

Dr. Karin Camastral  
 Dr. Martina Nordin  
 Prof. Michael K. Hohl  
 Kinderwunschzentrum Baden

## Iatrogene Azoospermie

Ein Paar stellte sich im Januar 2021 mit anderthalb Jahren bestehender primärer Sterilität in unserem Kinderwunschzentrum vor. Die Anamnese der 34-jährigen Patientin war unauffällig, der Zyklus regelmäßig bei 28 Tagen. Der 33-jährige Patient präsentiert sich hingegen mit einem auswärtig durchgeführten Spermogramm, welches eine Azoospermie zeigte. In der Tabelle 1 sind die verschiedenen Ätiologien bei Azoospermie zusammengefasst.

Unser Patient hatte bereits einen Urologen konsultiert, welcher eine Hodenbiopsie (TESE) empfohlen hatte! Nach genauer Anamnese zeigte sich jedoch, dass eine Hodenbiopsie nicht indiziert ist.

Er wurde 2010 in Melbourne aufgrund eines Kraniopharyngeoms an der Hypophyse operiert. Seither war er unter einer Substitutionstherapie mit Testosteron undecanoat i. m. 1 g (Nebido®) alle 12 Wochen und Euthyrox 150 mg pro Tag. Die Therapie wurde seit dem Zuzug in die Schweiz vor vier Jahren vom Hausarzt übernommen und weitergeführt. Eine Vorstellung in einer endokrिनologischen Spezialsprechstunde hatte in der Schweiz nie stattgefunden.

Tabelle 1. Ätiologie Azoospermie(1, 2)

Nicht-obstruktive Azoospermie	Obstruktive Azoospermie
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Genetisch:</b> Kallmannsyndrom, Klinefelter, AZF-Deletion, Sertoli-cell-only-Syndrom</li> <li>• <b>Hormonell:</b> Hypogonadotroper Hypogonadismus, Hyperprolaktinämie</li> <li>• <b>Kongenital:</b> Maldezensus Testi</li> <li>• <b>Infektiös:</b> Orchitis (Mumps)</li> <li>• <b>St.n. Radio- oder Chemotherapie</b></li> <li>• Malignom des Hodens</li> <li>• <b>Medikamentös:</b> Anabolikaabusus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Genetisch:</b> Zystische Fibrose</li> <li>• <b>Kongenital:</b> kongenitale Aplasie des Ductus Deferens (CAVD)</li> <li>• <b>Infektiös:</b> Epidymiditis, Prostatitis</li> <li>• Vasektomie</li> </ul>

Das **Kraniopharyngeom** ist ein benigner Tumor, bei welchem sich Embryonalzellen aus der Rathke-Tasche langsam vermehren. Die Rathke-Tasche ist eine Struktur aus der Embryonalentwicklung der Hypophyse, die sich normalerweise zurückbildet. Kraniopharyngeome treten bei Kindern und Erwachsenen auf und umfassen ungefähr 3–5%, bei Kindern 5–10% der Tumore innerhalb des Schädels. (3)

Über 90% der Patienten haben bereits vor einer Operation eine vollständige oder partielle Hypophyseninsuffizienz. (4)

Aufgrund des verdrängenden Wachstums ist die chirurgische Entfernung meist die Therapie der Wahl. Es kann ein transkranieller oder ein transnasaler trans-

