Überlebenszeit und Todesursachen fertiler und subfertiler Männer

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich Biologie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Hanna Seydel
aus Kiel

Marburg/Lahn 2010

Vom Fachbereich Biologie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation am 02.11.2010 angenommen

Erstgutachter: Prof. Dr. R. Brandl
Zweitgutachter: Prof. Dr. Dr. U. O. Mueller

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2010

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis **v**

Tabellenverzeichnis **vi**

Abkürzungsverzeichnis **x**

1 Einleitung und Zielsetzung **1**

2 Stand der Forschung **5**
2.1 Lebenserwartung und Sterblichkeit 5
2.1.1 Entwicklung der Lebenserwartung 5
2.1.2 Lebenserwartung und biologische Faktoren 7
2.1.3 Lebenserwartung und soziale Determinanten 8
2.1.4 Erblichkeit von Lebenserwartung 11
2.1.5 Lebenserwartung in anderen Zusammenhängen 12
2.1.6 Todesursachen 13
2.2 Fertilität 15
2.2.1 Männliche Reproduktionsbiologie 15
2.2.1.1 Aufbau und Funktion der Hoden 15
2.2.1.2 Spermatogenese 16
2.2.1.3 Endokrinologie der männlichen Reproduktion 18
2.2.2 Ontogenese 18
2.2.3 Natürliche Fertilisation 20
2.3 Andrologische Diagnostik 21
2.4 Infertilität und mögliche Ursachen 24
2.4.1 Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse 25
2.4.2 Störungen im Bereich der Testes 26
2.4.3 Genetische Störungen 28
2.4.4 Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen 29
2.4.5 Störungen im Bereich der Androgenzielorgane 30
2.4.6 Störungen durch exogene Noxen 30
2.4.7 Systemische Erkrankungen 31
2.4.8 Erblichkeit von Infertilität 32
2.5 Veränderungen der Spermienkonzentration 33
2.5.1 Intraindividuelle Schwankungen 33
2.5.2 Regionale Unterschiede in Spermienkonzentration und -qualität . . . 35
2.5.3 Weltweite Veränderungen der Spermienkonzentration 35

2.6 Mortalität und Reproduktion 36

3 Aufbau der Studie und Auswertungsverfahren 41
3.1 Aufbau der Studie 41
3.2 Herkunft der Daten 41
3.2.1 Patientenakten 42
3.2.2 Leichenschauscheine 44
3.3 Ermittlung von Vitalstatus und Todesursachen 46
3.4 Stichprobe 47
3.5 Spermienkonzentration und Fertilitätsstatus 48
3.6 Kontrollpersonen 49
3.7 Todesursachen 51
3.8 Auswertungsverfahren 52
3.8.1 Faktorenanalyse – Gesamtfertilität 53
3.8.2 Überlebenszeitanalyse/Ereignisanalyse 54
3.8.2.1 Nicht-parametrische Verfahren 55
3.8.2.2 Semi-parametrische Verfahren 56
3.8.2.3 Parametrische Verfahren 57
3.8.3 Todesursachenanalyse 58
3.8.4 Deskriptive Methoden und weitere Statistik 59
3.8.5 Besonderheiten der Analysen und Erklärung der Modelle 60
3.8.5.1 Betrachtung verschiedener Überlebenszeiten 60
3.8.5.2 Lebenserwartung 60
3.8.5.3 Modellspezifikation 61
3.8.6 Verwendete Software 62
3.8.7 Irrtumswahrscheinlichkeit (p) 62

4 Ergebnisse 63
4.1 Beschreibung des Datensatzes 63
4.1.1 Fälle 63
4.1.2 Kontrollpersonen 69
4.1.3 Fälle mit zugeordneten Kontrollen 69
4.2 Zusammenhänge verschiedener Parameter miteinander 70
4.2.1 Zusammenhänge der Spermienkonzentration/des Fertilitätsstatus mit anderen Faktoren 70
4.2.2 Zusammenhänge der Spermiengesamtzahl mit anderen Faktoren . . 71
4.3 Selektivität 72
4.3.1 Wohnort 72
4.3.2 Auffindbarkeit 73
4.4 Fertilitätsstatus und Gesamtfertilität: Überlebenszeit und Todesursachen . . 75
4.4.1 Überlebenszeitanalyse 75
4.4.1.1 Fertile und Subfertile 76
4.4.1.1.1 Nicht-parametrische Verfahren 76
4.4.1.1.2 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression . . 79

4.4.1.1.3 Parametrische Verfahren 1: Gompertz-Makeham-Modell . . . 81
4.4.1.1.4 Parametrische Verfahren 2: Accelerated Failure Time-Modelle . . . 82
4.4.1.2 Gesamtfertilität . . . 87
4.4.1.2.1 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression . . . 87
4.4.1.2.2 Parametrische Verfahren 1: Gompertz-Makeham-Modell . . . 88
4.4.1.2.3 Parametrische Verfahren 2: Accelerated Failure Time-Modelle . . . 88
4.4.1.3 Überleben ab Untersuchung . . . 90
4.4.2 Todesursachen . . . 91
4.4.2.1 Fertile und Subfertile . . . 92
4.4.2.1.1 Bivariate Verfahren . . . 92
4.4.2.1.2 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression 92
4.4.2.2 Gesamtfertilität . . . 95
4.4.2.2.1 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression 95
4.5 Fälle und Kontrollpersonen: Überlebenszeit und Todesursachen . . . 98
4.5.1 Überlebenszeit . . . 98
4.5.1.1 Nicht-parametrische Verfahren . . . 98
4.5.1.2 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression . . . 102
4.5.2 Todesursachen . . . 104
4.5.2.1 McNemar-Test . . . 104
4.5.2.2 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression . . . 105

5 Diskussion 106
5.1 Selektivität nach Auffindbarkeit . . . 106
5.2 Selektivität nach Wohnort . . . 107
5.3 Familiäre und Sozioökonomische Situation der Fälle . . . 108
5.4 Verwendete Spermienparameter . . . 109
5.5 Spermienkonzentration und Fertilitätsklassen . . . 110
5.6 Verwendete Grenzwerte für ein normales Spermiogramm . . . 112
5.7 Leichenschauscheine . . . 115
5.8 Kontrollpersonen . . . 117
5.9 Diskussion der Ergebnisse . . . 118
5.9.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und der (Über-)-Lebenszeit von Männern? . . . 118
5.9.1.1 Fertilitässtatus . . . 119
5.9.1.2 Gesamtfertilität . . . 120
5.9.1.3 Überleben ab Untersuchung . . . 121
5.9.1.4 Beantwortung ersten der Frage . . . 122
5.9.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und den Todesursachen von Männern? . . . 122
5.9.2.1 Fertilitässtatus . . . 122

5.9.2.2 Gesamtfertilität 123
5.9.2.3 Beantwortung der zweiten Frage 123
5.9.3 Unterscheidet sich die (Über-)Lebenszeit von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von der fekunder Kontrollen? . . 124
5.9.4 Unterscheiden sich die Todesursachen von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von denen fekunder Kontrollen? 124
5.10 Erklärungsansätze für einen Zusammenhang von Fertilität und Mortalität bei Männern im Kontext aktueller Literatur 125
5.10.1 Biologische Faktoren 128
5.10.1.1 Bedingungen *in utero* 128
5.10.1.2 Hormonelle Einflüsse 129
5.10.1.3 Genetische Faktoren 129
5.10.2 Lebensstil 131
5.10.3 Kinderlosigkeit und ihre Folgen 132

6 Fazit und Ausblick **136**

7 Zusammenfassung **139**

Literatur **143**

Anhang **155**
A Überleben ab Untersuchung 155
A.1 Cox-Regression 155
A.2 Gompertz-Makeham-Modell 156
A.3 Accelerated Failure Time-Modelle 156
A.3.1 Exponential-AFT-Modell 156
A.3.2 Weibull-AFT-Modell 157
A.3.3 Log-normal-AFT-Modell 158
A.3.4 Log-logistic-AFT-Modell 158
B Spermiogramme und Leichenschauscheine 159
B.1 Spermiogramm von 1962 160
B.2 Spermiogramm von 1971 161
B.3 Spermiogramm von 1992 162
B.4 Leichenschauschein altes Formular 163
B.5 Leichenschauschein aktuelles Formular 164

Abbildungsverzeichnis

1 Alter der Fälle beim Untersuchungszeitpunkt 68
2 Jahr der Untersuchung 68
3 Spermienkonzentration 68
4 Fertilitätsstatus 68
5 Überlebenskurven für Fertile und Subfertile 76
6 Überlebenskurven für Fertile und Subfertile, frühe Kohorte 77
7 Überlebenskurven für Fertile und Subfertile, späte Kohorte 78
8 Überlebenskurven von fertilen und subfertilen Fällen 99
9 Überlebenskurven von Fällen und Kontrollen 100
10 Überlebenskurven von fertilen Fällen und Kontrollen 101
11 Überlebenskurven von subfertilen Fällen und Kontrollen 101

Tabellenverzeichnis

1 Untere Referenzwerte WHO (2010) 23

2 Fertilitätsstatus nach Spermienkonzentration 49
3 Kommunalitäten 54
4 Komponentenmatrix 54
5 Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Schendera (2008) 60

6 Vitalstatusinformationen zu Fällen 64
7 Todesursachen der Fälle 65
8 Untersuchungsdaten 66
9 Fertilitätsstatus, Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl 67
10 Todesursachen der Kontrollen 69
11 Todesursachen der Fälle, denen Kontrollpersonen zugeordnet sind 70
12 Korrelationen der Spermienkonzentration mit anderen Faktoren 71
13 Korrelationen der Spermiengesamtzahl mit anderen Faktoren 71
14 Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich metrischer Parameter der Fälle mit Wohnort in Marburg und außerhalb Marburgs 73
15 Kreuztabelle zum Vergleich des Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) nach Spermienkonzentration der Fälle mit Wohnort innerhalb und außerhalb Marburgs 73
16 Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich metrischer Parameter der Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus 74
17 Uhrzeit der Ejakulation 74
18 Kreuztabelle zum Vergleich des Fertilitätsstatus der Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus 75
19 Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen 77
20 Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen, frühe Kohorte 78
21 Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen, späte Kohorte 79
22 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit 79
23 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte 80
24 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte 80
25 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, Kohortenzugehörigkeit als Kontrollvariable 80
26 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit 81
27 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte 81

28 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte . . . 82
29 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit . . . 83
30 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit . . . 83
31 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit . . . 83
32 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit . . . 84
33 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte . . . 84
34 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte . . . 85
35 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte . . . 85
36 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte . . . 85
37 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte . . . 86
38 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte . . . 86
39 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte . . . 86
40 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte . . . 87
41 Cox-Regression. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit . . . 88
42 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit 88
43 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit . . . 89
44 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit . . . 89
45 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit . . . 89
46 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit . . . 90
47 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Krebs“ . . . 93
48 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache Krebs, ohne Sterbealter . . . 93
49 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ . . . 94
50 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, ohne Sterbealter . . . 94

51 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“ 95
52 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“, ohne Sterbealter 95
53 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Krebs“ 96
54 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Krebs“, ohne Sterbealter 96
55 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ 97
56 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, ohne Sterbealter 97
57 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“ 97
58 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“, ohne Sterbealter 98
59 Vergleich der Überlebensfunktionen von fertilen und subfertilen Fällen – nur Fälle, denen eine Kontrolle zugeordnet ist 99
60 Vergleich der Überlebensfunktionen von Fällen und Kontrollen 100
61 Vergleich der Überlebensfunktionen von fertilen Fällen und allen Kontrollen 102
62 Vergleich der Überlebensfunktionen von subfertilen Fällen und allen Kontrollen102
63 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, Fälle mit zugeordneter Kontrolle 102
64 Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit 103
65 Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit, nur fertile Fälle 103
66 Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit, nur subfertile Fälle 103
67 McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen 104
68 McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen, Paare mit fertilen Fällen 104
69 McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen, Paare mit subfertilen Fällen 105
70 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen für die Todesursache „Krebs“ 105
71 Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ 105

72 Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 155
73 Cox-Regression. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 155
74 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 156
75 Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 156
76 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 156
77 AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 157
78 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 157
79 AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 157
80 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 158
81 AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 158
82 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 158
83 AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung 159

Abkürzungsverzeichnis

AFT	Accelerated Failure Time
AMH	Anti-Müller-Hormon
AR	Androgenresistenz
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AUA	American Urological Association
BMI	Body Mass Index
cAMP	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CI	Confidence Interval
df	Degrees of Freedom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DHT	Dihydrotestorsteron
EAA	Europäische Akademi für Andrologie
FAI	Free Androgen Index
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related health problems
ICSI	Intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IHH	Isolierter Hypogonadotroper Hypogonadismus
IVF	In-vitro-Fertilitsation
KMO	Kaiser-Meyer-Olkin
LH	Lutheinisierendes Hormon
MAI	Multiple Anomalies Index
MAR	Mixed Antiglobulin Reaction Test

OR	Odds Ratio
PWS	Pradert-(Labhart-) Willi-Syndrom
Ref.	Referenzgruppe
RKI	Robert Koch-Institut
SCO	Sertoli-Cell-Only-Syndrom
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SOEP	Sozio-ökonomisches Panel
SRY	Sex determining Region Y
TDS	Testikuläres Dysgenesie-Syndrom
TIN	Testikuläre Intraepitheliale Neoplasie
TTP	Time to Pregnancy
WHO	World Health Organization

1 Einleitung und Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Mortalität und der Fertilität von Männern, die seit 1949 die Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik in Marburg aufgesucht haben.

Fertilität und Fertilitätsstörungen von Männern sind weit weniger erforscht als die von Frauen. Schon der Vergleich der Gründungsdaten der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (Gründung 1976 durch Carl Schirren) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Gründung 1885 unter Vorsitz von W. A. Freund) macht deutlich, wie verhältnismäßig spät sich eine auf die Fortpflanzungsfunktionen des Mannes und deren Störungen in allen Lebensphasen ausgerichtete medizinische Fachrichtung entwickelt hat. Die Andrologie „umfasst alle Bereiche der Medizin und der Naturwissenschaften, die sich mit den Fortpflanzungsfunktionen des Mannes unter physiologischen und pathologischen Bedingungen auseinandersetzen“ (Satzung der Europäischen Akademie für Andrologie, EAA). Die Andrologie ist also ein Pendant zur Gynäkologie. Bisher gibt es jedoch keine eigene Facharztausbildung, die sich ausschließlich auf diesen Bereich konzentriert. Vielmehr ist die Andrologie ein interdisziplinäres Gebiet, in dem vor allem Ärzte aus den Bereichen Urologie und Dermatologie arbeiten, welche sich die Zusatzweiterbildung „Andrologie“ durch die Ärztekammer erworben haben. Jedoch spielen auch die Fachrichtungen Endokrinologie, Humangenetik, Mikrobiologie, Virologie und Onkologie eine wesentliche Rolle. Die Reproduktionsmedizin ist ein Zusammenarbeiten von Andrologie und Gynäkologie, von Medizinern und Biologen. Der Begriff des Männerarztes bzw. der Männerärztin hat sich bisher in der Bevölkerung noch nicht durchgesetzt.

Die zentralen Themen der Andrologie sind Störungen der Zeugungsfähigkeit, Hypogonadismus (Unterfunktion der Hoden), erektile Dysfunktion, männliche Verhütung und Seneszenz.

Einer der häufigsten Gründe zum Aufsuchen einer andrologischen Sprechstunde ist der unerfüllte Kinderwunsch.

Ursachen der männlichen Infertilität und ihre Zusammenhänge mit äußeren und inneren Faktoren sind bisher unzureichend untersucht. Für 30 % aller Infertilitätsfälle konnte noch keine Erklärung gefunden werden, da die Ursachen für Fertilitätsstörungen vielfältig sind. So können verschiedene Schadstoffe, Medikamente und medizinische Behandlungen den Ablauf der Spermatogenese stören, wie z. B. Chemotherapie und Bestrahlung. Tumore wie Hodenkrebs oder Prostatakarzinome können die Fertilität beeinträchtigen oder gar zerstören. Von angeborenen Fehlbildungen sowie genetischen und hormonellen Faktoren sind Infertilitätspatienten ebenfalls häufig betroffen. Seit die Möglichkeit der künstlichen Befruchtung entdeckt und damit ein reges wissenschaftliches Interesse geweckt wurde, wird viel Forschung in diesem Bereich betrieben. In die Erforschung der Ursachen der Infertilität wird jedoch vergleichsweise wenig investiert.

In den Hoden eines Mannes werden jeden Tag Millionen Spermien in einem Prozess kontinuierlicher Zellproliferation gebildet. Die Spermatogenese ist eines von wenigen Beispielen im menschlichen Organismus mit nicht pathologischer kontinuierlicher Zellproliferation, in der hoch differenzierte und hoch spezialisierte Zellen produziert werden. Aufgrund der hohen Proliferationsrate ist davon auszugehen, dass die Spermatogenese anfällig für den Einfluss von Noxen ist und mit Störungen in ihrem Ablauf reagiert. Folglich könnten Störungen der Spermatogenese, geäußert durch subnormale Spermienkonzentrationen, ein Indikator für einen allgemeinen schlechten körperlichen Zustand bzw. die Belastung des Körpers mit Noxen sein, wobei nicht festgelegt ist, wann die Belastung des Körpers beginnt. Es kann sich um pränatale Wirkmechanismen handeln, denen u. a. ein Einfluss auf die spätere Gesundheit nachgesagt wird (*fetal origin hypothesis*, siehe Barker et al. (1989)), jedoch auch um später im Laufe des Lebens auftretende Störfaktoren. In der Vorgänger-Studie, der Dissertation von Groos (2006), konnte für subfertile Männer der so genannten frühen Geburtsjahrgänge (1892 bis 1931) eine höhere Lebenszeit-Mortalität gegenüber den fertilen Männern nachgewiesen werden. Weiterhin könnten sich diese Belastungen in verschiedenen Todesursachen widerspiegeln.

Diese Gedankengrundlage führt zu folgender Überlegung: Wenn die Spermatogenese tatsächlich Hinweise auf den körperlichen Zustand eines Mannes gibt, insofern, als dass Männer mit einer subnormalen Spermienkonzentration eine höhere Sterblichkeit haben als Männer mit normalen Spermienkonzentrationen, sollten sich auch Unterschiede in den zum Tode führenden Erkrankungen bzw. Ursachen finden lassen. Beispielsweise könnte die Krebsmortalität bei subfertilen Männern höher sein. Bei Krebs handelt es sich um eine proliferative Erkrankung, die durch Störungen anderer proliferer Vorgänge im Körper wie der Spermatogenese angezeigt werden könnte. In den vergangenen Jahrzehnten scheint die Hodenkrebs-Inzidenz zu steigen (Adami et al., 1994), während parallel hierzu ein Absinken der Spermienkonzentrationen diskutiert wird (Carlsen et al., 1992; Swan et al., 1997). Ebenfalls scheint die Inzidenz genitaler Fehlformen zuzunehmen (Toppari et al., 2001). Diese Entwicklungen könnten auf einen Zusammenhang zwischen Fertilität und Morbidität bzw. Mortalität hinweisen. Überdies sind verhaltensbezogene Todesursachen zu bedenken, wobei hier insbesondere die sozialen Bedingungen der Kinderlosigkeit als Einflussfaktoren zu berücksichtigen wären. Erkrankungen wie der Diabetes mellitus stehen nachweislich mit einer Sub- bzw. Infertilität in Zusammenhang. Hier könnte der Diabetes zu Infertilität führen, oder die Infertilität ein Indikator für einen schlechten körperlichen Zustand sein, der wiederum einen Diabetes begünstigen könnte. Häufige Todesursachen, zu denen der Diabetes führt, sind Kreislauferkrankungen (Icks et al., 2005).

Aus den geschilderten Überlegungen ergeben sich Fragen, die in der vorliegenden Studie bearbeitet werden:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und der (Über-)Lebenszeit von Männern?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und den Todesursachen von Männern?
- Unterscheidet sich die (Über-)Lebenszeit von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von der fekunder Kontrollen?
- Unterscheiden sich die Todesursachen von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von denen fekunder Kontrollen?

