruchtbarkeit, kann einen potenziellen Zusammenhang zwischen dem Folatstoffwechsel und dem Rauchen bestätigen.

### **Methode und Studiendesign**

Die Studie wurde durch das amerikanische Ministerium für Agrikultur (U.S. Dept. of Agriculture) an 24 gesunden Rauchern (n=24) und 24 gesunden Nichtrauchern (n=24) durchgeführt. Überprüft wurden die Werte zu Folsäure im Samenplasma, zu Homostein (HPLC), zum gesamten Samenplasma sowie Spermienanzahl und -dichte. Dabei wurde unterteilt in 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) und Nicht-Methyltetrahydrofolat (non-MTHF).

### **Studienergebnisse**

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen der Folatkonzentration im Samenplasma und der Konzentration im Blutplasma ( $r=0,76$ ). Diese war auch 1,5fach höher. Weiters kam es zu einer signifikanten Korrelation zwischen Gesamtfolat und 5-MTHF im Sperma mit dem Folatspiegel ( $r=0,76$ ) und dem Homocysteinspiegel ( $r=0,43$ ) im Plasma. Das 5-MTHF korrelierte signifikant mit der Gesamtfolatkonzentration im Samenplasma ( $r=0,9$ ). Von den non-MTHF korrelierte eine geringe Konzentration mit der Samendichte und der Gesamtanzahl an Spermien ( $p=0,01$ ). Raucher weisen eine geringfügig verminderte Konzentration an non-MTHF auf.

### **Schlussfolgerung**

Sowohl die Gesamtfolatkonzentration als auch die Konzentration an 5-MTHF eignen sich als verlässliche Marker zur Beurteilung der Folsäureversorgung. Die non-MTHF Konzentration im Samenplasma steht im Zusammenhang mit der Gesamtpermienzahl und der Spermiedichte. Somit spielt Folsäure für die männliche Fruchtbarkeit eine bedeutende Rolle.

## Lipidperoxidation und Spermienmotilität: die schützende Rolle von Vitamin E

Suleiman SA., Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. *Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E.* J Androl 1996; 17:530 –7

### Einleitung

Asthenozoospermie wurde als Hauptfaktor für männliche Unfruchtbarkeit im Asir Infertility Center in Abha, Saudi Arabien, ermittelt. Es ist bekannt, dass Sauerstoffradikale auf die Motilität von Spermien toxisch wirken. Radikale können zu einer Peroxidation der Phospholipide in der Zellmembran und damit zur Unbeweglichkeit der Spermien führen. Die Zufuhr von Antioxidantien wie Vitamin E kann einen positiven Einfluss auf die Motilität der Spermien haben, indem es die Lipidperoxidation aufhält. Aus diesem Grund soll die Therapie mit Antioxidantien wie Vitamin E bei Asthenozoospermie genauer untersucht werden. Ziel der Untersuchung besteht darin, das Ausmaß der Lipidperoxidation bei Asthenozoospermie-Patienten zu identifizieren sowie den Effekt einer Vitamin E-Therapie auf Lipidperoxidation, Spermienmotilität und Schwangerschaftswahrscheinlichkeit zu bestimmen.

### Methode und Studiendesign

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt. Dabei wurden 110 Männer mit einer Asthenozoospermie und einer Spermienmotilität <40%, sowie Männer mit einer normalen Spermienzahl aufgenommen. Insgesamt 87 Patienten erhielten entweder 3 x 100mg Vitamin E pro Tag oder ein Placebo. Die Verabreichung wurde so lange wiederholt (max. 6 Monate), bis eine Verbesserung in den Spermienparameter eingetreten ist (15%iger Anstieg der Spermienmotilität) oder eine Schwangerschaft bei einer Partnerin eintrat. Für das Ausmaß der Lipidperoxidation wurde die Malondialdehyd- (MDA-) Konzentration im Sperma als Parameter herangezogen.