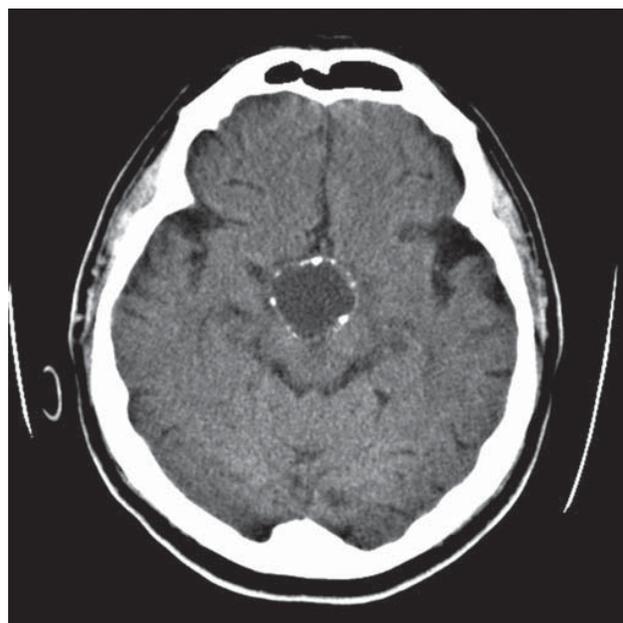


Abbildung 1. MRI-Bild Kraniopharyngeom (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med F. J. Ahlhelm, Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden)

sphenoidaler Zugang gewählt werden. Unser Patient wurde via transnasalem transsphenoidalem Zugang operiert.

Wir haben die Diagnostik der Azoospermie bei unserem Patienten wie in Tabelle 2 beschrieben komplettiert.

Ein zweites Spermogramm bestätigte die Azoospermie. Die urologische Untersuchung war unauffällig. Laborchemisch waren LH und FSH unterhalb der Nachweisgrenze. Testosteron und TSH waren unter Substitution innerhalb des Normbereiches. Die restlichen Hypophysenachsen (ACTH, ADH, Prolaktin, Somatotropin) waren normwertig.

In dieser laborchemischen Konstellation gehen wir von einem partiellen Hypopituitarismus der thyreotropen und gonadotropen Achse aus.

Die Azoospermie resultierte somit aus dem hypogonadotropen Hypogonadismus und der daraus resultierenden fehlenden Stimulation der Leydigzellen. **Somit erübrigte sich die Hodenbiopsie in unserem Falle.**

Tabelle 2. Diagnostik Azoospermie (5)

Bestätigung der Azoospermie: Verlaufsspermogramm nach 1–2 Wochen	
Anamnese	Operationen (Insbesondere Hirn/Hypophyse oder Hoden)? Medikamente (anabole Steriode?) Infektionen Mumps
Urologische Untersuchung	Sonographie des Hodens, Palpation des Vas Deferens
Labor	LH, FSH, Testosteron gesamt, Prolaktin
Genetik	Karyotyp, AZF Deletion, Zystische Fibrose
Ev. Hodenbiopsie	

Ohne Kinderwunsch ist die Therapie der Wahl bei hypogonadotropem Hypogonadismus beim Mann die Testosterongabe. Diese kann mittels Injektionen, meist Depot-Injektionen, oder transdermal erfolgen.

Aufgrund des Kinderwunsches haben wir bei unserem Patienten eine Stimulation mit humanem Choriongonadotropin (HCG) und humanem Menopausengonadotropin (HMG) empfohlen (6). HCG bindet an die LH-Rezeptoren der Leydig-Zellen des Hodens und stimuliert so die Produktion des Testosterons, was die Spermatogenese fördert. HMG, insbesondere FSH, wirkt stimulierend auf die Tubuli- und Sertoli-Zellen.

Nach einer Kostengutsprache bei der Kasse haben wir im April 2021 mit der Therapie begonnen. Die Kasse hatte die Kosten für ein Jahr gut gesprochen. Die Testosteroninjektionen wurden drei Monate vor Beginn gestoppt.

Erfreulicherweise konnte bereits drei Monate nach Therapiebeginn im ersten Spermogramm eine Spermaproduktion nachgewiesen werden, welche sich im Verlauf zu einer Normozoospermie entwickelte. Ebenfalls laborchemisch zeigten sich auch unter Stimulation mit HCG und HMG normwertige Testosteronwerte.