Datengrundlage der folgenden Untersuchung sind Spermiogrammakten der Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik Marburg aus den Untersuchungsjahren 1949 bis 1994. Eingeschlossen werden alle Patienten mit Geburtsdatum vor dem 1.1.1942. In der Vorgänger-Studie, der bereits erwähnten Dissertation von Groos (2006), wurden bereits die Spermiogramme der Infertilitätspatienten berücksichtigt, die vor dem 1.1.1938 geboren wurden. Der Datensatz von Groos (2006) liegt dem Primärdatensatz der vorliegenden Studie zugrunde.

2 Stand der Forschung

Um den Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität herstellen zu können, muss man die jeweils für sich komplexen Bereiche einzeln betrachten. Im Folgenden wird zunächst der aktuelle Wissensstand zu diesen Bereichen beschrieben, um anschließend bereits existierende Untersuchungen zu Zusammenhängen von Reproduktion bzw. Fertilität und Mortalität vorzustellen.

2.1 Lebenserwartung und Sterblichkeit

Um Zusammenhänge mit der Lebenserwartung/Lebensdauer zu untersuchen, müssen neben dem vermuteten Einfluss der Fertilität bzw. Reproduktion bekannte Einflussfaktoren beschrieben und diskutiert werden, um spätere Untersuchungsergebnisse vor diesem Hintergrund beurteilen zu können. Die Sterblichkeit kann nicht unabhängig von den zum Tode führenden Ursachen betrachtet werden, da diese sich alters- und auch geschlechtsabhängig unterscheiden. Da die Todesursachen einen wesentlichen Teil der vorliegenden Studie ausmachen, sollen sie hier ebenfalls im Rahmen aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse vorgestellt werden. Neben bekannten Faktoren werden in den folgenden Abschnitten auch Aspekte besprochen, deren Assoziation mit der Lebensdauer noch nicht eindeutig belegt ist.

2.1.1 Entwicklung der Lebenserwartung

Die ersten verwendbaren und repräsentativen Informationen über die Lebenserwartung von Menschen wurden 1750 in Schweden und Finnland gesammelt. Die Lebenserwartung bei Geburt betrug zu diesem Zeitpunkt 38 Jahre (Wilmoth, 2000). In Deutschland gibt es so genannte Sterbetafeln seit 1871/81. Das Statistische Bundesamt errechnet zum einen

Periodensterbetafeln, welche die Sterblichkeitsverhältnisse eines Jahres oder eines begrenzten Zeitraumes wiedergeben und somit Querschnittsanalysen sind. Zum anderen gibt es Kohorten- oder Generationensterbetafeln. Hierbei handelt es sich um Längsschnittanalysen, in welchen alle in einem Zeitraum geborenen Individuen über ihre gesamte Lebenszeit beobachtet werden. Es werden also die jeweiligen Überlebensverhältnisse einer Generation bzw. eines Geburtsjahrgangs dargestellt.

In Deutschland ist ein Anstieg der Lebenserwartung und ein Rückgang der Mortalität seit etwa 130 Jahren zu beobachten. Diese kontinuierlichen Entwicklungen in der Sterblichkeit sind zunächst auf den deutlichen Rückgang der Säuglings- und Kindersterblichkeit Ende des 19. Jahrhunderts zurückzuführen. Die Steigerung der Lebenserwartung steht u. a. in Zusammenhang mit der medizinischen Entwicklung, verbesserten Wohn- und Arbeitsbedingungen sowie einem dadurch hervorgerufenen Rückgang von Infektionskrankheiten. Die erste allgemeine Periodensterbetafel wurde im Deutschen Reich 1871/1881 erstellt. Zu dieser Zeit betrug die durchschnittliche Lebenserwartung neugeborener Jungen 35,6 Jahre und neugeborener Mädchen 38,4 Jahre. Im Vergleich dazu lag die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt 2006/2008 für Jungen bereits bei 77,2 Jahre und für Mädchen bei 82,4 Jahre. Deutschland ist hinsichtlich der Lebenserwartung bei Geburt nicht Spitzenreiter. In Europa wird Deutschland in dieser Hinsicht beispielsweise von Schweden und der Schweiz übertroffen. In Schweden beträgt die Lebenserwartung bei Geburt 2007 für Jungen 78,9 Jahre und für Mädchen 83,0 Jahre, in der Schweiz sind es 79,4 bzw. 84,2 Jahre. Auch von anderen außereuropäischen Industrieländern wird Deutschland übertroffen. In Japan lag die Lebenserwartung bei Geburt 2007 bei 79,2 Jahren für Jungen und 86,0 Jahren für Mädchen. Für ältere Menschen in Deutschland ist die Lebenserwartung ebenfalls gestiegen. 1871/1881 hatte ein 60 jähriger Mann eine durchschnittliche Lebenserwartung von 72,1 Jahren, eine 60 jährige Frau von 72,7 Jahren, d. h. eine ferne Lebenserwartung von 12,1 bzw. 12,7 Jahren. Für Gleichaltrige in der Sterbetafel 2006/2008 sind es 80,9 Jahre für Männer und 84,7 Jahre für Frauen, also ferne Lebenserwartungen von 20,9 und 24,7 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2006*b*).

Verschiedene, die Lebenserwartung beeinflussende Faktoren sollen im Folgenden vorgestellt werden.

2.1.2 Lebenserwartung und biologische Faktoren

In diesem Absatz sollen die biologischen Ursachen für die Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den Geschlechtern genauer betrachtet werden. Überall auf der Welt leben Frauen länger als Männer (bis auf wenige Ausnahmen). Zur Erklärung dieser Unterschiede werden sowohl genetische Faktoren als auch deren Interaktion mit Umweltfaktoren diskutiert.

Mortalitätsunterschiede zwischen den Geschlechtern werden zum Teil auf chromosomale Differenzen zurückgeführt. So ist eine Konsequenz der unterschiedlichen genetischen Ausstattung eine höhere Anfälligkeit von Männern gegenüber X-chromosomal gebundenen rezessiven Erbkrankheiten sowie vermutlich ebenfalls gegenüber infektiösen Erkrankungen aufgrund der auf dem X-Chromosom lokalisierten Gene der Immunregulation. Der Einfluss biologischer Faktoren auf die Lebensdauer wurde in einer Studie zu geschlechtsspezifischen Sterblichkeitsunterschieden zwischen Kloster- und Allgemeinbevölkerung hervorgehoben (Luy, 2002). Hier wurde unter der Annahme gleicher sozialer Gesundheitsrisiken für Nonnen und Mönchen ein relativ konstanter Unterschied in der Lebensdauer von null bis zwei Jahren zugunsten der Frauen festgestellt. Dies spricht zwar für einen biologisch bedingten Vorteil für Frauen hinsichtlich der Lebenserwartung, zeigt jedoch auch, dass der Einfluss sozialer Faktoren den der biologischen Faktoren übersteigt, da die Differenz in der Lebenserwartung zwischen Männern und Frauen in der Allgemeinbevölkerung höher ist.

Testosteron wurde bisher eher eine negative Wirkung auf die Lebensdauer nachgesagt Jedoch gibt es inzwischen Untersuchungen, die das Gegenteil belegen. Gyllenborg et al. (2001) untersuchten in einer Querschnittstudie an 508 zufällig gewählten gesunden Männern Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Geschlechtshormonen. In erster Linie entdeckten sie dabei, dass niedrige Werte von SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) und Testosteron sowie hohe Werte von FAI (*free androgen index* = Testosteron*100/SHBG) mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden ist, wobei dieses Risiko über ein ungünstiges Plasmalipid-Profil vermittelt wird. In der populationsbasierten prospektiven Studie von Laughlin et al. (2008) wird gezeigt, dass niedrige Testosteronspiegel – und nicht wie häufig angenommen hohe

Spiegel – bei älteren Männern mit einem erhöhten Sterberisiko einhergehen. Diese Ergebnisse sind unabhängig von Alter, Übergewicht, Lebensstil und Stoffwechselerkrankungen. Etwa die Hälfte der Todesfälle in der genannten Untersuchung können auf Kreislauf-Erkrankungen zurückgeführt werden. Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass niedrige Testosteronwerte Übergewicht, Diabetes mellitus und das Metabolische Syndrom begünstigen können (Kupelian et al., 2006; Laaksonen et al., 2004; Oh et al., 2002). Jedoch ändern sich die entscheidenden Ergebnisse der Untersuchung von Laughlin et al. (2008) nur geringfügig beim Ausschluss der Männer mit Diabetes mellitus, einem metabolischen Syndrom oder kardiovaskulären Erkrankungen.

Abschließend soll hier auf den nächsten Abschnitt verwiesen werden, in dem die sozialen und verhaltensbezogenen Unterschiede in der Lebenserwartung zwischen den Geschlechtern vorgestellt werden.

2.1.3 Lebenserwartung und soziale Determinanten

Verschiedene soziale Determinanten beeinflussen die Lebenserwartung von Männern und Frauen. Ein wesentlicher Aspekt ist der Familienstand. Weitere Faktoren sind vor allem die Sozialschichtzugehörigkeit und kriegerische Konflikte. Diese Variablen sollen im Folgenden im Zusammenhang mit Lebenserwartung und Mortalitätsrisiko näher betrachtet werden.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist die Sterberate von Verheirateten niedriger als die von Ledigen, Verwitweten oder Geschiedenen. Die Ehe hat also für beide Geschlechter einen protektiven Effekt, wobei der positive Einfluss der Ehe bei Männern erheblich stärker ist als bei Frauen. Bei Witwern sind die negativen Auswirkungen des Verlusts der Partnerin offensichtlich stärker als bei Witwen der Verlust des Partners. Bei Scheidungen ist ein ähnlicher Effekt sichtbar, jedoch scheinen beide Geschlechter im Laufe der vergangenen Jahrzehnte besser mit einer Scheidung umgehen zu können (Alber, 2005).

Warum ist nun für Männer der Partnerverlust scheinbar schwerwiegender hinsichtlich ihrer Sterblichkeit als für Frauen? Eine Vermutung ist, dass Frauen sich stärkere soziale Netzwerke aufbauen, in welchen sie als Witwe aufgefangen werden. Die Einsamkeit wird häufig weniger intensiv empfunden als bei Männern. Diese verlieren mit dem Verlust der Partnerin eine

Dimension sozialer Interaktion, die für sie bedeutungsvoller ist als für Frauen (Alber, 2005). Der Verlust der Ehefrau wirkt sich stärker negativ auf die Psyche der Männer aus als der Verlust des Ehemannes auf die Psyche der Frau (Lee et al., 2001).

Auch Kinder haben einen Einfluss auf die Mortalität verwitweter Männer und Frauen. Da Frauen meist mehr in ihren Nachwuchs investieren als Männer, ist oft auch ihre Bindung zu den Kindern stärker. Diese Bindung ist ein Puffer, der den Verlust des Partners auffangen kann (Gove, 1973). Weiterhin neigen Männer eher zu gesundheitsschädigendem Verhalten als Frauen. Sie geben sich häufiger dem Alkohol- und Tabakkonsum hin oder zeigen ein riskantes Autofahrverhalten. Durch die Einbindung in Ehe und Familie geraten Männer auch in soziale Kontrolle, d. h. sie geraten unter Druck, sich verantwortungsbewusst zu verhalten und für die Familie zu sorgen (Gove, 1973).

Grundsätzlich haben soziale Netzwerke, also Familie und Freunde, einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität. In zahlreichen Studien konnte ein solcher Zusammenhang belegt werden. So stellt Durkheim (1897) in seinem Werk über den Selbstmord fest, dass dieser in Bezug zu dem Grad der sozialen Integration steht. Ein bemerkenswertes Ergebnis konnten Klein et al. (2002) in ihrer Studie über die Beziehungen von sozialen Netzwerken, Stress und Mortalität hervorheben. In dieser Untersuchung kann nachgewiesen werden, dass der mortalitätssenkende Effekt sozialer Beziehungen auch unabhängig von Stress und sozialen Belastungen eintritt.

In vielen Studien wird deutlich, dass ein sozialer Gradient bezüglich der Morbidität und der Mortalität existiert. Es gibt zahlreiche Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen den Sozialschichtindikatoren Bildung, Beruf und Einkommen und verschiedenen die Lebensdauer beeinflussenden Faktoren, wie z. B. dem Ernährungsverhalten, den Arbeitsbedingungen und dem Gesundheitsverhalten. So hat Oppolzer (1986) unter anderem festgestellt, dass die Arbeitsbedingungen bei Geringverdienern im Durchschnitt schlechter sind als bei Besserverdienenden und dass das Risiko berufs- und arbeitsbedingter Krankheiten in Arbeiterberufen höher ist. Nach Studien von Brückner (1991) sowie Mielck und Helmert (1994) sind verhaltensbezogene Risikofaktoren wie Rauchen und Übergewicht in den unteren sozialen

Schichten häufiger zu finden. Auch die Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen unterscheidet sich hinsichtlich der sozialen Herkunft (Tempel et al., 1991).

In einer Untersuchung von Reil-Held (2000) über den Zusammenhang zwischen Einkommen und Lebenserwartung in Deutschland mittels Auswertung des sozio-ökonomischen Panels (SOEP) konnte ein positiver Zusammenhang zwischen dem Einkommen und der Lebenserwartung von Männern und Frauen ermittelt werden. Die Verkürzung der Lebenserwartung für Menschen im untersten Viertel der Einkommensverteilung bewegt sich im Bereich von 6 bzw. 4 Jahren für Männer bzw. Frauen.

Bisher ist noch nicht klar, inwieweit das so genannte ökonomische Kapital, also die materiellen Lebensbedingungen, und inwieweit das so genannte kulturelle Kapital, d. h. der Lebensstil und das Wissen um die Beeinflussbarkeit der Gesundheit, für die Überlebensvorteile und die bessere Gesundheit verantwortlich sind (Klein, 2008). Des Weiteren existieren verschiedene Hypothesen, wie z. B. die „schichtspezifische Vulnerabilität“, welche sich mit dem unterschiedlichen Bewältigungspotential von Belastungen in den verschiedenen sozialen Schichten auseinandersetzt, im Gegensatz zur Hypothese der „schichtspezifischen Exposition“, nach welcher die einzelnen sozialen Schichten unterschiedlich starken Belastungen ausgesetzt sind (Stronks et al., 1998). In diesem Zusammenhang werden auch Selektionseffekte diskutiert, nach denen die Unterschiede im Mortalitätsrisiko auf bessere Aufstiegschancen Gesünderer zurückzuführen sind. Eine der zu klärenden Fragen ist demnach, ob die Schichtzugehörigkeit die Gesundheit beeinflusst oder ob gesündere Menschen bessere Chancen haben, in höhere Schichten aufzusteigen oder in ihnen zu verbleiben (Klein und Unger, 2001).

Eine bemerkenswerte Beobachtung ist, dass sich die soziale Ungleichheit in Mortalität und Morbidität im Laufe des Lebens reduziert. Für diese Entwicklung wurden verschiedene Erklärungsansätze gefunden. So wird zum Beispiel eine stärkere Selektion der Gesunden aus den unteren Schichten als Ursache für die Reduzierung der Sterblichkeitsunterschiede im Alter angeführt oder auch, dass sich der Einfluss der Lebensbedingungen auf die Gesundheit und das Mortalitätsrisiko verändern, unter anderem insofern, als dass Menschen lernen können, mit ungünstigen Lebenssituationen umzugehen.

2.1.4 Erblichkeit von Lebenserwartung

Herskind et al. (1996) untersuchten eine dänische Population von mono- und dizygoten Zwillingen hinsichtlich der Vererbbarkeit der Lebensspanne. Die 2 872 analysierten Zwillingspaare wurden alle zwischen dem Jahr 1870 und 1900 geboren und bis 1994 beobachtet, so dass kaum zensierte Fälle in die Studie eingegangen sind. Diese Untersuchung ergab, dass Langlebigkeit nur mäßig vererbbar ist. Lediglich ein Prozent der Varianz in der Lebensdauer kann auf Vererbung zurückgeführt werden. In anderen Studien wurden genetische Einflüsse auf die Langlebigkeit von 20–30 Prozent gefunden. Hjelmborg et al. (2006) haben ebenfalls eine Studie mit Zwillingen eines finnisch, dänischen und schwedischen Registers durchgeführt und hierbei insbesondere entdeckt, dass der genetische Einfluss auf die Lebensspanne ab einem Alter von 60 Jahren kontinuierlich steigt. Wienke (2002) hat sich bei der Untersuchung dänischer Zwillingspaare auf die Vererbbarkeit der totalen sowie der todesursachenspezifischen Sterblichkeit konzentriert. Die betrachteten Todesursachen waren Krebs, ischämische Herzkrankheiten, Schlaganfall und Erkrankungen der Atemwege. Sowohl bei der totalen als auch bei der todesursachenspezifischen Sterblichkeit (mit Ausnahme der Atemwegserkrankungen bei Männern) konnten deutliche genetische Einflüsse beobachtet werden.

Seit einigen Jahren rücken Telomerlängen als Biomarker für Alterung und Überleben in den Blick der Wissenschaft. Bei Telomeren handelt es sich um einzelsträngige Chromosomenenden, die sich im Laufe des Alterns eines Menschen verkürzen. Es wird vermutet, dass die Telomerlänge mit der Lebensspanne verknüpft ist und auf die Zahl der bisher abgelaufenen Zellteilungen schließen lässt (Hastie et al., 1990). Durch die Verkürzung der Telomere werden diese instabil, was dazu führt, dass die Zelle aufhört, sich zu teilen (Ishii et al., 2006). In einer Studie an einer Amish-Population in Pennsylvania haben Njajou et al. (2007) mehrere erstaunliche Zusammenhänge entdeckt. Zunächst haben sie keinen Unterschied in den Telomerlängen von Männern und Frauen gefunden. Weiterhin überraschend ist, dass in dem Datensatz ein stärkerer Zusammenhang zwischen den Telomerlängen der Nachkommen und den Telomerlängen der Väter zu finden ist als zwischen denen der Nachkommen und der Mütter. Die Autoren vermuten eine paternale Vererbung der Telomerlänge. Des Weiteren

ermittelten Njajou et al. (2007) eine Korrelation zwischen der Telomerlänge von Töchtern und der väterlichen Lebensspanne. Zur mütterlichen Lebensspanne konnte kein Zusammenhang festgestellt werden. In ihren Ergebnisse sehen die Autoren Hinweise, dass Gene, die die Telomerlänge bestimmen, auch die Lebensspanne beeinflussen.

2.1.5 Lebenserwartung in anderen Zusammenhängen

Die *fetal origins hypothesis* (Barker et al., 1989) besagt, dass pathologische Vorgänge im späteren Leben u. a. auf die Programmierung der metabolischen und physiologischen Abläufe eines Neugeborenen zurückzuführen sind. Diese Programmierung ist dieser Hypothese zufolge der Ernährung der Mutter während der Schwangerschaft sowie der Ernährung des Kindes im ersten Lebensjahr zuzuschreiben.

Verschiedene Studien konnten einen saisonalen Unterschied bzgl. der Geburt in der Lebenserwartung nachweisen. Der Geburtsmonat wird dabei als exogener Indikator gesehen, der die saisonale Änderung der Umweltbedingungen bei der Geburt wiedergibt. Doblhammer et al. (2005) untersuchten saisonale Muster im Geburtsmonat hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit (der Chance, *Odds Ratio*) ein Alter von 105 Jahren und mehr zu erreichen (Geburtsjahrgänge 1880–1900). Sie stellten dabei fest, dass Personen, die im Juni geboren wurden, eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit hatten, 105 Jahre oder älter zu werden, während im Dezember geborene eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit hatten, dieses hohe Alter zu erreichen. Zur Erklärung dieser Ergebnisse führen die genannten Autoren die Saisonalität der Ernährungssituation sowie die des Auftretens infektiöser Erkrankungen an. Diese Faktoren hatten wiederum Wirkung auf die Mutter während der Schwangerschaft und beeinflussten damit das Kind *in-utero*. Da die höchste Wachstumsrate des Fötus ins dritte Schwangerschaftstrimester fällt, ist die Wirkung der Ernährung sowie möglicher Infektionskrankheiten in diesem Zeitraum sehr einflussreich. So fällt zum Beispiel bei Kindern, die im Frühling geboren werden, das dritte Schwangerschaftstrimester in eine Zeit mit ungünstiger Nahrungsversorgung.