### Studienergebnisse

Einer Gruppe mit 52 Patienten wurde Vitamin E und der anderen Gruppe mit 35 Patienten wurde Placebo verabreicht. Die Gruppe der fertilen Männer hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer Asthenozoospermie eine 1,7fach höhere MDA-Konzentration in den Spermien, die auch mit der verringerten Spermienmotilität zusammenhängt. Durch die Zufuhr von Vitamin E konnte die MDA-Konzentration signifikant reduziert werden ( $p < 0,001$ ). Parallel kam es zu einem signifikanten Anstieg der Spermienmotilität ( $p < 0,001$ ). In der Placebo-Gruppe ließen sich keine Veränderungen feststellen. Ein hochsignifikante Korrelation zwischen der MDA-Konzentration und der Spermienmotilität konnte nach der Behandlung mit Vitamin E nachgewiesen werden ( $r = 0,79$ ). Bei 11 Partnerinnen der Männer, die Vitamin E erhalten hatten, kam es zur Schwangerschaft. Im Gegensatz dazu konnte in der Kontrollgruppe keine Schwangerschaft verzeichnet werden.

### Schlussfolgerung

Vitamin E führt zu einer Reduktion der Lipidperoxidation, und schützt somit vor einem Verlust der Spermienmotilität. Darüber hinaus verbessert Vitamin E bei Männern mit Asthenozoospermie die Beweglichkeit der Spermien und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

## Wirkung von Zink auf die Fruchtbarkeit bei Oligozoospermie

Tikkiwal M., Ajemera R. L., Mathur N. K., Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males, Indian. J. Physiol. Pharmacol. 1987 31: 30-34.

### Einleitung

Zink, ein essenzielles Spurenelement für die Funktion von 80 Metalloenzymen, spielt eine bedeutende Rolle bei der Polymerisation von Makromolekülen wie RNA und DNA, bei der Proteinbiosynthese, der Zellteilung und der Stabilisierung von Zellmembranen. In Bezug auf die Fortpflanzung ist es für die Spermatogenese und den Erhalt des Keimepithels mitverantwortlich. Darüber hinaus spielt es für das Überleben und die normale Funktion der Spermatozyten sowie damit auch für die Befruchtung eine bedeutende Rolle. Ein Mangel an Zink kann zu einer Verringerung der Spermienzahl sowie zu einem niedrigen Testosteronspiegel führen.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirkung einer oralen Zinkzufuhr auf den Zinkspiegel im Samenplasma und andere Fertilitätsfaktoren bei Männern mit Oligozoospermie und niedrigen Zinkkonzentrationen im Samenplasma zu ermitteln.

### Methode und Studiendesign

Die Studie umfasste 14 Männer mit Oligozoospermie (Spermienzahl <40 Mio./ml bzw. signifikant subnormaler Prozentsatz an Spermien mit progressiver Motilität oder normaler Morphologie). Dabei wurden Parameter der Spermienqualität und die Phosphataseaktivität im Samenplasma erhoben. Die Zinkkonzentration wurde in Plasma und Samenplasma mittels AAS (Atomabsorptionsspektrometrie) gemessen. Um die Ausgangswerte zu ermitteln wurden zunächst 2 Spermioogramme im Abstand von einem Monat erstellt. Anschließend erhielten die Patienten über einen Zeitraum von 4 Monaten täglich 220mg Zinksulfat.

### Studienergebnisse

Vor Studienbeginn befanden sich Spermienzahl, der Prozentsatz der Spermien mit progressiver Motilität sowie die Phosphataseaktivität im Samenplasma unterhalb der Referenzwerte. Die Zinkverabreichung hatte keinen Einfluss auf die Zinkplasmaspiegel, während sich die Zinkkonzentration im Samenplasma signifikant erhöhte ( $P < 0,05$ ). Des Weiteren stiegen die Spermienanzahl ( $p < 0,01$ ), die Spermienmotilität ( $p < 0,05$ ) und der Anteil an normal geformten Spermien ( $p < 0,01$ ) signifikant an.

### Schlussfolgerung

Zink ist ein bedeutender Faktor für die Androgenproduktion der Hoden, für die Proliferationsaktivität der Keimzellen und für die Kapazitation<sup>1</sup> der Spermatozyten. Eine Zinksupplementierung führt daher zu einer signifikanten Verbesserung der Spermienqualität und ist somit ein wichtiger Faktor bei der Therapie von männlicher Unfruchtbarkeit.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

<sup>1</sup> Reifung der Samenzellen im weiblichen Genitaltrakt, ohne, die eine Befruchtung der Eizelle nicht möglich ist (Wikipedia 2008)

## Wirkung von Zink auf Testosteron, Dihydrotestosteron und Spermienanzahl

Netter A, Hartoma R and Nahoul K. *Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone and sperm count.* Arch. Androl. 1981; 7: 69-73.