**Wie ging es nun mit der Kinderwunschtherapie weiter?**

Der Testzyklus der Partnerin war ovulatorisch. Die ovarielle Reserve war gut mit einem AMH von AMH 22.8 pmol/l resp. 3.19 µg/l, und der Antral Follicle Count lag bei 8+9. Laborchemisch zeigten sich positive Chlamydienserologien. An eine Chlamydieninfektion konnte sich die Patientin aber nicht erinnern. In der Kontrastmittelsonographie kam es nicht zum Eintritt von Kontrastmittel in die rechte Tube, somit bestand der Verdacht auf einen Tubenfaktor rechts.

Tabelle 3. Therapieschema zur Anregung der Spermiogenese (6)

Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag
HMG 150	HCG 2000	HMG 150	HCG 2000	HMG 150	HCG 200

Tabelle 4. Spermiogrammverlauf

	20.07.2021	30.09.2021	15.01.2022	Normwerte
<b>Konzentration per ml</b>	0.01 Mio/ml	13 Mio/ml	46 Mio/ml	>16 Mio/ml
<b>Gesamt-Konzentration</b>	0.04 Mio	39 Mio	161 Mio	>39 Mio/ Ejakulat
<b>Gesamtmotilität (WHO A + B + C)</b>	43%	32%	56%	>42%
<b>Total Progressiv (WHO A + B)</b>	20%	24%	53%	>30%
<b>Morphologie</b>	z. w. M	2%	6%	>4%
<b>Diagnose</b>	<b>Kryptozoospermie</b>	<b>OAT</b>	<b>Normo/Kryodepo</b>	

Chlamydieninfektionen führen typischerweise zu einem distalen Tubenverschluss mit Ausbildung einer Sactosalpinx. Eine Sactosalpinx war jedoch bei unserer Patientin sonographisch nicht darstellbar.

Ab dem Nachweis einer leichten Oligoasthenoteratozoospermie im September 2021 haben wir mit der Kinderwunschtherapie bei der Frau gestartet. Der Zyklus wurde mit rekombinantem FSH unterstützt und ein getimter Geschlechtsverkehr bei Follikel auf der rechten Seite und Insemination (IUI) auf der linken Seite durchgeführt. Leider kam es hierunter nicht zu einer Schwangerschaft.

Nach einem Jahr Stimulation wurden Spermien kryokonserviert und der Patient wieder mit Testosteron-undecanoat-Injektionen substituiert.

Trotz normaler Testosteronwerte im Serum fühlte sich unser Patient unter der Stimulation energieloser als mit Testosteroninjektionen. Er wurde an eine endokrinologische Sprechstunde angebunden. Die im Verlauf gemessene Knochendichte war normal.

Erfreulicherweise wurde die Patientin nach einer künstlichen Befruchtung mit ICSI mit den kryokonservierten Spermien schwanger und gebar ein gesundes Mädchen.

**Kernaussagen**

- Der Fall zeigt die Wichtigkeit einer genauen Anamnese bei Männern mit Azoospermie.
- Bei allen Operationen am Hirn, der Hypophyse, Hirntumoren und Schädelhirntraumata sollte an eine potenzielle Schädigung der Hypothalamus-Hypophysenachse gedacht werden.
- Auch ein langjähriger Anabolikamissbrauch, Essstörungen und Leistungssport können die Hypothalamus-Hypophysenachse beeinflussen.
- Durch eine Blutentnahme mit Bestimmung von Testosteron, der Gonadotropine (LH, FSH) und Prolaktin kann die Verdachtsdiagnose erhärtet und danach allfällige Therapien eingeleitet werden.

**Literatur**

1. Cocuzza M. et al., The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68:15–26.
2. Fedder J. et al., Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. *Fertil Steril*. 2004; 82(5):1463–5.
3. Müller H.L., Craniopharyngioma. *Endocrine reviews*. 2014; 35:513–43.
4. Karavitaki N. et al., Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin. Endocrinol* 2005; 62:397.
5. Takeshima T. et al., Management of nonobstructive azoospermia: An update. *Int J Urol*. 2024; 3:17–24.
6. EAU Guideline „sexual and reproductive Health“, <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>