2.1.6 Todesursachen

Zur Betrachtung der Todesursachen ist ein Blick in die Todesursachenstatistik hilfreich. Eine umfassende Todesursachenstatistik wurde 1892 erstmals deutschlandweit eingeführt. Zuvor wurde bereits seit dem Jahr 1877 eine Todesursachenstatistik für Städte mit mehr als 15 000 Einwohnern im Kaiserlichen Gesundheitsamt in Berlin geführt. Basis der Statistik sind die Leichenschauscheine, die vom Arzt, der die Leichenschau durchführt, ausgefüllt werden sollen. In die Todesursachenstatistik geht in erster Linie das Grundleiden ein, d. h. die Krankheit oder die Verletzung, die den Ablauf der direkt zum Tode führenden Krankheitszustände auslöste oder die Umstände des Unfalls oder der Gewalteinwirkung, die den tödlichen Ausgang verursachten (Statistisches Bundesamt, 2003).

In Deutschland entsteht die Todesursachenstatistik in vier Schritten: zunächst wird der Leichenschauschein durch den Arzt ausgefüllt und im Gesundheitsamt auf seine Plausibilität überprüft. Anschließend werden die Daten in den Statistischen Landesämtern aufbereitet, d. h. unter anderem werden die Todesursachen nach der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ (ICD) kodiert und der Datensatz anschließend in einen demografischen Teil und in einen Teil für die Todesursachenstatsitik getrennt. Die Ergebnisse der Länder werden schließlich im Statistischen Bundesamt aggregiert und veröffentlicht (Schelhase und Weber, 2007), (Statistisches Bundesamt, 2003). Die ICD-10 wird seit dem 01.01.1998 für die Verschlüsselung von Todesursachen eingesetzt und ist ein international anerkannter Diagnoseschlüssel. Sie bildet die Grundlage der amtlichen Todesursachenstatistik und wird von der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) herausgegeben. Die 10 steht für die zehnte Revision der Klassifikation. In Deutschland wird die 1:1-Übersetzung des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) verwendet.

Bei der Betrachtung der Todesursachen sind geschlechts- und altersspezifische Todesursachen zu unterscheiden. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen die häufigste Todesursache, dicht gefolgt von bösartigen Neubildungen. Bei Männern stehen bis zum Alter von ca. 75 Jahren bösartige Neubildungen an vorderster Stelle der häufigsten Todesursachen, welche danach durch die Herz-Kreislauferkrankungen abgelöst werden.

Mit großem Abstand folgen Krankheiten des Atmungssystems, des Verdauungssystems und äußere Ursachen von Morbidität und Mortalität.

Zu den geschlechtstypischen Krebserkrankungen des Mannes gehören vor allem Prostata- und Hodenkrebs. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) ist Prostatakrebs in Deutschland mit 26 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Sie ist verantwortlich für 10 % aller Krebstodesfälle. Die Erkrankung tritt in der Regel nicht vor dem 50. Lebensjahr auf, wobei das mittlere Erkrankungsalter bei 69 Jahren liegt. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit dieser Erkrankung liegen zwischen 83 und 94 %. Das größte Risiko für die Entstehung von Prostatakrebs ist hauptsächlich bei den Geschlechtshormonen zu finden. Jedoch gibt es auch Belege für einen erblichen Zusammenhang. Äußerliche Risikofaktoren aus Lebensstil und Umwelt sind bisher nicht bekannt. Der Hodenkrebs ist vergleichsweise selten (2 % aller bösartigen Krebserkrankungen bei Männern). In jüngeren Altersgruppen (bis 45 Jahre) ist jedoch der Hodentumor die häufigste Krebserkrankung. Diese Krebsart tritt in verhältnismäßig jungem Alter mit einem mittleren Erkrankungsalter von 38 Jahren auf. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten mit Hodenkrebs liegen bei über 95 %. Als wesentlicher Risikofaktor für diese Krebserkrankung gilt der Kryptorchismus (Hodenhochstand). Des Weiteren werden pränatale Faktoren sowie postnatale Merkmale erforscht.

Darmkrebs gilt mit einer Häufigkeit von 16 % als zweithäufigste zum Tode führende Krebserkrankung (in den Angaben des RKI sind keine geschlechtsspezifischen Angaben zu finden). An dritter Stelle folgt für Männer und Frauen Lungenkrebs. Bei Männern tritt diese Erkrankung mit einem Anteil von 14 % aller Krebsneuerkrankungen sowie 26 % aller Krebstodesfälle in Erscheinung. Als wesentlicher Risikofaktor gilt das aktive Tabakrauchen, das für 90 % aller Lungenkrebsfälle bei Männern verantwortlich gemacht werden kann.

Herz-Kreislauferkrankungen treten bei Männern und Frauen unterschiedlich häufig auf. Nach der Todesursachenstatistik von 2008 machten Krankheiten des Kreislaufsystems bei Männern 37,3 % aller Todesursachen und bei Frauen 46,6 % aus (Statistisches Bundesamt, 2008). Als wesentliche verhaltensbezogene Risikofaktoren sind vor allem Diabetes, gestörter Fettstoffwechsel, Hypertonie, Bewegungsmangel sowie Rauchen zu nennen. Aber auch das Alter spielt in Zusammenhang mit diesen Erkrankungen eine entscheidende Rolle.

2.2 Fertilität

Um aufzuzeigen, auf welch vielfältige Weise innere und äußere Einflüsse die reproduktiven Funktionen stören können, sollen zunächst sowohl Grundlagen der Fertilität als auch Ursachen der Infertilität vorgestellt werden. Dieses Verständnis ist eine wichtige Voraussetzung für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs von Fertilität und Mortalität, auch wenn die Störungen in der vorliegenden Studie nicht im Einzelnen Berücksichtigung finden. Die Struktur und der Inhalt dieses Abschnitts orientiert sich an Nieschlag et al. (2009*a*). Auch werden für wesentliche Begriffe die Definitionen dieser Autoren übernommen, nach welcher „Fertilität“ die Fähigkeit zu konzipieren bzw. eine Schwangerschaft zu induzieren ist. Für Männer ist dieser Begriff gleichbedeutend mit Zeugungsfähigkeit. Der Begriff „Fekundität“ bezieht sich hingegen auf die Wahrscheinlichkeit, dass aus einer Schwangerschaft ein lebendes Kind hervorgeht.

2.2.1 Männliche Reproduktionsbiologie

2.2.1.1 Aufbau und Funktion der Hoden

Die Hoden dienen der Produktion und Bereitstellung der Spermien sowie der Synthetisierung und Sekretion der männlichen Geschlechtshormone (Androgene). Diese Funktionen finden in zwei unterschiedlichen Kompartimenten des Hodens statt, die sowohl morphologisch als auch funktionell voneinander getrennt sind. Im tubulären Kompartiment findet die Spermatogenese statt. Es besteht aus Samenkanälchen und enthält sowohl die Keimzellen als auch peritubuläre und Sertoli-Zellen. Diese sind für die Hodengröße und für die Quantität der Spermienproduktion im adulten Zustand maßgeblich, da jede Sertoli-Zelle mit einer bestimmten Anzahl von Keimzellen in funktionellem und morphologischen Kontakt steht. Neben den genannten Funktionen produzieren und sezernieren sie unter anderem Proteine, Wachstumsfaktoren, Steroide und Prostaglandine. Weiterhin bilden sie untereinander Zellkontakte, die so genannten *tight junctions*, durch welche die Blut-Hoden-Schranke ausgebildet wird. Sertoli-Zellen sind im adulten Hoden teilungsinaktiv. Im interstitiellen Kompartiment der Hoden, das im Raum zwischen den Samenkanälchen lokalisiert ist, befinden sich die Leydig-

Zellen, welche das Testosteron, das wichtigste männliche Geschlechtshormon, produzieren und sezernieren. Im adulten Hoden ist die Proliferationsrate der Leydig-Zellen sehr gering. Die Differenzierung der Vorläuferzellen in Leydig-Zellen wird durch das Lutheinisierende Hormon (LH) induziert.

Die Blut-Hoden-Schranke erfüllt wichtige Funktionen. Sie teilt das Keimepithel, welches die Samenkanälchen auskleidet, in zwei morphologisch und funktionell verschiedene Bereiche. Diese sind die basale Region, in welcher sich die frühen Keimzellen befinden und die adluminale Region, in welcher sich die weiterentwickelten sowie die ausgereiften Keimzellen befinden. Die Blut-Hoden-Schranke wird mit der ersten Meiose der Keimzellen sowie dem Proliferationsstop der Sertoli-Zellen gebildet. Eine wesentliche Funktion dieser Schranke ist der Schutz der Keimzellen vor dem Immunsystem, da sie haploid und damit antigen sind. Überdies wird ein spezielles Milieu geschaffen, welches dem Ablauf der Meiose und der Spermienentwicklung dient.

2.2.1.2 Spermatogenese

Die Spermatogenese verläuft in mehreren Stadien innerhalb der Samenkanälchen. Vier wesentliche Phasen der Keimzellreifung sind zu unterscheiden: 1. die mitotische Proliferation und Differenzierung der diploiden Spermatogonien, 2. die meiotische Teilung der tetraploiden Spermatozyten, 3. die Transformation der haploiden Spermatiden in Spermien, sowie schließlich 4. die Freisetzung der Spermien in das tubuläre Lumen. Die erste Phase der Keimzellreifung findet im basalen Abschnitt des Keimepithels statt. Die dort liegenden Spermatogonien werden in zwei Typen unterschieden (Typ A und Typ B), wobei Typ A nochmals in zwei Untertypen klassifiziert wird (Ad und Ap). Der Ad-Typ ist proliferationsinaktiv oder weist nur eine geringe Proliferationsaktivität auf (Ehmcke und Schlatt, 2006). Die Ad-Spermatogonien hingegen können als Reserve dienen, da sie ihre Teilung aufnehmen, sollte sich der übrige Bestand der Spermatogonien drastisch reduzieren, z. B. durch Bestrahlung (Rooij, 1998). Ein Teil der Ap-Spermatogonien differenziert sich nach der letzten mitotischen Teilung zu Spermatogonien des Typs B. Aus ihnen entstehen wiederum tetraploide Spermatozyten 1. Ordnung, in welchen die DNS-Synthese beginnt. Nach einer ersten

meiotischen Reifeteilung werden sie zu Spermatozyten 2. Ordnung. Nach Durchlaufen der zweiten meiotischen Reifeteilung, gehen aus den Spermatozyten 2. Ordnung je zwei haploide Spermatiden hervor. Diese Zellen sind rund und teilungsinaktiv und entwickeln sich in einer anschließenden Transformation zu ausdifferenzierten, elongierten Spermien. Innerhalb dieser Transformation (Spermiogenese) wird der Zellkern kondensiert und strukturell ausgeformt, ein Flagellum wird ausgebildet und große Zytoplasmaanteile werden als so genannte Residualkörper ausgestoßen. Während dieser Vorgänge entwickelt sich das Akrosom, aus welchem später Enzyme freigesetzt werden, die dem Spermium die Penetration der Eihüllen ermöglichen. Die fertigen Spermien werden ins Lumen der Hodenkanälchen freigesetzt. Die übrigen Ap-Spermatogonien bleiben als solche erhalten, um für die Spermatogenese weiter als Ausgangszellen zur Verfügung zu stehen.

Ein Zyklus der Spermatogenese, also die zeitliche Abfolge aller Stadien, dauert beim Menschen 16 Tage, wobei die Entwicklung und Differenzierung eines Spermatogoniums zu einem reifen Spermium den Ablauf von wenigstens vier spermatogenetischen Zyklen benötigt. Die sich daraus ergebende Gesamtdauer der Spermatogenese beträgt mindestens 64 Tage. Von den Hodenkanälchen aus werden die fertigen Spermatozoen über verschiedene Tubuli in den Nebenhoden (Epididymis) transportiert. Dort lagern und reifen sie zwei bis sieben Tage (Johnson und Varner, 1988). Das Nebenhodenepithel sezerniert eine Reihe von Komponenten, die die epididymalen Spermien fertilisationsfähig machen und vor der Ejakulation ruhig halten.

Das Ejakulat setzt sich aus den Sekreten verschiedener Drüsen zusammen, der Prostata, der Nebenhoden und der Samenbläschen, wobei die Kontraktion letzterer die Ejakulation auslösen. Eine zeitgleiche Kontraktion von Prostata, Nebenhoden und Ductus deferentes sorgt dafür, dass Prostatasekret und Spermatozoen zusammentreffen. Durch Bestandteile der Drüsen-Sekrete werden die Spermien in ein Koagulat eingebunden. Das Seminalplasma dient der Erzeugung eines neutralen Milieus im Harntrakt und sorgt für die Herabsetzung von dessen Gleitwiderstand.

2.2.1.3 Endokrinologie der männlichen Reproduktion

Die Hodenfunktion wird über verschiedene Hormone gesteuert, die von Hypothalamus, Hypophyse und Hoden produziert und sezerniert werden. Die Synthese und Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormone (Gonadotropin-freisetzendes Hormon, GnRH) findet im Hypothalamus statt. Es reguliert die Ausschüttung der Gonadotropine LH und FSH (Follikel stimulierendes Hormon) aus der Hirnanhangsdrüse, der Hypophyse. Das LH wirkt im Hoden auf die Leydig-Zellen und beeinflusst diese, Testosteron zu synthetisieren und zu sezernieren. Testosteron und FSH werden über die Androgenbindungsproteine der Sertoli-Zellen zu den Samenkanälchen transportiert, wo beide Hormone die Reifung der Spermatiden zu Spermien bewirken. Die Gonadotropine sind schon für die Initiierung der ersten Spermatogenese in der Pubertät verantwortlich. Testosteron wirkt hemmend auf die Ausschüttung der Gonadotropine.

Testosteron ist das wichtigste und häufigste im Blut vorkommende Androgen im männlichen Körper. Es wird im Plasma vorwiegend in einem an die Proteine Albumin und das Sexual-Hormon-bindende Globulin (SHBG) gebundenen Zustand transportiert. Nur etwa 2 % des Testosterons liegen im Blut normaler Männer ungebunden vor. Aus Testosteron entstehen zwei wichtige Hormone. Zum einen wird durch 5-α-Reduktion das 5-α-Dihydrotestosteron (DHT) gebildet, zum anderen entsteht durch Aromatisierung von Testosteron Estradiol. Die Androgenwirkung ist zunächst abhängig von der Bindung an den Androgenrezeptor.

2.2.2 Ontogenese

Nach Verschmelzung der Keimzellen wird die Determination des Geschlechts des entstehenden Embryos genetisch kontrolliert. Beim männlichen Embryo wird dies im Wesentlichen vom einem Gen auf dem Y-Chromosom, der *sex determing region Y* gesteuert. Durch diesen und weitere Transkriptionsfaktoren wird die Ausbildung von Hoden und die Entwicklung der männlichen Keimzellen reguliert. Später übernehmen endokrine Faktoren die Steuerung von Entwicklung und Reifung der sekundären Geschlechtsorgane. Die Wirkung der Androgene verändert sich im Laufe der einzelnen Lebensphasen. In der Embryonalphase sorgt

Testosteron für die sexuelle Differenzierung der Geschlechtsorgane. Während das äußere Genitale in den ersten Gestationswochen bei beiden Geschlechtern identisch ist, erfolgt ab der achten unter dem Einfluss von DHT die Differenzierung zum männlichen Phänotyp. Testosteron, das für die Entwicklung der inneren männlichen Geschlechtsorgane wesentlich ist, wird in den embryonalen Leydig-Zellen produziert. Gleichzeitig wird durch das Anti-Müller-Hormon (AMH), welches durch die Sertoli-Zellen ausgeschüttet wird, die Entwicklung der inneren weiblichen Geschlechtsorgane unterdrückt. Ab etwa der 14. Gestationswoche ist die Differenzierung abgeschlossen, und das Wachstum der äußeren Geschlechtsorgane erfolgt ebenfalls unter dem Einfluss von DHT, welches aus dem in den embryonalen Leydig-Zellen produzierten Testosteron durch 5-α-Reduktase gebildet wurde. In den ersten Wochen nach der Geburt schwanken die Serumtestosteronkonzentrationen zunächst, bis sie bis zum sechsten Monat auf ähnliche Werte wie bei weiblichen Säuglingen fallen. Bis zum siebten Lebensjahr steigt zunächst die Konzentration des freien Testosterons, anschließend setzt die Androgenproduktion in der Nebennierenrinde ein. Ab dem zehnten Lebensjahr sind erste LH-Pulse messbar. In der Pubertät gehen die Einzelpulse in regelmäßige Pulse über, so dass die Sekretionsmuster des adulten Mannes erreicht werden. Nun steigen auch FSH und die basale LH- und Testosteronkonzentration im Serum an. Beim erwachsenen Mann sorgen die Androgene nun für den männlichen Phänotyp, wobei DHT für Nebenhoden, Vas deferens (Samenleiter), Samenblasen sowie Prostata das wirksamere Androgen im Vergleich zu Testosteron ist.

Eine weitere wichtige Entwicklung im männlichen Körper ist der Descensus Testis, d. h. die Wanderung der Hoden vom Ort ihrer embryonalen Anlage hinter den Nieren über den Leistenkanal in das Skrotum. In der 25. Gestationswoche beginnt der Vorgang. Bis zur 28. Woche erfolgt der Austritt der Hoden und Nebenhoden aus dem Leistenkanal. Bei der Geburt befinden sich die Hoden im Skrotum und ca. 12 Wochen nach der Geburt sollte der Descensus abgeschlossen sein.

2.2.3 Natürliche Fertilisation

An dieser Stelle soll eine kurze Übersicht über die Vorgänge der Fertilisation gegeben werden. Um Störungen der Fertilität verstehen bzw. nachvollziehen zu können, ist es unerlässlich zunächst die „gesunden“ Vorgänge verstehen. Die Angaben entstammen Cooper und Yeung (2009), wenn nicht anders angegeben. Die Fertilisation beginnt mit dem Einbringen der Spermien in die Vagina während des Geschlechtsverkehrs. Dort erhalten sie zunächst ihre Befruchtungsfähigkeit in einem Vorgang, der als Kapazitation bezeichnet wird. Anschließend wandern die Spermien aus dem sich verflüssigenden Ejakulat in die Zervix. Zusätzlich zu den Eigenbewegungen der Spermien, die das Uteruslumen direkt durchqueren oder in die Krypten der Zervix eindringen, wird ihre Fortbewegung durch Pumpbewegungen während des Geschlechtsverkehrs sowie durch Kontraktionen des weiblichen Genitaltraktes unterstützt, die durch Prostaglandine aus der Samenblase und durch Peristaltik auf der Seite des dominanten Follikels hervorgerufen werden. Schließlich dringen Spermien in den Eileiter vor, dem Ort der Fertilisation.