### Einleitung

Im Jahre 1921 wurde bereits festgestellt, dass die Konzentration an Zink im Hoden von Heringen zur Laichzeit höher war als in den Ruhezeiten. Es wurde auch festgestellt, dass die Zinkkonzentration im Hoden und den akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei Säugetieren sowie beim Menschen hoch ist. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Zink eine bedeutende Rolle in der Fortpflanzungsphysiologie spielt.

### Methode und Studiendesign

Die Studie umfasste 37 Männer im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, bei denen seit 5 Jahren eine Infertilität vorlag. In einem Zeitraum von 40 bis 50 Tagen wurden ihnen 2-mal täglich 120mg Zink verabreicht. Vor und nach der Intervention wurde der Zinkspiegel im Blutplasma mittels AAS (Atomabsorptionsspektrometrie) ermittelt. Testosteron und Dihydrotestosteron wurden anhand Chromatographie und anschließenden Radioimmunassay gemessen. Weiters wurde vor und nach der Intervention die Spermienanzahl bestimmt.

### Studienergebnisse

Für die Auswertung wurden entsprechend des Testosteronspiegels in zwei Gruppen aufgeteilt: Die Patienten der ersten Gruppe wiesen einen Plasma-Testosteronspiegel von  $<4,8$  ng/ml auf und die Patienten der zweiten Gruppe einen Testosteronspiegel von  $>4,8$  ng/ml.

Bei den Patienten der ersten Gruppe stiegen der Zinkplasmaspiegel, der Testosteronspiegel, der Dihydrotestosteronspiegel und die Spermienzahl signifikant (jeweils  $p < 0,01$ ) an. In der zweiten Gruppe war ein signifikanter Anstieg des Dihydrotestosteronspiegels festzustellen ( $p < 0,01$ ).

Während des Behandlungszeitraums wurden 9 Partnerinnen der Männer in der ersten Gruppe schwanger.

### Schlussfolgerung

Die Supplementierung von Zink ist bei Männern mit idiopathischen Fertilitätsstörungen und einem niedrigem Testosteronspiegel sinnvoll, da sich dadurch die Spermienanzahl erhöhen kann. Eine zinkbedingte Erhöhung der Testosteron- und Dihydrotestosteronspiegel wirkt sich in weiterer Folge günstig auf die Spermatogenese aus.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

## Männliche Fertilität und der Zusammenhang mit dem Selenoprotein

### Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase

Foresta, C, Flohe, L, Garolla, A, Roveri, A, Ursini, F, and Maiorino, M. *Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase*. Biol. Reprod. 2002;67:967-971.

#### Einleitung

Nahezu der gesamte Selengehalt im menschlichen Hoden befindet sich im Selenoprotein Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase (PGHPx). PGHPx, eine aktive Peroxidase in den Spermatischen, wird im gereiften Spermium in ein oxidativ unwirksames Protein umgewandelt und wird dort zu einem Hauptbestandteil der Mitochondrienkapsel im Mittelstück des Spermiums. Männliche Infertilität, die sich aufgrund einer beeinträchtigten Spermienmotilität durch morphologische Veränderungen im Mittelstück des Spermiums entwickelt, wird auf eine unzureichende PGHPx-Konzentration zurückgeführt. In dieser Studie wird der Zusammenhang zwischen der PGHPx-Aktivität und der männlichen Fertilität untersucht.

#### Methode und Studiendesign

Es erfolgte eine Untersuchung der Samenproben von 75 infertilen Männern und 37 gesunden Kontrollprobanden entsprechend den WHO-Kriterien auf die verschiedenen Fruchtbarkeitsparameter. Die PGHPx-Aktivität wurde ermittelt, indem die Restaktivität des Enzyms nach Lösung in Reduktionsmittel analysiert wurde.

#### Studienergebnisse

Bei den infertilen Männern konnte festgestellt werden, dass die gemessene PHGPx Aktivität von 93,2 mU/ml in den Spermien signifikant geringer ( $p < 0,001$ ) war als bei den gesunden Probanden mit 187,5 mU/ml. Bei den Patienten mit einer Oligoasthenozoospermie lag sie mit 61,93 mU/ml deutlich niedriger.

Es bestand eine positive Korrelation zwischen der Restaktivität der PGHPx und der Lebensfähigkeit der Spermien ( $p = 0,35$ ), der intakten Morphologie ( $r = 0,44$ ) und der Vorwärtsbewegung der Spermien ( $r = 0,45$ ). Der niedrige PHGPx-Gehalt in der Gruppe der infertilen Männer steht in Zusammenhang mit einer geringeren Spermienzahl ( $p < 0,01$ ), einem höheren Prozentsatz morphologischer Veränderungen ( $p < 0,01$ ) und einer schlechteren Spermienmotilität ( $p < 0,001$ ). Die Spermienmotilität korrelierte bei allen Studienteilnehmern positiv mit dem PHGPx-Gehalt ( $r = 0,45$ ).

#### Schlussfolgerung

Eine ausreichende Konzentration des Selenoproteins Phospholipidhydroperoxid-Glutathionperoxidase ist beim Menschen Voraussetzung für die intakte Morphologie der Spermatozyten und für Motilität und Lebensfähigkeit der Spermien. Da die Enzymaktivität mit fertilisationsrelevanten Parametern korreliert, kann sie als prognostischer Faktor für die männliche Fruchtbarkeit betrachtet werden.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

## Coenzym-Q<sub>10</sub>-Supplementierung bei idiopathischer Asthenozoospermie

Balercia G., Mosca F., Mantero F., et al. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):93-8.

### Einleitung

Coenzym-Q<sub>10</sub> hat im Körper die Funktion als Antioxidans und hat außerdem die Fähigkeit reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die die Spermienfunktion beeinflussen, unschädlich zu machen. Die reduzierte Form des Coenzym-Q<sub>10</sub> (Ubichinol) ist in Spermien und im Samenplasma in hoher Konzentration vorhanden und übernimmt dort eine Radikalfängerfunktion. Mit der Studie soll herausgefunden werden, ob durch eine orale Gabe von Coenzym Q<sub>10</sub> die Konzentration im Sperma ansteigt und dadurch die Parameter der Spermienqualität bei idiopathischer Asthenozoospermie verbessert werden.

### Methode und Studiendesign

Die Pilotstudie umfasste 22 Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie, die über einen Zeitraum von 6 Monaten 2-mal täglich 200mg Coenzym-Q<sub>10</sub> einnahmen. Vor und nach der Intervention wurde zur Beurteilung der Funktionsparameter ein Spermogramm erstellt und die Konzentration von Coenzym-Q<sub>10</sub> in den Spermien und im Samenplasma mittels HPLC (high performance liquid chromatography) gemessen.

### Studienergebnisse

Die Konzentration von Coenzym-Q<sub>10</sub> nahm sowohl im Samen ( $p < 0,05$ ) als auch in den Spermien ( $p < 0,05$ ) signifikant zu. Der Anteil der Spermien mit vorwärtsgerichteter Motilität (9,13% vs. 16,34%;  $p < 0,05$ ) sowie die Geschwindigkeit (5,2  $\mu\text{m/s}$  vs. 20,40  $\mu\text{m/s}$ ;  $p < 0,05$ ) nahmen signifikant zu.

### Schlussfolgerung

Es konnte festgestellt werden, dass eine Zugabe von Coenzym-Q<sub>10</sub> sich offenbar innerhalb der Behandlung einer Asthenozoospermie positiv auswirkt. Dies kann mit hoher Wahrscheinlichkeit sowohl auf die Funktion des Coenzym-Q<sub>10</sub> in der mitochondrialen Energiegewinnung als auch auf die antioxidativen Eigenschaften dieses Vitaminoids zurückgeführt werden.

## Kombination von L-Carnitin und L-Acetylcarnitin zur Behandlung der Asthenozoospermie

Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, et al. *Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. Fertil Steril* 2003;79:292-300.