Die anschließenden Befruchtungsvorgänge beinhalten die Spermienpenetration durch die Eihüllen (Imprägnation). Die erste Hülle, auf die das Spermium trifft, ist die Corona radiata, die aus Granulosazellen besteht. Durch Enzyme im Akrosom des Spermiums wird eine Passage zwischen den Zellen dieser Schicht freigelegt. Nachdem das Spermium diese Hürde überwunden hat, stößt es auf die nicht-zelluläre Zona pellucida (auch Glashaut genannt), wobei die Spermien nach Anheftung an diese Membran die so genannte Akrosomreaktion durchlaufen. Durch Bindung des Spermiums an den Zona-Rezeptor ZP3 werden intra- und extrazelluläre Kalziumströme, sowie ein Anstieg des intrazellulären pH-Werts, des cAMP (Cyclo-Adenosinmonophosphat) und eine Proteinthyrosinphosphorilierung ausgelöst. Akrosin sowie weitere Enzyme werden aus dem Akrosom freigesetzt und ermöglichen durch Veränderungen der Membranstruktur die Fusion von Zona pellucida und Spermium. Hat das Spermium die Zona pellucida passiert, gelangt es in den perivitellinen Raum. Die Zona pellucida ist nun für das Eindringen weiterer Spermien blockiert. Durch die Spermien-Eizell-Fusion wird die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern der Oozyte bewirkt, der eine Kalziumoszillation folgt. Hierdurch wird die Oozyte aktiviert, so dass die in der

Metaphase II arretierte Meiose fortschreiten kann. Es wird ein zweites Polkörperchen ausgeschleust sowie der weibliche Vorkern (Pronukleus) gebildet. Gleichzeitig dekondensiert die DNS im Spermienkopf und es entsteht der männliche Vorkern. Die übrigen Bestandteile des Spermiums (Spermienschwanz und mitochondriale DNS) werden abgebaut. Nun verschmelzen die Vorkerne und es entsteht die Zygote. Ein weiterer Aspekt der Eizellaktivierung ist die Exozytose von Kortikalgranula, die in der Oberfläche der unfertilisierten Eizellen sitzen. Zunächst entsteht eine vitelline Blockade gegen Polyspermie, indem die Zusammensetzung der Eizellmembran durch die Fusion der Granula mit der vitellinen Membran verändert wird. Anschließend entwickelt sich die Blockade der Zona pellucida, indem durch den Inhalt der Granula, der nun nach der Verbindung mit der vitellinen Membran in den perivitellinen Raum ergossen wird. Durch Glykosidasen werden die Zona-Rezeptoren so verändert, dass die Spermienerkennung und -bindung nicht mehr funktioniert.

Nach Verschmelzung von väterlichem und mütterlichem Vorkern erfolgen bald die ersten Zellteilungen. Während der nun folgenden Wanderung des sich entwickelnden Embryos, teilen sich die Zellen weiter. Nach etwa sechs bis sieben Tagen legt sich der nun im Blastozystenstadium befindliche Embryo an das Uterusepithel an und erwartet dort das Signal zur Implantation.

2.3 Andrologische Diagnostik

Im Rahmen einer andrologischen Untersuchung werden neben einer ausführlichen Anamnese verschiedene Ejakulat- und Spermienparameter analysiert (zur Übersicht siehe (Nieschlag et al., 2009*a*)). Laborrichtlinien zur einheitlichen Durchführung der andrologischen Diagnostik werden von der WHO entwickelt und publiziert, um eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen in verschiedenen Labors zu gewährleisten (WHO, 1999; WHO, 2010).

Im Vordergrund der andrologischen Untersuchung steht zunächst die ausführliche Anamnese. Sie gibt Auskunft über eventuellen Androgenmangel oder auch bestehende Erkrankungen. Weiterhin werden Aspekte wie der Eintritt der Pubertät, Eintritt des Stimmbruchs, Beginn des Bartwuchses sowie Lageanomalien der Testes und der Zeitpunkt einer eventuellen medikamentösen oder operativen Korrektur festgehalten. Operative Eingriffe wie z. B. eine

Leistenbruchoperation und allgemeine Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus werden abgefragt. Eine Medikamentenanamnese, Anamnese exogener Noxen und eine Abfrage der Lebensgewohnheiten wie Alkohol- und Tabakkonsum werden durchgeführt. Außerdem werden gegebenenfalls die Befunde der Partnerin erfasst. Um zwischen primärer und sekundärer Infertilität unterscheiden zu können, ist es notwendig, Informationen über mögliche frühere gewollte oder ungewollte Schwangerschaften einzuholen, auch wenn eine Fehlgeburt oder Abtreibung stattgefunden hat. Auch Schwangerschaften aus Beziehungen mit anderen Partnerinnen sind von Bedeutung.

Anschließend folgt eine körperliche Untersuchung, die Aufschluss über allgemeine Erkrankungen und Störungen gibt, die zu Hypogonadismus und/oder Infertilität führen können. Die Untersuchung beinhaltet die Beurteilung der Körperproportionen, des Knochenbaus, der Fettverteilung sowie der Stimme, der Haare und der Haut. Diese Faktoren geben Hinweise auf eventuell bestehenden Androgenmangel (Pubertas tarda, Hypogonadismus oder Klinefelter Syndrom). Die Brustdrüse wird hinsichtlich einer möglichen Gynäkomastie, d. h. einer verstärkten Ausbildung des Brustdrüsenkörpers beim Mann abgetastet. Die Genitalorgane Hoden (Größe und Konsistenz), Nebenhoden (Größe und Konsistenz), Ductus deferens (ob vorhanden und wenn ja, Verlauf und Form), Penis (ob infantil, Lokalisation der Urethra-Mündung, Phimose), Prostata (Oberfläche, Volumen und Konsistenz) und Samenblasen werden untersucht. Der Plexus pampiniformis wird abgetastet, um eine mögliche Erweiterung zur Varikozele feststellen zu können (Nieschlag und Behre, 2000; Köhn und Haidl, 2002). Zusätzlich zur optischen und palpativen Untersuchung werden bildgebende Verfahren eingesetzt.

Einen weiteren Untersuchungsaspekt macht die andrologische Labordiagnostik aus. Ein zentraler Bestandteil hierbei ist die Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH, sowie des Testosterons und des Inhibin B. Zusätzlich können bei bestehenden Erkrankungen und/oder Auffälligkeiten z. B. Prolaktin, Estradiol und hCG bestimmt werden. Die Untersuchung der Konzentration verschiedener Sekretionsprodukte, die sich im Seminalplasma befinden, kann Aufschluss über die Funktion der einzelnen Drüsen (Organe) geben.

Die Beurteilung des menschlichen Ejakulats orientierte sich bisher an den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (WHO, 1999). Anfang des Jahres 2010 wurde nun ein neues „Laboratory manual for the examination and processing of human semen“ veröffentlich, in welchem neue Richtlinien für ein gesundes Spermiogramm festgelegt sind (WHO, 2010). Demnach gelten folgende untere Referenzwerte:

Tabelle 1: Untere Referenzwerte WHO (2010)

Ejakulatvolumen	1,5 ml
Gesamtmotilität (progressiv+nichtprogressiv)	40 %
Spermiengesamtzahl	39×10^6
Spermienkonzentration	15×10^6/ml
Spermienmorphologie (normale Formen)	4 %

Nach einer empfohlenen Karenzzeit von zwei bis sieben Tagen sollte das Ejakulat zur andrologischen Diagnostik durch Masturbation in ein steriles Gefäß gewonnen werden. An dem Gefäß wird zunächst das Ejakulatvolumen abgelesen, welches mindestens 1,5 ml betragen sollte. Das Ejakulat sollte homogen, grau-opaleszent aussehen und sich bei Zimmertemperatur innerhalb von 60 Minuten verflüssigen. Der pH-Wert wird mit pH-Indikatorpapier bestimmt und sollte zwischen 7,2 und 7,8 liegen.

Unter dem Lichtmikroskop werden anschließend die Spermienparameter Motilität, Konzentration und Morphologie beurteilt. Auch hierfür gelten die Richtlinien der WHO. Weiterhin werden Spermien mit Eosin angefärbt, um die Vitalität zu überprüfen. Lebende Spermien nehmen den Farbstoff aufgrund intakter Membranen in der Regel nicht auf, wohingegen die Membranen nach dem Zelltod durchlässig werden und somit die Spermien verfärben.

Normale Spermien haben eine gleichmäßige ovale Form, ein intaktes Mittelstück und einen intakten Schwanz. Das Arkosom ist gut abgrenzbar und nimmt 40–70 % der Oberfläche des Kopfes ein. Im Ejakulat befinden sich neben den Spermien auch Epithelzellen des Urogenitaltrakts sowie so genannte Rundzellen (Spermatogenesezellen und Leukozyten). Die Leukozyten können über eine Peroxidasefärbung oder CD45-Markierung sichtbar gemacht werden. Durch den so genannten MAR-Test (*Mixed Antiglobulin Reaction Test*) kann festgestellt werden, ob spermienspezifische Antikörper vorhanden sind, die die Spermien an sich

binden und dadurch an ihrer Fortbewegung hindern. Der MAR-Test gilt als positiv, wenn mehr als 10 % der Spermien eine Agglutination mit den Latexpartikeln zeigen (Keck und Wetterauer, 1998).

Es sei noch darauf hingewiesen, dass weitere Tests existieren, die zur Überprüfung der Spermienfunktion eingesetzt werden. Hierzu gehören Spermien-Mukus-Interaktionstests und Tests zur Untersuchung der Kapazitation, Akrosomreaktion, Zona-Bindung und Ovum-Penetration. Für die mikrobiologische Untersuchung auf bestimmte Krankheitserreger (z. B. Chlamydien, Lues, Gonorrhoe) können Urin, Ejakulat, Prostataexprimat oder ein Harnröhrenabstrich verwendet werden.

Werden in der andrologischen Untersuchung subnormale Ejakulat- und/oder Spermienparameter gefunden oder finden sich auffällige körperliche Merkmale, so deutet die auf eine Störung im Hormonhaushalt oder der Spermatogenese hin. In den folgenden Abschnitten soll auf mögliche Ursachen von Fertilitätsstörungen näher eingegangen werden.

2.4 Infertilität und mögliche Ursachen

An dieser Stelle werden die wesentlichen Merkmale der Erkrankungen, ihre Ursachen und Häufigkeit beschrieben. Für weiterführende Informationen, wie z. B. detaillierte Beschreibungen der Krankheitsbilder und Anlage der Studien, wird auf die Literatur verwiesen.

Infertilität ist der Begriff, der sich inzwischen in Deutschland zur Beschreibung jeglicher Störung der Fertilität durchgesetzt hat. Von Infertilität wird per Definition erst dann gesprochen, wenn nach 12 Monaten regelmäßigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eingetreten ist (Rowe et al., 2000). Primäre und sekundäre Infertilität sind voneinander zu unterscheiden. Bei der primären Infertilität ist es bislang noch zu keiner Schwangerschaft gekommen, wohingegen die sekundäre Infertilität einen Zustand beschreibt, der besteht, wenn bereits zuvor eine Schwangerschaft induziert wurde. Die Ursachen eines unerfüllten Kinderwunsches finden sich Nieschlag (2009) zufolge zu 39 % bei der Frau, zu 20 % beim Mann und zu 26 % bei beiden Partnern. Bei 15 % der ungewollt kinderlosen Paare kann keine körperliche Ursache festgestellt werden.

Störungen der männlichen Fertilität können vielfältige Ursachen haben. Unterteilbar sind diese unter anderem nach ihrer Lokalisation. So werden einem Bericht der *American Urological Association* und der *American Society for Reproductive Medicine* (AUA und ASRM, 2004) zufolge prätestikuläre, testikuläre und posttestikuläre Ursachen einer Azoospermie, d. h. des Fehlens reifer Spermien im Ejakulat, unterschieden. Es können eine Störung der Spermienbildung im Hoden, Veränderungen der ableitenden Samenwege oder akzessorischen Geschlechtsdrüsen vorliegen oder Störungen der Samendeposition. Die Fertilitätsstörung kann aber auch in den übergeordneten Zentren wie Hypothalamus und Hypophyse oder den Androgen-Zielorganen lokalisiert sein (Tüttelmann und Nieschlag, 2009). Für eine recht große Gruppe von subfertilen oder infertilen Patienten kann keine Ursache für die Störung ermittelt werden. Es handelt sich dabei um eine so genannte idiopathische Infertilität.

In den folgenden Abschnitten sollen wesentliche Ursachen männlicher Infertilität beschrieben werden, wobei auf Therapiemöglichkeiten nicht eingegangen wird. Die Struktur der anschließenden Abschnitte orientiert an der Gliederung in Nieschlag et al. (2009*a*).

2.4.1 Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Soweit nicht anders angegeben, folgt die Beschreibung der Krankheitsbilder den Angaben in Behre et al. (2009*b*).

Isolierter hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) und das Kallmann-Syndrom sind die häufigsten Ursachen für angeborenen Hypogonadismus (Unterfunktion der Hoden) (Bliesener et al., 2001). Die Prävalenz beider Krankheitsbilder wird auf etwa 1:10 000 geschätzt. Sie verursachen ähnliche Krankheitsbilder, wobei ein wesentliches Merkmal eine Störung der hypothalamischen GnRH-Sekretion ist, die einen Mangel an LH und FSH nach sich zieht und damit eine Reifung der Keimzellen sowie die Testorteronsekretion verhindert (Behre et al., 2009*b*). Beide Erkrankungen können eine genetische Grundlage haben, treten jedoch mit einem Anteil von 65 % eher sporadisch auf. Männer mit IHH oder Kallmann-Syndrom sind ohne Therapie infertil (Aspermie oder Azoospermie).

Die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung ist mit einer Prävalenz von 1:40 die häufigste Ursache für eine verzögerte Pubertät (Pubertas tarda). Aber auch das Prader(-Labhart)-Willi-

Syndrom (PWS) ist eine der möglichen Differenzialdiagnosen. Dieses Krankheitsbild hat eine Prävalenz von etwa 1:10 000 und tritt vorwiegend sporadisch auf, kann aber auch familiär gehäuft beobachtet werden und ist durch eine komplexe Symptomatik gekennzeichnet (Behre et al., 2009*b*). Normalerweise beginnt die Pubertät bei Jungen mit einer Zunahme des Hodenvolumens in einem durchschnittlichen Alter von zwölf Jahren (Marshall und Tanner, 1970). Bei Jungen gilt heute die Pubertät als verzögert, wenn die Pubertätsentwicklung bis zum Alter von 14 Jahren nicht eingesetzt hat.

2.4.2 Störungen im Bereich der Testes

Angeborene Anorchie, also das ein- oder beidseitige Fehlen von Hoden bzw. Hodengewebe bei genetisch männlichen Individuen, ist mit einer Prävalenz von etwa 1:20 000 eher selten (Nieschlag et al., 2009*b*). Bei diesem Krankheitsbild ergeben sich im Serum hohe LH- und FSH-Spiegel sowie niedrige Testosteronwerte. Eine ein- oder beidseitige Anorchie kann allerdings auch erworben werden, z. B. durch Tumore oder Traumen.

Häufiger werden testikuläre Störungen durch Lageanomalien der Testes hervorgerufen und können in Kryptorchismus, Leistenhoden, Gleithoden, Pendelhoden und Hodenektopie (Fehllage des Hodens z. B. unter der Haut am Oberschenkel) unterschieden werden, wobei eine Fehllage der Hoden nicht selten mit einer Schädigung des Keimepithels einher geht. Wird ein beidseitig vorhandener Kryptorchismus nicht behandelt, ist Subfertilität die Folge (Chilvers et al., 1986). Mieusset et al. (1995) zeigten in ihrer Untersuchung an 95 infertilen Männern mit vorangegangenem Kryptorchismus und einer fertilen Vergleichspopulation, dass durchschnittliche Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl sowie die Anteile motiler und morphologisch normaler Spermien bei den infertilen Männern niedriger sind als in der fertilen Vergleichsgruppe. Als weitere Folge der Lageanomalie können Hodentumore entstehen. Das Risiko bei Männern mit Maldeszensus testis ist vier- bis fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung (Nieschlag et al., 2009*b*).

Als weiterer Einflussfaktor im Zusammenhang mit testikulär bedingter Infertilität wird die Varikozele diskutiert. Sie ähnelt einer Krampfader, welche sich durch eine pathologische

Erweiterung, Verlängerung und Schlängelung der den Plexus pampiniformis (ein den Samenleiter begleitendes Venengeflecht) bildenden Venae spermaticae internae im Skrotum bildet. Die Prävalenz in der männlichen Bevölkerung wird auf 5 bis 20 % geschätzt (Nieschlag et al., 2009*b*). Untersuchungen lassen vermuten, dass Varikozelen mit schlechten Ejakulat- und Hormonwerten einhergehen (Nagao et al., 1986). Jedoch lassen sich bei betroffenen Patienten nicht durchweg schlechte Spermienparameter finden und auch die Fertilität ist nicht grundsätzlich reduziert (Redmon et al., 2002). Bisher ist nicht geklärt, in welchem Ausmaß eine Varikozele die Fertilität beeinträchtigt.

Eine Hodenentzündung (Orchitis) tritt meist zusammen mit einer Entzündung des Nebenhodens als Folge einer Mumpserkrankung auf (Mumpsorchitis/Mumpsepididymorchitis), jedoch können auch andere Infektionen, wie z. B. eine durch das seltene Marburg-Virus induzierte, eine Hodenentzündung verursachen. Eine Mumpserkrankung ist bei etwa 25 % der Betroffenen mit einer Orchitis verbunden, wovon bei einem Drittel beide Seiten befallen sind. Durch eine Schwellung der Hoden in der Entzündungsphase erhöht sich der interstitielle Druck, und die daraus resultierende Ischämie sowie Fieber oder das Virus selbst können eine irreversible Schädigung der Spermatogenese verursachen. Eine durch die Orchitis bedingte Einschränkung der Leydig-Zellfunktion kann sich relativ schnell erholen, eine hochgradige Schädigung des Parenchyms kann jedoch eine Hodenatrophie mit irreversibler Tubulussklerose zur Folge haben.

Im Rahmen der Infertilitätsursachen stellt die angeborene komplette Germinalzellaplasie mit 30 % eine häufige Diagnose bei Infertilitätspatienten dar (Nieschlag et al., 2009*b*). Diese Störung wird durch Mikrodeletionen des Y-Chromosoms hervorgerufen (Foresta et al., 1998) und ist dadurch gekennzeichnet, dass in den in ihrem Durchmesser verminderten Hodentubuli nur Sertoli-Zellen und keine Spermatogenesezellen zu finden sind. Aufgrund dieser Merkmale wird die Germinalsezzaplasie auch als *Sertoli-Cell-Only-Syndrom* (SCO) bezeichnet. Die betroffenen Patienten sind infertil.

Schließlich sind Hodentumore zu nennen, die mit einer Inzidenz zwischen 0,7 Neuerkrankungen (Schwarze US-Bevölkerung) und 8,8 (Schweiz) Neuerkrankungen pro 100 000 Männern im Jahr eine der häufigsten malignen Erkrankungen von Männern zwischen dem 25. und

dem 40. Lebensjahr sind. Zunächst fallen die Unterschiede in der Inzidenz bezüglich der geographischen Lage und der ethnischen Zugehörigkeit auf (vergl. Punkt 2.6). Als einzige bekannte Risikofaktoren, die das Auftreten eines Testiskarzinoms begünstigen, sind Lageanomalien (Maldescensus testis) sowie das Vorliegen eines kontralateralen Hodentumors zu nennen. Für die vorliegende Studie von besonderem Interesse ist die Tatsache der erhöhten Inzidenz von Hodentumoren bei infertilen Männern. Es liegt die Vermutung nahe, dass verschiedene (wahrscheinlich präexistierende) Faktoren sowohl für die Infertilität als auch für die Tumorentstehung verantwortlich sind.

2.4.3 Genetische Störungen

Es gibt verschiedene genetische Störungen in Form von Chromosomenaberrationen, die Infertilität zur Folge haben. Hierbei ist vor allem das Klinefelter-Syndrom zu nennen, welches mit einer Prävalenz von 0,2 % der männlichen Bevölkerung die häufigste Form des Hypogonadismus ist. In der Regel weisen Betroffene die Karyotypformel 47,XXY auf. Es können auch Mosaikformen (47,XXY/46,XY), Aneuploidien des Y-Chromosoms (z. B. 48,XXYY) oder des X-Chromosoms (48,XXXY; 49,XXXXY) gefunden werden. Diese Chromosomenaberrationen sind auf Non-Disjunction in der Meiose während der Keimzellentwicklung oder in den frühembryonalen mitotischen Zellteilungen zurückzuführen, wobei Ersteres häufiger vorkommt (Nieschlag et al., 2009*b*).

Als weitere genetische Anomalie sei das XX-Mann-Syndrom zu nennen, bei dem die phänotypisch männlichen Patienten einen weiblichen Karyotyp mit 46,XX aufweisen. Die dennoch männlichen Körpermerkmale sind unter anderem damit zu erklären, dass Y-Chromosom-spezifische Information in der väterlichen Meiose auf ein X-Chromosom übertragen wurde. Unter anderem betrifft diese Translokation das Testis-determinierende Gen (*Sex Determining Region Y*, „SRY“) (Fechner et al., 1993).

Weitere selten auftretende Störungen, wie z. B. strukturelle Chromosomenanomalien, sollen hier mit Ausnahme der Y-chromosomalen Störungen nicht näher beschrieben werden. Bei dieser liegt auf dem kurzen Arm des Y-Chromosoms das SRY-Gen. Fehlt durch Deletion der kurze Arm des Y-Chromosoms, fehlt entsprechend auch das SRY-Gen, wodurch

die embryonale Geschlechtsentwicklung behindert wird, so dass ein weiblicher Phänotyp resultiert (Nieschlag et al., 2009*b*). Durch so genannte Mikrodeletionen auf dem langen Arm des Y-Chromosoms kann in unterschiedlichem Ausmaß, je nach Größe des fehlenden Abschnitts, die Fertilität gestört sein, da dort drei Bereiche lokalisiert sind – so genannte „Azoospermiefaktoren“ – deren Verlust zu einer schweren Beeinträchtigung der Fertilität führen kann.

2.4.4 Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen

Wesentliche Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen sind auf klassische venerische Erkrankungen wie Gonnorrhoe und Syphilis aber auch auf Infektionen mit Chlamydien und Mykoplasmen zurückzuführen. Folge dieser Erkrankungen sind entzündliche Prozesse, die einen Verschluss der Samenwege verursachen können (Behre et al., 2009*a*).

Die cystische Fibrose (Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen in Mitteleuropa. 95 % dieser Patienten haben eine Verschlussazoospermie, meist aufgrund der Fehlanlage von Samenleitern und Nebenhoden (Kaplan et al., 1968).

Weitere Ursachen der Infertilität können in immunologischen Faktoren gefunden werden. Auf Spermien sind während und nach der Meiose Oberflächenantigene nachzuweisen, die bei Kontakt mit immunkompetenten Zellen als „körperfremd“ erkannt werden und eine Autoimmunreaktion auslösen können, die jedoch normalerweise durch die Blut-Hoden-Schranke verhindert wird. Ist diese Schranke aufgrund eines Traumas, einer Operation oder einer Infektion nicht intakt, können sich Anti-Spermien-Antikörper bilden, die die Motilität sowie die Penetration der Spermien im Zervikalmukus behindern können. Es kommt zu einer immunologisch bedingten Infertilität.

2.4.5 Störungen im Bereich der Androgenzielorgane

Androgenresistenz (AR) beschreibt einen Zustand, in welchem zwar genügend Androgene produziert werden, diese jedoch nicht in der Lage sind, die nötigen Effekte in den Zielgeweben auszulösen. Grundlage eines Androgenrezeptordefekts ist eine Anomalie des AR-Gens mit sehr heterogenem Mutationsspektrum. Patienten mit einer Störung des Androgenrezeptors zeigen unterschiedliche phänotypische Erscheinungsformen, wobei die testikuläre Feminisierung die ausgeprägteste Form darstellt. Patienten mit testikulärer Feminisierung sind genetisch männlich (Karyotyp 46,XY), haben jedoch ein weibliches äußeres Erscheinungsbild.

2.4.6 Störungen durch exogene Noxen

Zu den die Fertilität beeinträchtigenden oder zerstörenden exogenen Noxen gehören alle toxischen, karzinogenen und teratogenen (äußere Einwirkungen, die Fehlbildungen beim ungeborenen Kind verursachen können) Substanzen, die auf die Keimbahn wirken. Von großer Bedeutung für die Bestimmung der Toxizität bzw. Gefährlichkeit einer Noxe ist das Wissen über die Konzentration, in welcher es zu Gesundheitsschäden kommen kann. Weiterhin ist häufig die Dauer entscheidend, die ein Organismus der potentiell schädigenden Substanz ausgesetzt ist.

Die Spermatogenese ist ein kontinuierlicher in mehreren Stadien ablaufender Vorgang, bei dem sich die Stammzellen in verschiedenen nacheinander ablaufenden Prozessen zu hoch spezialisierten Zellen entwickeln. Darüber hinaus unterliegt dieser Prozess Einflüssen und Wirkmechanismen von hypothalamisch-hypophysären und testikulären Hormonen. Daher können Noxen in unterschiedlichen Bereichen und verschiedener Weise den Ablauf der Spermatogenese bis hin zur Befruchtung stören. Im männlichen Organismus kann die reproduktionstoxische Wirkung von Noxen prätestikulär, testikulär oder posttestikulär in Kraft treten (Schuppe et al., 1999). Die Wirkung der Noxen können Zellschäden, Veränderungen des genetischen Materials oder auch den Zelltod verursachen. Die Einschränkungen der Fertilität durch exogene Noxen können an den Spermienzahlen, der Spermienmorphologie

und -motilität, dem Ejakulatvolumen oder auch der Libido und der Potenz deutlich werden. Schädigende Substanzen können am Arbeitsplatz, der Umwelt, in der medizinischen Therapie und in Arzneimitteln gefunden werden. Einige dieser Noxen sollen hier vorgestellt werden.

Zu diesen Noxen gehören insbesondere therapiebedingte Noxen wie die ionisierende Strahlung und verhaltensbezogene Noxen wie Rauchen, Ernährung, Alkohol und Drogen, die mit verschiedenen herabgesetzten Spermienparametern sowie mit genetischen Abnormalitäten in Zusammenhang gebracht werden. Jedoch sind bis heute wenige dieser Zusammenhänge eindeutig belegt. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen zum Einfluss von Übergewicht bzw. Adipositas auf die Fertilität belegen einen Zusammenhang. Ein hoher Body Mass Index (BMI) geht mit einer reduzierten Qualität und Quantität der Spermien einher (Jensen et al., 2004). Die Studie von Jensen und Kollegen zeigt des Weiteren abfallende Werte von Serum-Testosteron, SHBG und Inhibin B sowie steigende Werte freier Androgene und E2 bei steigendem BMI. Auch konnte ein negativer Einfluss von Hitze auf die männliche Fertilität beobachtet werden. Bei einmaligen bzw. seltenen Anlässen mit größerer Hitze ist normalerweise die thermoregulation des Skrotums in der Lage, die Temperatur auszugleichen. Männer, die häufiger z. B. berufsbedingt Hitze ausgesetzt sind, sind oft von Veränderungen der Spermiencharakteristiken, z. B. Morphologie und Motilität, betroffen, was Infertilität zur Folge haben kann (für eine Übersicht, siehe Bonde (2010).

2.4.7 Systemische Erkrankungen

Störungen der Spermatogenese können durch zahlreiche systemische Erkrankungen verursacht werden. So können z. B. Nieren-, Leber- und Atemwegserkrankungen, Diabetes mellitus und Arteriosklerose zu einer sekundären Schädigung der Hoden führen, die wiederum Hypogonadismus und Spermatogenesestörungen zur Folge hat (Sartorius und Handelsman, 2009). Das Ausmaß der Störungen variiert dabei mit der Schwere der Erkrankung.

2.4.8 Erblichkeit von Infertilität

Im Zusammenhang mit Erblichkeit von Infertilität soll zunächst Fisher's *fundamental theorem of natural selection* genannt werden, nach welchem die natürliche Selektion alle additiven genetischen Komponenten in Merkmalen oder Verhalten eliminiert, die die Reproduktion bzw. den reproduktiven Erfolg betreffen (Fisher, 1930). Variation kann durch Mutationen neu entstehen, wenn die vorherige Variation durch natürliche Selektion manifestiert oder eliminiert wurde. Die generationenübergreifende Selektion betrifft keine nichtadditiven Effekte wie z. B. Gen-Gen-Interaktionen, so dass nichtadditive genetische Effekte eine Ähnlichkeit innerhalb von Generationen nicht jedoch über Generationen bewirken. Nichtadditive Effekte sind z. B. rezessiv vererbte Phenotypen, so dass Effekte auf die Reproduktion auf homozygote Individuen beschränkt sind. Im Folgenden soll nun ein Überblick zum aktuellen Forschungsstand bezüglich möglicher erblicher Komponenten der Infertilität gegeben werden.

Lilford et al. (1994) analysierten die Familien bzw. die Brüder von Männern, bei denen in einer Fertilitätsklinik subnormale Spermienkonzentrationen festgestellt wurden, deren Partnerinnen keine nachweislich die Fertilität einschränkenden Störungen aufwiesen. Die Brüder dieser Fälle haben häufiger medizinische Hilfe wegen ungewollter Kinderlosigkeit gesucht als die Brüder von fertilen Kontrollen (Patienten einer Vasektomie-Ambulanz). Meschede et al. (2000) untersuchten infertile Paare, die sich in einer ICSI-Behandlung unterzogen haben, hinsichtlich ihrer Familiengeschichte, ihres Karyotyps sowie verschiedener DNS-Eigenschaften und verglichen sie mit fertilen Kontrollpaaren. Von den infertilen Paaren zeigten 6,4 % eine genetisch basierte Fertilitätsstörung, wobei die Störungen der Männer nicht aber die der Frauen eine familiäre Häufung aufwiesen. In einer Untersuchung an mono- und dizygoten Zwillingen konnten Christensen et al. (2003) eine moderate Intrapaarkorrelation der *time to pregnancy* (TTP=Zeitraum bis zum Eintritt der Schwangerschaft) bei mono- nicht jedoch bei dizygoten Zwillingspaaren feststellen. Aus ihren Ergebnissen schließen die Autoren auf eine Beteiligung genetischer Faktoren an der TTP. Ein Fehlen dieser Korrelation bei dizygoten Zwillingen deutet nach Meinung der Forscher darauf hin, dass die vermuteten genetischen Faktoren nicht additiv agieren. Cloonan et al. (2007) konnten eine familiäre Häufung männ-

licher Infertilität (12 Monate ungewollte Kinderlosigkeit) durch eine Zwillingsstudie in Vietnam nachweisen. Die Übereinstimmung männlicher Infertilität der Zwillingspaare betrug bei monozygoten Zwillingen 38 %, bei dizygoten Zwillingen 33 %. Eine additive genetische Komponente konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. An dieser Studie sollte allerdings die Klassifizierung der Männer zu einer Fertilitätsgruppe kritisch betrachtet werden, da diese Zuordnung nicht anhand klinischer Parameter durchgeführt wurde. Die Autoren bemängeln an ihrer eigenen Studie, dass es zu Missklassifizierungen gekommen sein könnte, wenn beispielsweise ein Mann fertil ist, aber aufgrund einer infertilen Partnerin keine Kinder gezeugt wurden. Dieser Mann gilt in der Studie als infertil.

2.5 Veränderungen der Spermienkonzentration

Neben krankhaften Veränderungen der Ejakulat- und Spermienparameter, können sich auch natürliche und umweltbedingte Faktoren auf die Spermatogenese auswirken. Verschiedene Mechanismen auf individueller Ebene aber auch regionale und globale Aspekte werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

2.5.1 Intraindividuelle Schwankungen

Die Spermienkonzentration eines Mannes ist keineswegs ein konstanter Faktor. Ganz im Gegenteil schwankt die Anzahl der Spermien im Ejakulat schon innerhalb des Tages. Auch für die Dauer der sexuellen Abstinenz, die Jahreszeit und vor allem das Alter wurden Einflüsse auf die Spermienkonzentration, aber auch auf die Spermienqualität nachgewiesen.

Die Dauer der sexuellen Abstinenz kann verschiedene Ejakulatparamter beeinflussen. Ejakulationen mit kurzem zeitlichen Abstand können auch bei normozoospermen Männern die Spermienkonzentration deutlich reduzieren. Daher werden Abstinenzzeiten von 2–7 Tagen empfohlen (WHO, 2010). Neben der Spermienkonzentration können auch die Spermienmotilität, die Spermienmorphologie und die Ejakulatmenge zeitlich variieren, wobei auch innerhalb der empfohlenen Zeitspanne Schwankungen der Parameter beobachtet werden können (Cooper et al., 1993; Elzanaty et al., 2005; Jonge et al., 2004).

Jorgensen et al. (2001) entdeckten bei der vergleichenden Analyse der Spermien von Männern schwangerer Frauen aus Paris, Edinburgh, Copenhagen und Paris saisonale Schwankungen in der Spermienkonzentration. In allen vier Regionen war die Spermienkonzentrationen im Winter um etwa 30 % höher als im Sommer. Eine dänische Studie von Gyllenborg et al. (1999) konnte jahreszeitliche Unterschiede in Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl junger dänische Männer (Samenspender) nachweisen. Die höchsten Werte wurden im Winter, die niedrigsten im Sommer gefunden. Andere Spermienparameter wiesen keine saisonalen Schwankungen auf. In einer spanischen Studie konnten circannuale Variationen in Spermienparametern nachgewiesen werden, mit den höchsten Werten von Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Anteil motiler Spermien sowie dem Anteil morphologisch normaler Spermien im März und den niedrigsten Werten im September (Andolz et al., 2001). Bei den monatlichen Vergleichen konnte keine Änderung des Ejakulatvolumens ermittelt werden. Die saisonalen Schwankungen in den Geburten sind nicht unbedingt auf Änderungen in der sexuellen Aktivität zurückzuführen, denn auch in den Befruchtungsraten bei IVF-Behandlungen (IVF= In vitro-Fertilitsation) ist eine saisonale Varianz zu finden, wobei die höchsten Befruchtungsraten im Frühling und die niedrigsten im Herbst zu finden sind (Rojansky et al., 2000). Da auch bei nicht menschlichen Primaten (Totenkopfäffchen und Rhesusaffen) im Rahmen eines IVF-Programms unterschiedliche saisonale Eizell-Reifungsraten mit einem Peak in der Fortpflanzungszeit gefunden wurden ((Chan et al., 1982; Smith et al., 1978), zitiert nach Rojansky et al. (2000)), könnte daraus geschlossen werden, dass auch bei Menschen ein solcher Mechanismus (noch) existiert. Eine trotz konstanter sexueller Aktivität existierende saisonale Variabilität in Empfängnis- und Geburtsraten könnte somit wenigstens zum Teil erklärt werden (Rojansky et al., 2000). Jedoch sollte die Studie von Carlsen et al. (2004) erwähnt werden, nach deren Ergebnissen keine saisonalen Effekte auf die Spermienkonzentration bestehen.

Im Zusammenhang mit intraindividuellen Veränderungen der Spermienparameter sollte in jedem Fall das Alter als Einflussfaktor diskutiert werden. So ist eine Abnahme der Testosteronkonzentration bei zunehmendem Alter nachweisbar, wobei jedoch nicht von einer „Andropause“ im Sinne eines gänzlichen und unwiderruflichen altersbedingten Verlusts der Fortpflanzungsfähigkeit gesprochen werden kann. Vielmehr handelt es sich um ein partielles

Androgendefizit, welches mit dem Alter zunimmt (Araujo et al., 2007; Wu et al., 2008). Für verschiedene Spermienparameter konnte eine altersbedingte Änderung festgestellt werden. So wurden eine Abnahme der Anzahl morphologisch normal geformter Spermien nachgewiesen (Kidd et al., 2001; Kühnert und Nieschlag, 2004) sowie des Anteils progressiv beweglicher Spermien (Levitas et al., 2007; Eskenazi et al., 2003). Des Weiteren wurde ein abnehmendes Ejakulatvolumen und ein zunehmend größer werdender Anteil von Männern mit subnormalem Ejakulatvolumen, subnormaler Spermienkonzentration und subnormaler Motilität über die Altersjahrzehnte ermittelt (Eskenazi et al., 2003).

2.5.2 Regionale Unterschiede in Spermienkonzentration und -qualität

Auger et al. (2001) entdeckten beim Vergleich von Männern schwangerer Frauen aus Paris, Edinburgh, Turku und Kopenhagen sowohl regionale als auch saisonale Unterschiede hinsichtlich der Spermienmorphologie. Die regionalen Differenzen betreffen nicht den Anteil normal geformter Spermien, sondern den durchschnittlichen MAI (multiple anomalies index). Von den Autoren werden hierbei die Defekte der Spermienschwänze hervorgehoben, die in Edinburgh häufiger auftreten als in Paris, Turku und Kopenhagen.

Eine weitere Untersuchung mittels der Daten aus Paris, Edinburgh, Turku und Kopenhagen konnte Unterschiede in den Spermienkonzentrationen zwischen den vier Städten ermitteln (Jorgensen et al., 2001). Hierbei wurde die höchste Spermienkonzentration bei den finnischen Männern gefunden, gefolgt von schottischen, französischen und schließlich dänischen Männern. Auch für die Spermienmotilität zeigten sich regionale Differenzen, wobei diese nur beim Vergleich von Paris und Edinburgh sowie Paris und Turku statistisch signifikant sind, mit dem niedrigsten Anteil motiler Spermien in Paris.

2.5.3 Weltweite Veränderungen der Spermienkonzentration

Zahlreiche Studien weltweit haben Aufsehen erregt, die eine globale Abnahme der Spermienkonzentration nachzuweisen scheinen. Jedoch gibt es auch Untersuchungen, deren Erkenntnisse dagegen sprechen. Einige Forschungsergebnisse beider „Seiten“ sollen im Folgenden vorgestellt werden.

Die Publikation, die die Diskussion über mögliche negative Veränderungen der Spermienkonzentration entfacht hat, ist ein Review aus Dänemark von Carlsen et al. (1992). Die Autoren analysierten die Daten aus 61 Studien, die zwischen 1940 und 1990 veröffentlicht wurden, so dass die Spermienwerte von insgesamt 14 947 Männern ohne bekannte Fertilitätsstörungen ausgewertet wurden. Die Ergebnisse der linearen Regression zeigten einen Rückgang der Spermiendichte sowie des Ejakulatvolumens. Dieses Resultat wird durch eine Reanalyse von 97 % der in Carlsen et al. (1992) verwendeten Fälle (bzw. deren Spermawerten) bestätigt. Swan et al. (1997) können in dieser Reanalyse ebenfalls einen Rückgang der Spermienkonzentrationen in den USA sowie in Europa feststellen, nicht jedoch in den nicht westlichen Ländern.

Dagegen konnten Gyllenborg et al. (1999) einen Anstieg von Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl junger dänischer Männer (Samenspender im Alter zwischen 18 und 35 Jahren, unselektiert, d. h. der Fertilitätsstatus der in der beschriebenen Untersuchung einbezogenen Spender war unbekannt) zwischen 1977 und 1995 feststellen, wobei die Spermienkonzentration von durchschnittlich $53{,}0\times10^6$/ml auf $72{,}7\times10^6$/ml und die Spermiengesamtzahl von 166,0 auf 227,6 Millionen anstieg. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der Anonymisierung der Spender in den Analysen eine Kontrolle für Altersunterschiede nicht möglich war.

2.6 Mortalität und Reproduktion

Über Zusammenhänge zwischen Lebenserwartung bzw. Sterblichkeit und Reproduktion vor allem von Männern gibt es bisher nur sehr wenig Literatur. Insbesondere biologische und medizinische Zusammenhänge sind wenig untersucht. An Spermiogrammdaten ehemaliger Patienten einer andrologischen Sprechstunde am Universitätsklinikum Marburg konnten für Fälle der frühen Geburtsjahrgänge (1892–1931) Unterschiede hinsichtlich einer höheren Lebenszeit-Mortalität festgestellt werden (Groos et al., 2006), wobei diese insbesondere auf differierende Überlebenszeiten normo- und oligozoospermer Männer zurückzuführen war. In der gesamten Stichprobe (also Geburtsjahrgänge 1892–1937) konnten dieser Zusammenhang jedoch nicht nachgewiesen werden.