### Einleitung

Es ist bekannt, dass L-Carnitin die Zellmembranen und die DNA gegenüber Schäden schützt, die durch freie Sauerstoffradikale verursacht werden. Die höchste Konzentration an L-Carnitin findet sich in den menschlichen Nebenhoden. Die Initiation der Spermienmotilität verläuft parallel zu einem Anstieg der Konzentration an L-Carnitin im Hoden und der Konzentration von L-Acetylcarnitin in den Spermien. In dieser Untersuchung wird die Wirkung einer kombinierten Gabe von L-Carnitin und L-Acetylcarnitin bei Männern mit Oligoasthenoteratozoospermie auf die Fertilität ermittelt.

### Methode und Studiendesign

Es wurde eine placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, die 60 Männer mit Infertilität umfasste. Die Studie bestand aus einer 2-monatigen Auswaschphase, einer 6-monatigen Gabe der beiden Substanzen (Gruppe 1) bzw. von Placebo (Gruppe 2) und einer 2-monatigen Nachuntersuchungsphase. In der Carnitin-Gruppe wurden täglich 2g Carnitin sowie 1g L-Acetyl-Carnitin verabreicht.

### Studienergebnisse

Alle Parameter in Bezug auf die Spermienqualität wiesen nach der kombinierten Carnitin-Behandlung Verbesserungen auf. Vor allem die Spermienmotilität verbesserte sich bei den Patienten, die zu Studienbeginn niedrige Absolutwerte der Spermienzahl zeigten ( $<5 \times 10^6$ ). Signifikante Verbesserungen zeigten vor allem die vorwärts gerichtete Motilität ( $2,7 \times 10^6$  vs.  $7,5 \times 10^6$  progressiv motile Spermien im Ejakulat;  $p < 0,043$ ) und die Gesamtmotilität ( $3,4 \times 10^6$  vs.  $6,9 \times 10^6$  gesamte motile Spermien im Ejakulat;  $p < 0,038$ ). In Gruppe 1 (Carnitin-Kombination) wurden 4 Partnerinnen der Studienteilnehmer schwanger.

### Schlussfolgerung

Eine kombinierte Therapie mit L-Carnitin und L-Acetyl-Carnitin in dieser kontrollierten Wirksamkeitsstudie erwies sich als effektiv und führte zu einer Verbesserung der Spermienmotilität, vor allem bei jenen Patienten mit niedrigen Ausgangswerten im Spermioogramm.

## L-Carnitin bei Fertilität und Infertilität: Zusammenhang mit der Spermienqualität

Matalliotakis I., Koumantaki Y., Evageliou A. *L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality*. Int J Fertil Womens 2000 Med 45: 236-240

### Einleitung

L-Carnitin, eine natürlich vorkommende vitaminähnliche Substanz (sog. Vitaminoid), kommt in menschlichen Geweben und Zellen vor und ist wichtig für den Transport der langkettigen Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran, wo diese zur Energieproduktion mittels Beta-Oxidation herangezogen werden. Im menschlichen Nebenhoden tritt L-Carnitin in hoher Konzentration auf. Es wurde festgestellt, dass eine Erhöhung des L-Carnitin und des L-Acetylcarnitingehalts in den Spermien während der Passage durch den Nebenhoden zu einer Verbesserung der Spermienmotilität führt. Ziel dieser Studie ist es, die Konzentration von L-Carnitin im Samen von fertilen und infertilen Männern zu messen und den Zusammenhang mit verschiedenen Parametern der Spermienqualität zu überprüfen.

### Methode und Studiendesign

In die Studie wurden 101 Männer im Alter von 19 bis 53 Jahren aufgenommen. Es wurden Samenproben nach 3 - 6 Tagen sexueller Abstinenz abgenommen. Gemäß WHO-Kriterien wurde in eine fertile und eine infertile Gruppe unterteilt. Dabei wurden die Spermiedichte, -motilität und -morphologie sowie die L-Carnitinkonzentration im Samen ermittelt.

### Studienergebnisse

Die Konzentration des L-Carnitins im Samen lag bei fertilen Männern mit 478,4 µmol/l im Vergleich zu 100,6 µmol/l bei infertilen Männern signifikant höher. Es bestand auch eine positive Korrelation der L-Carnitin-Konzentration mit der Spermienanzahl ( $r=0,71$ ), der Spermienmotilität ( $r=0,58$ ) und der Spermienmorphologie ( $r=0,59$ ).