In einer kürzlich erschienenen dänischen Studie von Jensen et al. (2009) wurden mittels einer Kohorte von mehr als 43 000 Männern Zusammenhänge zwischen verschiedenen Spermienparametern und der Lebenserwartung bzw. den Todesursachen untersucht. Die Männer haben zwischen 1963 und 2001 ihr Sperma im Spermienanalyselabor in Kopenhagen zur Untersuchung abgegeben. Aus der Studie ausgeschlossen wurden Männer mit einer nachgewiesenen Azoospermie, unabhängig davon, ob die Azoospermie durch eine Vasektomie herbeigeführt wurde oder Folge anderer Ursachen war. Jensen und Kollegen konnten bei steigender Spermienkonzentration eine sinkende Mortalität feststellen. Oberhalb einer Spermienkonzentration von 40×10^6/ml konnte jedoch kein weiteres Absinken der Mortalität mehr festgestellt werden. Bei steigendem Anteil motiler und morphologisch normaler Spermien wurde ebenfalls ein Abfallen der Mortalität beobachtet. Die Autoren betonen, dass eine hohe Spermienkonzentration in ihrer Studienpopulation nicht mit einer verringerten Sterblichkeit durch Krankheiten wie Krebs oder Herz-Kreislauferkrankungen einhergeht. Keine der untersuchten Todesursachen hat signifikant zur Abnahme der Mortalität beigetragen.

Adami et al. (1994) untersuchten anhand von Daten aus den Krebsregistern von neun nordeuropäischen Ländern die Hodenkrebs-Inzidenz. Dabei wurden deutliche geographische Differenzen zwischen den Ländern festgestellt, wobei die Inzidenzraten in den östlich gelegenen Ländern niedriger waren. Des Weiteren wurde ein starker Aufwärtstrend in den jüngeren Altersgruppen entdeckt. Die Autoren schließen aufgrund ihrer Ergebnisse darauf, dass die Exposition bestimmter Risikofaktoren für das Auftreten von Hodenkrebs bereits früh im Leben auftreten muss, vielleicht sogar pränatal. Verantwortliche Faktoren für die Entstehung von Hodenkrebs müssten dieser Untersuchung zufolge verschiedenen Mustern entsprechen. Die Belastung mit diesen Faktoren muss zwischen den Ländern deutlich variieren, die Belastung muss in allen Populationen über die Zeit zugenommen haben, und es muss einen West-Ost-Gradienten geben. Nach Adami et al. (1994) zeigt keiner der bisher (in anderen Studien) betrachteten möglichen Risikofaktoren ein solches Muster, z. B. der Grad der Urbanisation oder die wirtschaftliche Entwicklung. Auch die Verteilung der sozioökonomischen Klassen oder die Schadstoffbelastung können die Unterschiede sowie die Entwicklung der Inzidenz von Hodenkrebs nicht erklären. Moller und Skakkebaek (1999) konnten in einer

Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen der Fertilität (gemessen an der Anzahl gezeugter Kinder) und dem Hodenkrebsrisiko ermitteln. Die Fälle wurden mittels des dänischen Krebsregisters, die Kontrollen mittels des dänischen zentralen Melderegisters gezogen. Sowohl Fälle als auch Kontrollen wurden anschließend telefonisch befragt. Niedrige Fertilität ist demnach mit Hodenkrebs assoziiert, jedoch gibt es keinen protektiven Effekt von hoher Fertilität (viele Kinder). Jacobsen et al. (2000) konnten einen Zusammenhang zwischen Spermienparametern und dem Risiko einer Hodenkrebserkrankung feststellen. Patienten des Spermien-Analyse-Labors in Kopenhagen, die Teil eines infertilen Paares waren, hatten ein 1,6-fach höheres Risiko an Hodenkrebs zu erkranken als Männer der Allgemeinbevölkerung. Die Autoren vermuten aus ihren Resultaten, dass es eine gemeinsame Ursache für schlechte Spermienqualität und Hodenkrebs geben könnte.

Bisher gibt es keine Studien, die eindeutig einen Zusammenhang von Hodenkrebs mit berufsbedingten Noxen nachweisen können. Nur knapp 2 % der Hodentumorpatienten haben eine familiäre Disposition. Es gibt weitere Hypothesen bezüglich der Risikofaktoren für Hodenkrebs. Hierzu gehört die Östrogenüberschusstheorie, nach welcher Hodenkrebs bereits während der embryonalen Entwicklung induziert (testikuläre intraepitheliale Neoplasie – TIN) und schließlich in der Pubertät aktiviert wird. Eine weitere Überlegung ist, dass die *in utero* entstandenen Vorläuferzellen (TIN) durch eine hochkalorische Ernährung im Kindesalter ihre endgültige maligne Prägung erhalten (Dieckmann und Pichlmeier, 2003; Dieckmann et al., 2005).

Eine viel diskutierte Theorie ist die *disposable soma theory*, die 1977 von Thomas Kirkwood aufgestellt wurde. Hierbei handelt es sich um die Vermutung, dass der Körper eine bestimmte Menge von Energie zur Verfügung hat, die sowohl zur Erhaltung des Körpers aber auch zur Reproduktion verwendet wird. Die Frage, die bis heute noch nicht eindeutig belegt ist, ist die, ob die Reproduktion dem Organismus die Energie nimmt, die er zur Aufrechterhaltung körperlicher Funktionen benötigt, woraus zu schließen wäre, dass die Reproduktion das Leben verkürzt. Die Theorie scheint jedoch vor allem auf die Zusammenhänge von Lebensdauer und Reproduktion von Frauen zugeschnitten zu sein, da Frauen im Vergleich zu Männern mehr Energie für die Reproduktion verbrauchen. Jedoch gibt es auch Untersuchungen zu

psychosozialen Aspekten der Reproduktion. In verschiedenen Studien wurde nun untersucht, ob Kinder zu bekommen das Leben verkürzt.

So haben Lycett et al. (2000) in ihrer Untersuchung an einer historischen menschlichen Population keine Effekte gefunden, die darauf hinweisen, dass verheiratete kinderlose Frauen länger leben als verheiratete Frauen mit Kindern. Auch gab es keine Unterschiede in der Lebensdauer zwischen Frauen mit wenigen Kindern und Frauen mit vielen Kindern. Erst nach einer Kontrolle für die Dauer der Ehe konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Lebensdauer und Anzahl der Kinder wenigstens für ärmere soziale Gruppen nachgewiesen werden. In der Studie von Mueller (2004) wurde die Hypothese untersucht, nach der eine späte Reproduktion das Leben verlängert. Für die Untersuchung wurden jemals verheiratete Vollgeschwister (Brüder und Schwestern) aus dem europäischen Hochadel beobachtet, welche mindestens ein Kind hatten. Es wurde kontrolliert, ob der Geschwisterteil mit dem am spätesten geborenen Kind länger lebte als der andere Geschwisterteil. Die Studie ergab, dass eine späte Reproduktion das Leben nicht verlängert. Auch in einem historischen Datensatz aus der britischen Aristokratie konnten Zusammenhänge zwischen der Kinderzahl und der Lebensdauer von verheirateten Frauen gefunden werden sowie ein Zusammenhang zwischen dem Alter bei der ersten Geburt und der Lebensdauer (Westendorp und Kirkwood, 1998). Die Lebensdauer war negativ korreliert mit der Kinderzahl und positiv mit dem Alter bei der ersten Geburt. Diese Ergebnisse beschränken sich allerdings auf Frauen, die mindestens 60 Jahre alt waren. Für Männer konnte ebenfalls festgestellt werden, dass sich die Lebensdauer mit steigender Kinderzahl erhöhte. Mit Hilfe globaler Daten (Durchschnittswerte von Fekundität und Lebensdauer aus verschiedenen Populationen weltweit) konnten Thomas et al. (2000) den negativen Zusammenhang zwischen der weiblichen Fekundität und der durchschnittlichen Lebenserwartung eines Landes bestätigen. Die Autoren sehen darin eine Unterstützung der Hypothese eines *Trade-offs* zwischen diesen zwei wesentlichen *Life-history*-Merkmalen.

Für Frauen gibt es deutliche Hinweise darauf, dass sie als Großmütter weiterhin ihre Reproduktion (lifetime reproductive success) steigern können, indem sie ihre Nachkommen in der Aufzucht von deren Nachkommen unterstützen. Eine Frau steigert also dadurch ihre Fitness. Dies ist eine nahe liegende Erklärung dafür, dass Frauen nicht unmittelbar

nach ihrer Menopause versterben. Männer sind wesentlich länger reproduktionsfähig als Frauen. In polygynen Paarungssystemen wird die Theorie bestärkt, nach welcher Männer leben bis ihre Fortpflanzungsfähigkeit nachlässt. In monogamen Gesellschaften, wird ihre Reproduktion jedoch durch die Menopause der Partnerin begrenzt. Es stellt sich somit die Frage, ob auch Männer weiteren Reproduktionserfolg erreichen, indem sie ihrem Nachwuchs bei der Aufzucht ihrer Enkel helfen. Lahdenperä et al. (2007) untersuchten diese Frage an einem Datensatz präindustrieller Finnen (aus Kirchenregistern). Sie konnten dabei nur einen geringen Einfluss der Anwesenheit des Mannes auf die Fekundität und keinen Einfluss auf die Reproduktion (lifetime reproductive success) der Nachkommen nachweisen. Männer scheinen somit ihre Fitness nicht zu steigern, indem sie als Großvater präsent sind.

Abschließend kann gesagt werden, dass Zusammenhänge zwischen männlicher Reproduktion und der Morbidität bzw. Mortalität bisher unzureichend untersucht wurden. Nach Wissen der Autorin existieren bisher zwei Studien zur Beziehung von Fertilität und der Überlebenszeit von Männern (Groos, 2006; Jensen et al., 2009). Die Studie von Jensen et al. (2009) widmet sich überdies als einzige bisher publizierte Untersuchung dem Zusammenhang zwischen Spermienkonzentration und Todesursachen, wobei sie sich auf eine Population in Dänemark beschränkt. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zur weiteren Untersuchung dieser genannten potentiellen Zusammenhänge leisten.

3 Aufbau der Studie und Auswertungsverfahren

In diesem Kapitel wird beschrieben, welche Daten für die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen Fertilität und Mortalität zur Verfügung standen und wie sie erhoben wurden. Weiterhin werden die für die Analysen verwendeten Auswertungsverfahren vorgestellt.

3.1 Aufbau der Studie

Die vorliegende Studie kann als eine in ein Mortality-Follow-Up eingebettete Fall-Kontroll-Studie bezeichnet werden. Zunächst sind die Analysen dadurch gekennzeichnet, dass Fertile mit Subfertilen bzw. Fälle mit fekunden Kontrollpersonen hinsichtlich ihrer Überlebenszeit und hinsichtlich von Unterschieden in dem Risiko, an bestimmten Ursachen zu versterben, verglichen werden. Die Datenbasis besteht aus Personen (Fällen und Kontrollpersonen) deren Geburtsdatum sowie bei den Fällen zusätzlich das Untersuchungsdatum bekannt ist. Es wurde nun ein Follow-Up durchgeführt, um den Vitalstatus zum festgelegten Beobachtungsende (31. 12. 2006) zu ermitteln. Die Vorgehensweise hierzu wird in den folgenden Abschnitten beschrieben.

3.2 Herkunft der Daten

Datengrundlage der vorliegenden Studie sind alle Spermiogramme von Patienten, die in den Jahren 1949 bis 1994 die Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik in Marburg aufgesucht haben. Einzig für das Untersuchungsjahr 1954 sind aus unbekannten Gründen nur wenige Befundblätter vorhanden. Jedoch gibt es keinen Grund zu der Annahme, dass

sich die Fälle des Untersuchungsjahres 1954 von den Fällen der übrigen Untersuchungsjahre unterscheiden.

Eingeschlossen werden alle Fälle, die vor dem 01. 01. 1942 geboren wurden. Für eine vorausgehende Dissertation (Groos, 2006) wurden bereits die Spermiogramminformationen aller Patienten, die vor dem 01. 01. 1938 geboren wurden, aufgenommen. In der aktuellen Studie wurde der Datensatz um die Spermiogrammdaten von vier Geburtsjahrgängen (1938, 1939, 1940 und 1941) erweitert. Da seit dem Ende der genannten vorigen Datenerhebung vier Jahre vergangen sind, wurde neben den vier weiteren Geburtsjahrgängen auch der Beobachtungszeitraum um vier Jahre verlängert. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die ehemaligen Patienten zum Beobachtungsende am 31. 12. 2006 mindestens 65 Jahre alt waren. Der 31. 12. 2006 ist somit der Stichtag der vorliegenden Untersuchung, d. h. der Tag für den der Vitalstatus der Fälle ermittelt werden sollte (Waren die Fälle am 31. 12. 2006 noch am Leben oder bereits verstorben?).

Wenn Patienten mehrfach die Kinderwunschsprechstunde aufgesucht hatten, wurden die Daten der jeweils ersten Untersuchung aufgenommen. Die Spermiogramme weiterer Untersuchungen blieben unberücksichtigt, um so eine vergleichbare Ausgangssituation zu schaffen und auszuschließen, dass mögliche medizinische Behandlungen oder aber seelische Belastungen durch die Mitteilung der jeweils ersten Befunde bereits die Spermienkonzentration oder andere Ejakulat-/Spermienparameter verändert haben.

3.2.1 Patientenakten

Die Informationen auf den Befundblättern haben sich im Laufe der Jahrzehnte stark verändert. In den frühen Untersuchungsjahren wurden ausführliche Anamnesen auf den Befundblättern vermerkt. So wurden in der Sexualanamnese unter anderem Fragen zum ersten Geschlechtsverkehr, der Anzahl der Sexualpartnerinnen sowie zur Häufigkeit des ehelichen Verkehrs gestellt. In der Familienanamnese wurde unter anderem der reproduktive Status der Ehefrau und der Geschwister des Patienten berücksichtigt. In den 60er Jahren wurden zwar noch eine kurze Anamnese und ein kurzer organischer Befund festgehalten. Ab den 70er Jahren reduzierten sich die aufgenommenen Daten auf die Laborwerte (Spermien- und

Ejakulatparameter). Eine ausführliche Anamnese wurde separat auf Karteikarten festgehalten, die jedoch nach Ablauf der gesetzlichen Aufbewahrungspflicht vernichtet wurden und somit der aktuellen Untersuchung nicht mehr zur Verfügung standen. Ähnlich verhält es sich mit einigen Laborbefunden wie zum Beispiel den Hormonwerten. Beispiele für verschiedene Formblätter sind im Anhang aufgeführt.

Zu beachten ist, dass nur wenige Spermiogrammparameter zuverlässig untersucht bzw. angegeben wurden. Die Spermienparameter Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie sowie die Ejakulatparameter pH-Wert und Volumen wurden bis auf wenige Ausnahmen immer angegeben. Für 25 Fälle, deren Vitalstatus ermittelt werden konnte, und die somit in die Analysen einbezogen werden sollten, wurde die Spermienkonzentration nicht dokumentiert. Für 18 dieser Fälle konnte mit Hilfe von Professor Dr. med. Walter Krause, emer. Leiter der Andrologie an der Universitätshautklinik in Marburg, eine Einordnung in eine Fertilitätsklasse anhand anderer Parameter (u. a. Morphologie und Motilität) nachgeholt werden. Die übrigen Fälle ohne Angabe der Spermienkonzentration konnten für die Analysen nicht berücksichtigt werden.

Im Laufe der Zeit haben sich die Messungen bzw. die Maßeinheiten der verschiedenen Parameter verändert, so dass ein Vergleich dieser Angaben über alle Untersuchungsjahre schwer, wenn nicht sogar unmöglich war. Trotz des Versuches, die Angaben der genannten Variablen durch Bildung von Kategorien vergleichbar zu machen, zeigte sich die Schwierigkeit der Interpretation vieler Angaben. Dies gilt insbesondere für die Untersuchungsparameter Spermienmorphologie und Spermienmotilität. Die Spermienmotilität wurde in zweierlei Hinsicht untersucht. Zum einen war dies der Anteil beweglicher Spermien nach einer bestimmten Zeit nach Ejakulatgewinnung (häufig waren es zwei Stunden) und die Bewegungsqualität. Insbesondere die Aufnahme des Parameters „Qualität der Bewegungen“ hat sich im Laufe der Jahrzehnte verändert. Zunächst wurde dieses Merkmal ebenfalls nach einer bestimmten Zeit nach Ejakulatgewinnung bewertet mit folgenden Kategorien: „abnorm gesteigerte Beweglichkeit“, „schnelle vorwärtsgerichtete Bewegungen“, „langsame vorwärtsgerichtete Bewegungen“, „ungerichtete Bewegungen“ und „keinerlei Bewegungen“. Auf späteren Befundblättern wurde lediglich zwischen „gut“, „träge“ und „unbeweglich“ unterschieden. Für die vorliegenden Analysen wurde der Anteil beweglicher Spermien nach Möglichkeit

in die heutigen Richtlinien der WHO (WHO, 2010) für die Gesamtmotilität, d. h. nicht untergliedert in progressive und nicht progressive Beweglichkeit, überführt. Nach den WHO-Richtlinien gelten folgende Motilitätswerte als gesund: „≥40 % Gesamtmotilität (progressive und nicht progressive Beweglichkeit)“ oder „≥32 % progressive Spermien“.

Weitere Informationen, die im Laufe der Jahre reduziert wurden und schließlich nicht mehr auf den Befundblättern zu finden sind, sind Angaben über verschiedene Vorerkrankungen. Aufgrund der potentiell die Spermatogenese störenden bzw. schädigenden Einflüsse von Krankheiten, wie zum Beispiel Geschlechtskrankheiten, Mumps, Orchitis und anderen Faktoren, sind diese Informationen von großem Interesse für die vorliegende Untersuchung. Da aber etwa ab dem Untersuchungsjahr 1960 solche Erkrankungen nur noch knapp und ab etwa 1970 gar nicht mehr auf den Befundblättern dokumentiert wurden, sondern, wie bereits oben erwähnt, auf separaten Karteikarten, konnte mit den bis dahin festgehaltenen Vorerkrankungen schwerlich gearbeitet werden. Da vorerkrankte Fälle aufgrund der unvollständigen Dokumentation nicht zuverlässig erkannt werden konnten, sollten die Fälle mit bekannten Vorerkrankungen nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Dies wäre eine Überlegung, wenn man die Fälle mit einer einheitlichen gesundheitlichen „Ausgangsposition“ untersuchen möchte. Aufgrund der unzuverlässigen Niederschrift auf den Befundblättern in den späteren Untersuchungsjahren und der ohnehin nicht sicheren Angaben von Patienten wurden die vorerkrankten Fälle in der vorliegenden Studie eingeschlossen.

3.2.2 Leichenschauscheine

War ein Fall bis zum 31. 12. 2006 verstorben, so wurden vom Einwohnermeldeamt des letzten Wohnortes Sterbeort und Sterbedatum mitgeteilt. Mittels dieser Informationen wurden nun die Gesundheitsämter der Sterbeorte kontaktiert, welche Kopien der Leichenschauscheine der Verstorbenen mit den vom Arzt vermerkten Todesursachen übermittelten. In einzelnen Fällen konnten die Leichenschauscheine nicht übergeben werden, da diese nach Ende der 30-jährigen bzw. 10-jährigen Aufbewahrungsfrist vernichtet wurden. Regulär gilt eine 30-jährige Aufbewahrungsfrist, für einige Gesundheitsämter, wie z. B. Frankfurt am Main, wurde die Aufbewahrungsfrist jedoch aufgrund der großen Menge an Leichenschauscheinen und der

begrenzten Lagerungsvorrausetzungen verkürzt. Weiterhin haben einige Gesundheitsämter in NordrheinWestfalen aufgrund landesspezifischer Gesetze die Leichenschauscheine nicht übermittelt. Die Todesursachen wurden anschließend durch eine Signiererin eines Statistischen Landesamtes nach der ICD 10 (Erklärung siehe weiter unten) entsprechend der dreistelligen allgemeinen Systematik verkodet, d. h. durch eine Mitarbeiterin, deren Aufgabe diese Verkodung der Todesursachen auch am Arbeitsplatz ist.

Leichenschauscheine bestehen aus zwei Teilen – einem vertraulichen Teil, der die Angaben zu der bzw. den Todesursache/n enthält und einem offenen Teil, in welchem Angaben zur verstorbenen Person festgehalten werden. Der offene Teil wird an das Standesamt gesendet, welches die Informationen (Sterbedatum, Sterbeort) an die Einwohnermeldeämter von Wohn- und Geburtsort weiterleitet. Der vertrauliche Teil des Leichenschauscheines wird an das Gesundheitsamt geschickt.

In Deutschland ist gesetzlich vorgeschrieben, dass der Tod jeder verstorbenen Person durch einen Arzt bescheinigt werden muss. Die auszufüllende Todesbescheinigung variiert aufgrund der Länderkompetenz in der Leichenschau zwischen den Bundesländern. Trotz der dadurch existierenden 16 verschiedenen Leichenschauscheine gibt es beim vertraulichen Teil nur geringe Abweichungen, da sich die Länder weitgehend am Formblatt zur ärztlichen Todesursachenbescheinigung der WHO orientieren. Der Arzt soll seine Diagnosen im Freitext formulieren und nicht als ICD-Kode eintragen, damit die Informationen nicht ausschließlich auf den ICD-Kode beschränkt sind. Die Informationen im vertraulichen Teil der Todesbescheinigung werden später im Gesundheitsamt durch den Amtsarzt einer Plausibilitätsprüfung unterzogen und der Arzt, der die Leichenschau durchgeführt hat, gegebenenfalls noch einmal kontaktiert. Die Kodierung der angegebenen Todesursachen (Grundleiden) nach der ICD-10 wird anschließend im Statistischen Landesamt von Signierern durchgeführt (Schelhase und Weber, 2007). Signierer kommen aus den unterschiedlichsten Disziplinen, haben demnach nicht unbedingt einen medizinischen Hintergrund. Es kann daher vorkommen, dass ein Signierer nicht erkennen kann, ob ein Leiden direkte Folge eines anderen Leidens ist. Zur Überprüfung der Signierer werden zwei Verfahren angewendet. Zum Einen ist dies die Doppelkodierung, bei der zwei Signierer denselben Leichenschauschein blind, d. h. ohne zu wissen, wie der andere Signierer entschieden hat, kodieren. Bei diesem Verfahren kön-

nen quantitative Unterschiede herausgestellt werden. Zum Anderen gibt es so genannte Ringkodierungen, bei der fünf Leichenschauscheine von fast allen Signierern blind kodiert werden. Zum Abgleich der Ergebnisse gibt es eine Referenzlösung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Auf diese Weise kann nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität von Abweichungen ermittelt werden. Beide Verfahren werden monatlich durchgeführt (Schelhase und Weber, 2007).

ICD steht für „International Statistical Classification of Diseases“. Die ICD-10 wird seit dem 01. 01. 1998 für die Verschlüsselung von Todesursachen eingesetzt und ist ein international anerkannter Diagnoseschlüssel. Die ICD-10 ist die Grundlage der amtlichen Todesursachenstatistik und wird von der WHO herausgegeben. In Deutschland wird die 1:1-Übersetzung des DIMDI verwendet.

3.3 Ermittlung von Vitalstatus und Todesursachen

Um den Vitalstatus (aktiv oder verstorben) der ehemaligen Patienten zu ermitteln, wurden diese zunächst über das Einwohnermeldeamt Marburg gesucht. Hierfür wurden die im Archiv gelagerten Meldekarten sowie die elektronische Meldedatei hinzugezogen. In der elektronischen Meldedatei sind alle Personen zu finden, die seit der Umstellung auf elektronische Register in Marburg gemeldet sind oder waren. Falls eine Person verzogen ist, ist dort ein Vermerk zu der Adresse des nächsten Wohnortes angegeben. Auf den Meldekarten finden sich diejenigen Personen, die vor der Umstellung auf die elektronische Datenerfassung in Marburg lebten und verzogen sind. Entscheidend war bis dato, dass die in der vorliegenden Studie behandelten Fälle jemals in Marburg gemeldet waren. Ausgehend von den Informationen des Einwohnermeldeamtes Marburg konnten nun verzogene Fälle über die Einwohnermeldeämter der Orte, in die die Fälle verzogen sind, nachverfolgt werden. Sollte ein Fall wiederum verzogen sein, konnte er über das Einwohnermeldeamt des nächsten Wohnortes ermittelt werden, usw. Eine weitere Recherchemöglichkeit ergab sich über die Kooperation mit einer gesetzlichen Krankenkasse. In deren hessischen Zentralregister wurden die Adressen der ehemaligen Patienten ermittelt, sofern sie bei dieser Krankenkasse versichert sind oder waren. Ausgehend von diesen Informationen wurden ebenfalls die

Einwohnermeldeämter der im Zentralregister angegebenen Adressen kontaktiert, um den Vitalstatus der gesuchten Männer zu erfragen.

Von den Einwohnermeldeämtern wurde im Falle des Todes einer Person Auskunft über Sterbeort und Sterbedatum gebeten. Mittels dieser Informationen wurden die Gesundheitsämter kontaktiert, die für Landkreise zuständig sind, in welchen Fälle gestorben sind, um von ihnen Kopien der Leichenschauscheine der verstorbenen Fälle zu erbitten.

3.4 Stichprobe

Der Datensatz besteht aus 2 296 Fällen, die vor dem 01. 01. 1942 geboren wurden. Fälle, deren Spermienkonzentration nicht angegeben wurde und aus deren anderen Werten (z. B. Spermienmorphologie und -motilität) auch nicht auf den Fertilitätsstatus geschlossen werden kann, bleiben in den Analysen unberücksichtigt. Überdies werden azoosperme Fälle ausgeschlossen (n=206). Bei 21 der azoospermen Fälle wurde vermerkt, dass es sich um eine Kontrolluntersuchung nach einer Vasektomie handelt. In der vorliegenden Arbeit sollen Proliferationsstörungen im Zusammenhang mit der Mortalität untersucht werden. Eine Azoospermie könnte jedoch auch auf einen Verschluss der Samenleiter zurückgeführt werden, während die Spermatogenese selbst nicht beeinträchtigt ist. Nach Fedder et al. (2004) konnte die Azoospermie von 22 % der dort untersuchten Männer auf Infektionen oder externe Einflüsse zurückgeführt werden. Weiterhin kann bei ehemaligen Patienten mit einer diagnostizierten Azoospermie nicht ausgeschlossen werden, dass diese auf eine zuvor durchgeführte Vasektomie zurückzuführen ist, auch wenn auf dem Spermiogramm nicht notiert ist, dass es sich um eine Kontrolluntersuchung nach einer Vasektomie handelt. In der Studie von Jensen et al. (2009) werden ebenfalls die azoospermen Fälle nicht berücksichtigt.

Insgesamt konnte der Vitalstatus von 1 202 ehemaligen Patienten (Normo- und Oligozoosperme) mit bekannter Fertilitätsklassifizierung ermittelt werden, d. h. es ist bekannt, ob die Fälle am 31. 12. 2006 noch am Leben oder bereits verstorben waren. Diese 1 202 Fälle wurden für die Analysen herangezogen. Für die einzelnen Analysen wird eine Trennung der Stichproben nach dem Median des Geburtsdatums (06. 10. 1935) vorgenommen, um diese Subgruppen

einzeln betrachten zu können. Grund hierfür ist der hohe Anteil (rechts-)zensierter Fälle (Erklärung siehe Abschnitt 3.8) vor allem in den späteren Geburtsjahrgängen. Die getrennte Betrachtung der frühen und späten Kohorte bietet die Möglichkeit für einen Teil der Stichprobe den Anteil zensierter Fälle zu reduzieren. Zwar gibt es keine konkreten Grenzwerte, wie hoch der Anteil zensierter Fälle zu unzensierten Fällen sein darf. Jedoch gilt die Aussagekraft der erhaltenen Ergebnisse bei starkem Überwiegen zensierter Fälle als deutlich reduziert (Bühl und Zöfel, 2002). Diese Teilung wird jedoch nur für die Untersuchung des Zusammenhanges des Fertilitätsstatus mit dem Überleben ab Geburt durchgeführt.

Folgende Anteile des Datensatzes werden betrachtet:

- Gesamt
- frühe Kohorte (Stichprobe geteilt nach dem Median des Geburtsdatums, alle Fälle mit Geburtsdatum vor dem 6.10.1935)
- späte Kohorte (Stichprobe geteilt nach dem Median des Geburtsdatums, alle Fälle mit Geburtsdatum nach dem 6.10.1935)

Diese Aufteilung ermöglicht die Betrachtung von Gruppen vergleichbarer Größe auch wenn hierbei aufgrund der Zusammensetzung der Stichprobe hinsichtlich der Häufigkeiten der in den einzelnen Geburtsjahren geborenen ehemaligen Patienten verschieden große Zeiträume untersucht werden. Gegen eine weitere Unterteilung der Stichprobe spricht zum einen die unterschiedliche Gruppengröße bei Einteilung in verschiedene Geburtskohorten, zum anderen die Betrachtung mehrerer verschieden großer Zeiträume bei Einteilung nach der Anzahl an Fällen. Bei beiden Vorgehensweisen würde sich die Anzahl der Fälle pro Gruppe verringern.

3.5 Spermienkonzentration und Fertilitätsstatus

Für die folgenden Analysen wurden die Fälle entsprechend ihrer Spermienkonzentration, d. h. der Anzahl von Spermien in Millionen pro Milliliter Ejakulat ($\times 10^6$/ml), in Fertilitätsklassen eingeteilt. Die Klassifikation orientiert sich an den unteren Referenzwerten, die durch die WHO (WHO, 2010) veröffentlicht werden.

Tabelle 2: Fertilitätsstatus nach Spermienkonzentration

fertil	normozoosperm	$\geq 15\times10^6$/ml
subfertil	oligozoosperm	$< 15\times10^6$/ml
	azoosperm	0

Azoosperme werden eingeteilt nach den Ergebnissen der Untersuchung des Nativpräparats. Zwar können nach Zentrifugation noch Spermien gefunden werden, wenn im Nativpräparat keine auffindbar waren. Jedoch geht aus den Untersuchungsakten nicht immer hervor, ob eine solche Zentrifugation durchgeführt wurde. Des Weiteren können bei Durchführung der Zentrifugation nicht gleichbleibende technische Bedingungen vorausgesetzt werden. Überdies konnte eine Berechnung der Spermiengesamtzahl aus Ejakulatmenge und der Spermienkonzentration für 1 164 Fälle durchgeführt werden. Bei einigen Fällen ist die Berechnung aufgrund fehlender Angaben zu Ejakulatmenge und/oder genauer Spermienkonzentration nicht möglich. Die Spermiengesamtzahl gilt ab 39 Millionen als normal.

Eine weitere Variable, die in die Analysen der vorliegenden Studie einbezogen wurde, ist die „Gesamtfertilität“. Sie umfasst die vier wesentlichen Parameter, die zur Untersuchung des Ejakulates herangezogen werden: Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, -motilität und -morphologie. Für Spermienmotilität und -morphologie wurden nur Werte eingeschlossen, die bis maximal zwei Stunden nach Ejakulation gemessen wurden. Um die Aussagekraft bzw. die Gewichtung der Parameter zu überprüfen, wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt (siehe 3.8.1).

3.6 Kontrollpersonen

Um einen Vergleich der Mortalität von fertilen und subfertilen Fällen mit der von altersentsprechenden fekunden Kontrollen durchführen zu können, wurden Männer aus der Allgemeinbevölkerung des gleichen Lebensalters wie die Fälle herangezogen. Die ursprüngliche Kontrollziehung wurde bereits vor Beginn dieser vorliegenden Studie durchgeführt, die Kontrollen wurden jedoch bisher nicht in Analysen einbezogen. Die Kontrollziehungen wurden auf Basis der Geburtsurkunden im Archiv des Standesamtes Marburg durchgeführt.

Für das Matching von Fällen und Kontrollen ist das Geburtsdatum des Untersuchten entscheidend. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass Kontrollpersonen nur für Fälle gezogen wurden, die vor dem 01. 01. 1938 geboren wurden.

Ursprünglich wurden pro Fall jeweils zwei Kontrollpersonen gesucht, die dasselbe Geburtsdatum haben sollten wie der Untersuchte. Das Untersuchungsdatum zuzüglich von 259 Tagen ergab das Kontrolldatum. Dieser Zeitraum entspricht der durchschnittlichen Schwangerschaftsdauer ab Beginn der Implantation des Embryos an die Uteruswand (Coad, 2007). Die erste Kontrollperson sollte möglichst nahe vor dem Kontrolldatum das erste Mal Vater geworden sein, die zweite Kontrollperson möglichst nahe nach dem Kontrolldatum. Die weitere Recherche wurde vergleichbar mit der Recherche der Fälle durch die Krankenkasse und die Einwohnermeldeämter durchgeführt.

Für 569 Kontrollen konnte der Vitalstatus ermittelt werden, wobei 230 bis zum 31. 12. 2006 verstorben waren. Für 200 der verstorbenen Kontrollpersonen konnten Leichenschauscheine zusammengetragen werden. Zu 274 der gefundenen Fälle konnte eine erste Kontrolle gezogen werden. Zu 258 Fällen konnte zweite Kontrollen ermittelt werden. 162 Fällen konnte nur eine Kontrolle zugeordnet werden, 185 Fällen konnten zwei Kontrollen zugeordnet werden.

Aus der obigen Beschreibung geht hervor, dass bei dieser Vorgehensweise nicht alle Kontrollpersonen mit bekanntem Vitalstatus in die Analysen eingehen würden. Teilweise konnte der Fall, dem eine Kontrolle zugeordnet ist, nicht ausfindig gemacht werden. Da aber nur Fall-Kontroll-Paare in die Analysen einbezogen werden, bei denen beide bzw. alle drei Personen (im Falle einer Zuordnung von zwei Kontrollen zu einem Fall) gefundenen wurden, werden die Paare ausgeschlossen, sobald für einen der Paar-Angehörigen der Vitalstatus nicht ermittelt werden kann. Aus diesem Grund und weil nur 347 Fällen wenigstens eine Kontrolle zugeordnet werden konnte, wurde die Entscheidung getroffen, die Kontrollen neu zuzuordnen (Rematching). Auf Basis der Geburtsdaten von Fällen und Kontrollen sowie dem Kontrolldatum (Definition siehe oben) wurden die Kontrollen so auf die Fälle verteilt, dass diese Daten möglichst nahe beieinander liegen. Es wurde eine Metrik definiert. SQRT ((Differenz Geburtstag Fall - Geburtstag Kontrolle)**2+(Untersuchungstag Fall - Äquivalenz-

tag Kontrolle)**2), wobei der Abstand in Tagen verwendet wurde. Zusätzlich wurde eine standardnormalverteilte Zufallsvariable addiert. In einem iterativen Prozess wurden den 569 Kontrollen erst 912 Fälle (Fälle mit bekanntem Vitalstatus und Geburtsdatum vor dem 01. 01. 1938), dann 780 Fälle (nur normo- und oligozoosperme Fälle mit Geburtsdatum vor dem 01. 01. 1938) so zugewiesen, dass jeder Kontrolle genau ein Fall mit in jeder Iteration minimalem Abstand in der definierten Metrik zugewiesen wurde. Die Definition der Metrik und die Implementation des Re-matching auf dem Rechner erfolgte nach Vorgabe der Autorin durch den Betreuer Ulrich Mueller .

Auf diese Weise konnten 569 Fall-Kontroll-Paare (jeweils ein Fall mit einer Kontrolle) mit bekanntem Vitalstatus zusammengeführt werden.

3.7 Todesursachen

Zur Untersuchung von Unterschieden hinsichtlich der Verteilung der Todesursachen von fertilen und subfertilen Fällen bzw. von Fällen und Kontrollen wurden die Todesursachen zu Kategorien zusammengefasst. Das auf dem Leichenschauschein angegebene Grundleiden eines verstorbenen Falles bzw. einer verstorbenen Kontrollperson wurde, wie oben angegeben, nach der ICD 10 in einem drei- bis vierstelligen Code kodiert. Zur Bildung von Gruppen wurden mehrere dieser Codes entsprechend ihrer ersten drei Stellen zu Übergruppen zusammengefasst. So haben zum Beispiel „Neubildungen“ die Codes C00 bis D48. Insgesamt wurden 12 Kategorien gebildet: „bestimmte Infektiöse und parasitäre Erkrankungen“, „Neubildungen“, „sonstige Krankheiten des Blutes und der Blut bildenden Organe“, „endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselerkrankheiten“, „psychische und Verhaltensstörungen“, „Krankheiten des Nervensystems“, „Krankheiten des Kreislaufsystems“, „Krankheiten des Atmungssystems“, „Krankheiten des Verdauungssystems“, Krankheiten des Urogenitalsystems“, „ungenau und nicht näher bezeichnete Todesursachen“ und „Verletzungen, Vergiftungen und andere Folgen äußerer Ursachen“. Separat betrachtet wurden „Krebs“, „Krankheiten des Kreislaufsystems“ und „Krankheiten des Atmungssystems“ – die in der Stichprobe am häufigsten vorkommenden Todesursachen. Auf Grund der geringen Fallzahlen in den übrigen Todesursachenkategorien, konnten diese nicht einzeln analysiert werden.

3.8 Auswertungsverfahren

Bevor nun die Verfahren, die in der vorliegenden Studie Anwendung finden, genauer Beschrieben werden, soll zunächst eine Auflistung der Verfahren mit einer kurzen Erklärung, der aus ihnen zu ziehenden Aussagen, vorgenommen werden.

Auswertungsverfahren:

- Kolmogorov-Smirnov-Test: Test zur Überprüfung der Verteilungform intervallskalierter Parameter. Bei p>0,05 gilt die Verteilung als signifikant von der Normalverteilung abweichend
- Korrelation, Kendall's-τ-b: Zur Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen intervallskalierten nicht normalverteilten Variablen
- ANOVA nach Kruskal-Wallis: nicht-parametrischer Test zum Vergleich der Verteilungen ordinalskalierter Variablen mehrerer unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihres Erwartungswertes (Mittelwert)
- Faktorenanalyse: Verfahren zur Dimensionsreduzierung. Es wird hier verwendet, um zu überprüfen, ob alle betrachteten Parameter zur Bildung einer „Gesamtfertilität“ herangezogen werden sollten
- Kaplan-Meier-Schätzverfahren (Kaplan-Meier-Schätzer): Nicht-parametrisches Verfahren der Ereignisanalyse bzw. Überlebenszeitanalyse
- Breslow (Generalized Wilcoxon-Test): Test für Unterschiede zwischen Überlebensfunktionen
- Cox-Regression: semi-parametrisches Verfahren zur Modellierung von Überlebenszeiten
- Gompertz-Makeham-Modell: parametrisches Verfahren zur Modellierung von Überlebenszeiten
- exakter Test nach Fisher: Test auf Unabhängigkeit in der Kontingenztafel, geeignet bei einer geringen Zahl von Beobachtungen

- Pearson-χ^2: Test auf Unabhängigkeit bzw. testet, ob die Verteilung eines dichotomen Merkmals in zwei unabhängigen Gruppen unterschiedlich ist
- binär logistische Regression: Verfahren zur Analyse binärer abhängiger Variablen bzw. zur Untersuchung möglicher Einflüsse auf die abhängige Variable (Todesursachen)
- Mann-Whitney-U-Test: Test zum Vergleich der zentralen Tendenz zweier unabhängiger Stichproben
- McNemar-Test: zur Betrachtung/Vergleich dichotomer Merkmale bei verbundenen Stichproben

3.8.1 Faktorenanalyse – Gesamtfertilität

Für die Variablen, welche zur Bildung der Gesamtfertilität herangezogen werden sollten, wurde eine Faktorenanalyse durchgeführt, um zu überprüfen, ob die ausgewählten Variablen zu einem Faktor (Index) zusammengefasst werden können. Die Faktorenanalyse soll dazu dienen, aus mehreren verschiedenen Variablen auf wenige bzw. in dieser Analyse auf einen zugrunde liegenden Faktor zu schließen. Es handelt sich also um ein dimensionsreduzierendes Verfahren. Die Analyse wird unter der Vorgabe durchgeführt, dass genau ein Faktor extrahiert werden soll. Hierzu wird die Hauptkomponenten-Extraktion verwendet (Fromm, 2008). Mit der KMO-Statistik (Kaiser-Meyer-Olkin) wird das Verhältnis der quadrierten Korrelationen zwischen den Variablen zu den quadrierten partiellen Korrelationen zwischen den Variablen bestimmt. Nach Kaiser (1974) wäre ein Wert von 0,5 als untere Grenze akzeptabel. Bei der Analyse mit vier Variablen (Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Spermienmotilität und Spermienmorphologie) liegt der KMO-Wert bei 0,6. Für die Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Spermienkonzentration und -gesamtzahl am höchsten auf die Komponente laden (siehe Tab. 4, S. 54), d. h. den größten Teil der Varianz der Gesamtfertilität erklären. Spermienmotilität und -morphologie erklären zusammen nur etwa 16 % der Gesamtvarianz.