### Schlussfolgerung

Die Konzentration von L-Carnitin im Sperma war bei infertilen Männern signifikant geringer als bei fertilen Männern und korreliert mit verschiedenen Qualitätsparametern des SpermioGRAMMS. Man kann bei höheren Konzentrationen von L-Carnitin bei Männern mit guter Spermienqualität davon ausgehen, dass L-Carnitin ein guter Marker zur Einschätzung der Spermienqualität sein könnte.

## Effekt von L-Carnitin auf idiopathische Spermienanomalien bei Rauchern und Nichtrauchern

Khdemi A., Alleyassin A., Safdarian L., et al. *The effects of L-carnitine on sperm parameters in smoker and non-smoker patients with idiopathic sperm abnormalities.* J Assist Reprod Genet 2005 ; 22(11-12) :395-9

### Einleitung

Jedes zehnte Paar sucht medizinische Hilfe aufgrund von Fertilitätsstörungen. Der Hälfte dieser Paare könnte mit einer gezielten Behandlung geholfen werden. Dabei wird jedoch diskutiert, dass Infertilität auch von verschiedenen Ernährungsfaktoren abhängig ist. Beispielsweise hat die Zufuhr von L-Carnitin einen positiven Einfluss auf die Spermienqualität bei Patienten mit Asthenozoospermie und ist auch wichtig für den Stoffwechsel der Spermien. Ziel der Untersuchung ist es, Auswirkungen einer L-Carnitin-Supplementierung bei Patienten mit idiopathischer Infertilität zu überprüfen. Auch die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor wurde dabei miteinbezogen.

### Methode und Studiendesign

Die Studie umfasste 170 Männer mit Infertilität (48 Raucher, 122 Nichtraucher). Bevor L-Carnitin verabreicht wurde, wurden 3 Spermioogramme im monatlichen Rhythmus erstellt und nach den WHO-Kriterien beurteilt. Hinterher nahmen die Patienten für einen Zeitraum von 3 Monaten 3 mal täglich alle 8 Stunden 1g L-Carnitin. Am Ende des Behandlungszeitraums erfolgten 2 weitere Spermioogramme. Untersucht wurden dabei Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie.

### Studienergebnisse

Vor der Behandlung hatten alle Patienten eine Teratozoospermie (<14% normale Formen). Kein Patient hatte eine Motilität innerhalb eines normalen Rahmens. Weiters wurde eine Oligozoospermie bei 58 Patienten festgestellt. Die Zugabe von L-Carnitin über einen Zeitraum von 3 Monaten führte zu einer signifikanten Erhöhung der Gesamtmotilität ( $p=0,02$ ) und dem Anteil der linear progressiven Spermien ( $p<0,001$ ) bei Nichtrauchern. In der Rauchergruppe zeigte sich ein Anstieg der normal geformten Spermien ( $p=0,03$ ).

### Schlussfolgerung

L-Carnitin führt zu einer effektiven Verbesserung des prozentualen Anteils an beweglichen Spermien im Samen, zu einer Verbesserung des Anteils der Spermien mit linear progressiver Beweglichkeit sowie der Spermien mit normaler Morphologie. Auffällig waren dabei vor allem die positiven Effekte in der Gruppe der Nichtraucher.

## Klinische Wirksamkeit einer Glutathiontherapie bei männlicher Infertilität

Lenzi A., Culasso F., Gandini L., et al. *Placebo-controlled double blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility*, Hum Reprod 1993;8(10):1657-62

### Einleitung

Glutathion schützt Zellmembranen vor Lipidperoxidation. In neueren Studien wurde festgestellt, dass reaktive Sauerstoffspezies (ROS) für Spermenschäden verantwortlich sind, die zu Unfruchtbarkeit führen können. Ebenso zeigte sich, dass sich besonders bei Patienten mit einseitiger Varikozele oder mit einer unspezifischen Entzündung im Bereich der Genitalorgane reaktive Sauerstoffspezies bilden, die in weiterer Folge eine Spermienveränderung verursachen. Ziel dieser Studie ist es in diesem Zusammenhang, den Effekt von Glutathion zu untersuchen.

### Methode und Studiendesign

Es wurde eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie mit 21 infertilen Männern (mit Cross-over-Design) durchgeführt. Vor der Studie wurden 3 Spermioogramme in monatlichen Abständen erstellt und während der Studie nach 30, 60, 90 und 120 Tagen. Die Patienten erhielten entweder täglich 600mg Glutathion oder ein Placebo. Nach der ersten Studienphase von 2 Monaten wurden die Gruppen getauscht und erhielten dann die jeweils andere Therapie. Es wurde auch eine standardisierte Samenanalyse sowie die computergestützte Spermienmotilitätsanalyse vor und während der Behandlung durchgeführt.

### Studienergebnisse

Die Zufuhr von Glutathion über einen Zeitraum von 2 Monaten erhöhte die Spermienmotilität signifikant ( $p < 0,01$ ). Vor allem der Anteil von Spermien mit vorwärtsgerichteter Motilität ( $p < 0,01$ ) und die Spermienmorphologie ( $p < 0,001$ ) zeigten deutliche Verbesserungen.

### Schlussfolgerung

Eine Behandlung mit Glutathion hat positive Auswirkungen auf die Spermienmotilität sowie die Spermienmorphologie. Die Hypothese kann bestätigt werden, dass ROS in der Pathogenese einer Varikozele oder einer unspezifischen Entzündung im Genitaltrakt eine Rolle spielen. Daher eignet sich die Glutathiongabe als effektive therapeutische Maßnahme zur Behandlung von Patienten mit diesen Erkrankungen.

Möchten Sie die Originalliteratur anfordern? Gerne lassen wir Ihnen diese zukommen! Schicken Sie uns einfach ein Mail an [office@lenuspharma.com](mailto:office@lenuspharma.com) oder ein Fax an **+43/1/405 14 19-20**.

## Glutathion- und freie Sulphydrylkonzentration im Samenplasma gesunder Medizinstudenten während und nach Prüfungsstress

Eskiocak S., Gozen A.S., Yapar S.B., et al. *Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after*, Hum Reprod 2005;20(9):2295-600

### Einleitung

Inwieweit stressabhängige Veränderungen einen Einfluss auf die Fertilität haben, ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass oxidativer Stress eine der Ursachen für Fertilitätsstörungen zu sein scheint. Bei Glutathion handelt es sich um ein starkes Antioxidans. In dieser Studie wird die Auswirkung von Prüfungsstress auf die Konzentration von Glutathion und freiem Sulphydryl im Samenplasma sowie auf die Spermienqualität untersucht.

### Methode und Studiendesign

Die Studie umfasste 34 gesunde Medizinstudenten, von welchen Samenproben während der Prüfungszeit abgenommen und untersucht wurden. Die ersten Proben wurden kurz vor ihrer Abschlussprüfung (Stress) gewonnen, die zweiten Proben 3 Monate nach der Prüfung (kein Stress). Das Ausmaß des Stresses wurde anhand des Selbstbeurteilungsbogens „State-Trait Anxiety Inventory“ erhoben. Nachdem die Standardparameter ermittelt wurden, wurden die Samenproben auf ihren Gehalt an Glutathion (HPLC) und freiem Sulphydryl (HPLC) untersucht.

### Studienergebnisse

Es konnte festgestellt werden, dass während des Prüfungsstress die Konzentration von Glutathion und freiem Sulphydryl signifikant niedriger war als ohne Stress ( $p < 0,001$ ). Der Motilitätsindex der Spermien war signifikant gesenkt und der Prozentsatz an Spermien mit morphologischen Abweichungen signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus wurde sowohl für die Stressphase als auch die stressfreie Phase ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Glutathion im Samenplasma und dem Motilitätsindex beobachtet ( $p < 0,05$  bzw.  $p < 0,01$ ).

### Schlussfolgerung

Die Studie ergab, dass die Konzentration an Glutathion und freiem Sulphydryl im Samenplasma gesunder Studenten unter Prüfungsstress weniger war. Eine schlechte Spermienqualität lässt sich auf einen Verlust von Glutathion und freiem Sulphydryl im Samenplasma zurückführen. Glutathion schützt gegen die oxidative Schädigung von Spermien.