Der extrahierte Faktor wird als metrische Variable („Gesamtfertilität“) in den statistischen Verfahren eingesetzt.

Tabelle 3: Kommunalitäten

	Anfänglich	**Extraktion**
Spermienkonzentration	1,000	0,783
Spermiengesamtzahl	1,000	0,745
Motilität	1,000	0,408
Morphologie	1,000	0,389

Tabelle 4: Komponentenmatrix

	Komponente
Spermienkonzentration	0,885
Spermiengesamtzahl	0,863
Motilität	0,638
Morphologie	0,624

3.8.2 Überlebenszeitanalyse/Ereignisanalyse

Bei Ereignisanalysen werden Verfahren angewendet, die die Zeit bis zum Eintreten eines zu untersuchenden Ereignisses (*time to event*) zwischen zwei oder mehreren Gruppen vergleichen und zugleich die Wirkung prädiktiver Faktoren analysieren. Das Ereignis wird definiert als Übergang von einem Zustand in einen anderen und ist in der vorliegenden Studie als Tod definiert. Die Beschreibungen folgen den Angaben aus Schendera (2008), Kleinbaum und Klein (2005) und Hosmer und Lemeshow (1999) soweit nicht anders angegeben.

Zum näheren Verständnis sollen hier zunächst einige Grundbegriffe der in der vorliegenden Studie verwendeten Verfahren näher erläutert werden.

Die Überlebensfunktion $S(t)$ gibt die Wahrscheinlichkeit an, mindestens den Zeitpunkt t zu überleben, wobei t ein bestimmter Zeitpunkt und T die Lebenszeit eines Elements der Population repräsentiert. Je mehr Zeit seit Beobachtungsbeginn verstrichen ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis in der verstrichenen Zeit eingetreten ist.

$$S(t) = P(T > t)$$

Die Hazardfunktion $h(t)$ gibt die Wahrscheinlichkeit an, nach der das Ereignis zu einem Zeitpunkt t eintritt, sofern das Element der Population bis zu diesem Zeitpunkt überlebt. Im Gegensatz zur Überlebensfunktion, in der der Fokus auf dem Nichteintreten des Ereignisses liegt, wird bei der Hazardfunktion das Eintreten des Ereignisses betrachtet. Die Hazard-Rate kann als Maß für das Hazard innerhalb einer Gruppe beschrieben werden. Entsprechend ist das Hazard-Ratio (HR) das Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen zueinander.

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(t \leq T \leq t + \Delta t | t \leq T)}{\Delta t}$$

Die Dichtefunktion $f(t)$ ist das Produkt aus Überlebens- und Hazardfunktion und beschreibt ebenfalls die Überlebenszeit.

$$f(t) = \frac{-dS(t)}{dt}$$

Besonderheit der Survival-Analyse ist die Möglichkeit, zensierte Fälle berücksichtigen zu können. Zensierungen können zum einen daher rühren, dass Fälle nach Beobachtungsbeginn verloren gehen, d. h. nicht weiter beobachtet werden können (*Truncation* oder *lost to follow up*). Beispielsweise gelten Fälle der vorliegenden Studie, deren Vitalstatus nach dem Untersuchungszeitpunkt nicht ermittelt werden konnte als „lost to follow up“. Eine andere Möglichkeit der Zensierung besteht darin, dass das Ereignis bei einigen Fällen bis zum Beobachtungsende noch nicht eingetreten ist. Fälle und Kontrollen, bis zum Beobachtungsende nicht nicht verstorben sind, gelten als (rechts-)zensiert. Während die Lebensdauer von verstorbenen Fällen und Kontrollen bekannt ist, muss die Überlebensdauer der zum Beobachtungsende noch aktiven Fälle und Kontrollen geschätzt werden. Alle der im Folgenden beschriebenen Verfahren können (rechts-)zensierte Fälle einbeziehen.

3.8.2.1 Nicht-parametrische Verfahren

In nicht-parametrischen Verfahren werden keine spezifischen Modellannahmen über die Hazard-Raten vorausgesetzt. Eine verbreitete nicht-parametrische Methode zur Untersuchung von Überlebenszeiten ist das Kaplan-Meier-Schätzverfahren (Kaplan-Meier-Schätzer), das auch in der vorliegenden Studie Anwendung gefunden hat. In dieser Prozedur wird

der Beobachtungszeitraum in kleinere unterschiedlich lange Zeitintervalle zerlegt, so dass der Ausfall eines Elements die Intervallgrenze definiert. Mit dem Kaplan-Meier-Schätzer können Überlebenskurven grafisch dargestellt werden. Mit dem Log-Rank-Test, Breslow (Generalized Wilcoxon)-Test und dem Tarone-Ware-Test kann dann überprüft werden, ob ein statistischer Unterschied zwischen den Kurven verschiedener Gruppen existiert. Diese drei Testverfahren unterscheiden sich in der Gewichtung der Ereignisse. Der Log-Rank-Test gewichtet zwar alle Fälle gleich, neigt jedoch im Vergleich zu den beiden anderen Tests dazu, die späteren Ereignisse stärker zu gewichten. Der Breslow-Test berücksichtigt bei der Gewichtung die Anzahl der Fälle, wodurch die frühen Ereignisse stärker wirken, da die Zahl der Fälle in der Regel abnimmt. Der Tarone-Ware-Test bezieht die Quadratwurzel der Fälle in die Analyse ein, so dass hier ebenfalls die frühen Ereignisse stärker gewichtet werden, jedoch weniger deutlich als bei Breslow-Test. Um Unterschiede im Verlauf der Überlebenskurven differenziert interpretieren zu können, werden in der Ergebnispräsentation der aktuellen Studie die Werte aller drei Testverfahren angegeben. Es werden neben den unzensierten auch die zensierten Fälle, also Fälle bei denen das Ereignis „Tod“ bis zum Beobachtungsende nicht eingetreten ist, einbezogen. Überdies bietet der Kaplan-Meier-Schätzer die Möglichkeit, „lost-to-follow-up“-Fälle in die Analysen einzubeziehen, d. h. Fälle, deren Vitalstatus nicht ermittelt werden konnte. Für solche Fälle ist in der Regel das Untersuchungsdatum die letzte Auskunft über das Überleben des Falles. In Abschnitt 4.3.2 wurde überprüft, ob sich Fälle mit bekanntem Vitalstatus von denen ohne bekannten Vitalstatus hinsichtlich wesentlicher Parameter (Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Geburtsjahr, Untersuchungsjahr, Alter bei Untersuchung und Ejakulationszeitpunkt) unterscheiden. Da dies nicht der Fall ist, werden die „lost-to-follow-up“-Fälle nicht in die Analysen aufgenommen.

3.8.2.2 Semi-parametrische Verfahren

Unter den semi-parametrischen Verfahren ist das proportionale Hazard-Modell nach Cox ein häufig angewendeter Test zur Untersuchung von Überlebensdaten. In den Modellen wird das Verhalten der Hazardfunktion in Abhängigkeit von anderen Einflüssen, untersucht, wobei keine spezifische Verteilungsform der Überlebenszeiten (*baseline hazard*) vorausgesetzt werden. Vorteilhaft ist bei diesem Verfahren die Möglichkeit, den Effekt des Fertilitätsstatus

auf die Überlebenszeit unter Adjustierung um die weiteren Kovariaten im Modell schätzen zu können. Die Hazardfunktion ist das zugrunde liegende Konzept der Cox-Regression. Da bei einer Überlebenszeitanalyse in der Regel unterschiedlich lange Beobachtungszeiten vorliegen, werden diese in der Hazardfunktion in eine gemeinsame Funktion überführt. Aus dieser Funktion kann das Risiko abgeleitet werden, dass für ein Element das Zielereignis (hier also der Tod) zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, sofern es noch nicht eingetreten ist. Das Risiko zu versterben, ist umso höher, je höher das Hazard ist. Das Cox-Modell legt nun fest, dass das (baseline) Hazard zu einem bestimmten Zeitpunkt t durch eine Kovariate bzw. deren Vektor beeinflusst wird:

$$h(t) = h_0(t) \times exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + ... + \beta_i X_i)$$

Aus dem Namen *proportional Hazard Model* geht hervor, dass das Modell von proportionalen Hazards ausgeht, d. h. dass die Hazard-Raten zweier Fälle in einem über die Zeit konstanten Verhältnis bleiben und es daher nur von den Kovariaten abhängig ist. Für die Interpretation der Ergebnisse wird das Hazard Ratio der Einfachheit halber als „Risiko“ bezeichnet, auch wenn es sich streng genommen nicht um ein solches handelt.

3.8.2.3 Parametrische Verfahren

Parametrische Analyseverfahren unterscheiden sich dahingehend von den bereits vorgestellten Verfahren, dass sie eine spezifische Verteilung der Überlebenszeit bzw. der zugrunde liegenden Hazard-Rate voraussetzen. Um zusätzlich Einflüsse auf die Überlebensdauer parametrisch zu testen, wird das Gompertz-Makeham-Modell, ein parametrisches proportionales Hazard-Modell, angewendet. Dieses Verfahren gilt als besonders geeignet für die Untersuchung der Sterblichkeit, wobei dies vor allem ab einem Alter von 30 Jahren gilt.

$$h(t) = b \times e^{ct}$$

Überdies finden *Accelerated failure time* (AFT)-Modelle Anwendung in der vorliegenden Arbeit. Sie gehen von der Annahme aus, dass erklärende Variablen das Vergehen der Lebenszeit eines Individuums verlangsamen oder beschleunigen (Plomb, 2007), d. h. die Länge der Ausfallzeiten beeinflussen. Hier wird entsprechend nicht von einem Mortalitätsrisiko (Hazard) sondern von einer Veränderung der Lebenszeit gesprochen. Wenn $T \geq 0$ eine Lebensdauer ist und X=(X_1,...,X_p)' ein p-dimensionaler Vektor von erklärenden Variablen, dann ist das AFT-Modell folgendermaßen derfiniert:

$$S(t|X) = S_0[exp(\gamma' X)t]$$

AFT-Modellen können verschiedene Verteilungsannahmen zugrunde liegen – Weibull-, log-logistic-, log-normal- und Exponential-Verteilung.

Die Modelle sind gegeben durch

$$lnT = \beta_0 + \beta_1 X + bZ$$

Sowohl bei den semi-parametrischen als auch bei den parametrischen Verfahren muss zu Gunsten der hohen Aussagekraft dieser Tests die Normalverteilungsannahme hinsichtlich der unabhängigen Variablen, mit Ausnahme der Gesamtfertilität, verletzt werden, da es sich bei den in den Modellen untersuchten Variablen um nicht normalverteilte Daten handelt. Auch durch Transformation dieser Werte (natürliche Logarithmierung, Logarithmierung zur Basis 10) kann keine entsprechende Verteilung erreicht werden.

Die Modelle der parametrischen Verfahren wurden auf Grundlage der Daten und Vorgaben der Autorin vom Institutskollegen Ronny Westerman mit STATA 10 Special Edition durchgeführt, da der Autorin die technischen Mittel nicht zur Verfügung standen.

3.8.3 Todesursachenanalyse

Für die Analyse von Zusammenhängen zwischen den Fertilitätsklassen und den Todesursachen stehen unterschiedliche nicht-parametrische Testverfahren zur Verfügung. Die

Beschreibungen folgen Field (2009), Fromm (2005) und Schendera (2008), wenn nicht anders angegeben.

Der χ^2-Test nach Pearson steht zur Verfügung, um auf Unterschiede in der Verteilung einer kategorialen Variable in zwei Gruppen zu testen. Bei geringen Fallzahlen kann hierfür der exakte Test nach Fisher verwendet werden.

Die binär logistische Regression findet in dieser Studie Anwendung, um mögliche Einflussfaktoren auf die Todesursache der Fälle zu untersuchen bzw. Gruppenzugehörigkeiten zu prognostizieren. Diese Form der Regressionsanalyse ist dadurch gekennzeichnet, dass die abhängige Variable dichotom sein muss, während die unabhängigen (Prädiktor-)Variablen intervallskaliert sein sollten. Sie ist robust beim Vergleich ungleich großer Gruppen, bei nicht vorhandener Normalverteilung sowie dichotomen Einflussvariablen. Jedoch sollte eine Anzahl von 50 Beobachtungen nicht unterschritten werden. Bei dieser Form der Regression werden die relativen Häufigkeiten für das Eintreten eines Zustandes erklärt und die bedingten Wahrscheinlichkeiten für jede Stufe der unabhängigen Variablen interpretiert. Der zentrale Wert der binär logistischen Regression ist das Odds Ratio, für welches in der Interpretation der Ergebnisse der Begriff des Risikos verwendet wird, auch wenn es sich genau genommen nicht um ein solches handelt.

Zum Vergleich der Todesursachen verbundener Stichproben dient der McNemar-Test.

3.8.4 Deskriptive Methoden und weitere Statistik

Folgende weitere Verfahren, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, sollen kurz genannt werden: alle intervallskalierten Variablen wurden zunächst mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf ihre Verteilung hin überprüft. Mit $p \leq 0{,}05$ gilt eine Abweichung von der Normalverteilung als signifikant. Der Korrelationskoeffizient Kendall's τ-b wurde zur Untersuchung der Beziehung zweier oder mehrerer Variablen eingesetzt. Eine ANOVA nach Kruskal und Wallis wurde zum Vergleich der Verteilungen ordinalskalierter Variablen mehrerer unabhängiger Stichproben hinsichtlich ihres Mittelwerts angewendet. Des Weiteren fand der U-Test nach Mann und Whitney Anwendung beim Vergleich der zentralen Tendenz zweier unabhängiger Stichproben.

Tabelle 5: Interpretation des Korrelationskoeffizienten nach Schendera (2008)

	sehr geringe Korr.	**geringe Korr.**	**mittlere Korr.**	**hohe Korr.**	**sehr hohe Korr.**
Koeff.	bis 0,2	bis 0,5	bis 0,7	bis 0,9	über 0,9

3.8.5 Besonderheiten der Analysen und Erklärung der Modelle

3.8.5.1 Betrachtung verschiedener Überlebenszeiten

Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Mortalität und Fertilität sind zwei grundlegende Betrachtungsweisen möglich. Zum einen kann die gesamte Lebensdauer der Fälle untersucht werden. Zum anderen kann die Überlebensdauer ab dem Untersuchungszeitpunkt analysiert werden. Für die erste Möglichkeit spricht, dass der unbekannte Faktor, welcher der Gedankengrundlage dieser Arbeit zufolge sowohl den Körper insgesamt als auch die Spermatogenese belastet, bereits vor der Untersuchung vielleicht sogar schon in der Kindheit oder *in utero* wirksam war. Daher sollte auch der gesamte Zeitraum betrachtet werden. Für die zweite Möglichkeit spricht, dass einige der statistischen Verfahren (z. B. das Gompertz-Makeham-Modell) erst die Sterblichkeit ab einem Alter von 30 Jahren analysieren und die davor liegende Lebensspanne nicht berücksichtigen. Jensen et al. (2009) haben die Lebensdauer ab Untersuchung betrachtet.

Da es für beide Zeitspannen Vor- und Nachteile gibt, sollen in der vorliegenden Studie sowohl die gesamte Lebensdauer als auch das Überleben ab Untersuchungsdatum analysiert werden, wobei die Ergebnisse der Auswertungen zum Überleben ab Untersuchung im Anhang aufgeführt sind (siehe im Anhang Abschnitt A).

3.8.5.2 Lebenserwartung

Im Laufe des letzten Jahrhunderts ist die Lebenserwartung angestiegen. Diese Entwicklung sollte bei der Betrachtung von Individuen aus verschiedenen über Jahrzehnte verteilte Geburtskohorten Berücksichtigung finden. Daher wird dieser Parameter in die statistischen Analysen aufgenommen. Auch bei der Untersuchung des Überlebens ab Untersuchung wird

die Lebenserwartung kontrolliert. Hierfür wird die ferne Lebenserwartung zum Alter beim Untersuchungszeitpunkt verwendet. Lebenserwartung bei Geburt und ferne Lebenserwartung beim Untersuchungszeitpunkt wurden der Generationensterbetafel des Statistischen Bundesamtes entnommen (Statistisches Bundesamt, 2006*a*). Die Generationensterbetafeln beinhalten verschiedene Modellrechnungen. Zunächst werden Variante A „vollständige Kriegssterblichkeit“ und Variante B „zivile Kriegssterblichkeit“ (hier wurde die geschätzte Sterbewahrscheinlichkeit der Militärangehörigen rausgerechnet) unterschieden. Des Weiteren wurden jeweils die Trendvarianten V1 und V2 berechnet. V1 basiert auf der langfristigen Sterblichkeit seit 1871. In V2 werden die langfristige Entwicklung seit 1871 sowie die kurzfristige Entwicklungen der Sterblichkeit seit 1970 berücksichtigt, das in den letzten 30 Jahren deutliche Rückgänge in der Sterblichkeit in den Altersstufen ab 60 Jahren zu verzeichnen waren. In der Sterbetafel der jeweiligen Geburtskohorte eines Falles wird die Lebenserwartung im Alter von null Jahren für die Lebenserwartung bei Geburt verwendet. Für die ferne Lebenserwartung wird ebenfalls in der Sterbetafel der Geburtskohorte nachgesehen, hier jedoch bei der restlichen Lebenserwartung im Alter X (Alter bei der Untersuchung). Da die Fälle in der Regel nicht an ihrem Geburtstag die andrologische Sprechstunde aufgesucht haben, ist das Alter nicht exakt bei z. B. 40 Jahren. Da die in der Generationensterbetafel jedoch nur die ferne Lebenserwartung der geraden Altersstufen darstellt und es sich zwischen den Altersstufen nicht um eine lineare Entwicklung der Lebenserwartung handelt, wird den Fällen die ferne Lebenserwartung des jeweils abgeschlossene Lebensjahres zugeordnet.

3.8.5.3 Modellspezifikation

Wie bereits vorgestellt wurden verschiedene Verfahren zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Mortalität und Fertilität verwendet, nämlich nicht-parametrische, semiparametrische und parametrische Modelle. Innerhalb dieser Verfahren ist eine Vielzahl von Alternativen der Modellspezifikation möglich, die zu einer nicht mehr überschaubaren Fülle von Tabellen führen würde. Zur Untersuchung und Beantwortung der forschungsleitenden Fragen wurden daher die plausibelsten Modelle ausgewählt.

3.8.6 Verwendete Software

Für die nicht parametrischen sowie die semi-parametrischen Verfahren wurde die 18. Version des Programms SPSS (Statistical Package for the Social Science) verwendet. Für die parametrischen Modelle wurde auf die 10. Version (Special Edition SE) des Programms STATA zurückgegriffen.

3.8.7 Irrtumswahrscheinlichkeit (p)

Für die vorliegende Arbeit gilt ein Wert bei p $\leq$0,05 als signifikant. Werte $\leq$0,1 finden als Trend Berücksichtigung.

Zur besseren Übersicht werden die Werte in den Tabellen folgendermaßen gekennzeichnet:

(*) Trend bei p$\leq$0,1

* signifikant bei p$\leq$0,05

** signifikant bei p$\leq$0,01

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des Datensatzes

4.1.1 Fälle

Im Folgenden sollen verschiedene Parameter der hier verwendeten Stichprobe beschrieben werden. Hierzu gehören Angaben zu den Fällen wie Geburts- und ggf. Sterbejahr, sowie zu den einzelnen hier zu Berechnungen hinzugezogenen medizinischen Parametern. Auch die Gründe für das Aufsuchen der Kinderwunschsprechstunde sollen hier betrachtet werden.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die Fälle, deren Vitalstatus am 31. 12. 2006 bekannt ist. Dies ist für 1 202 Fälle gegeben (Tab. 6, S. 64).

Der älteste Fall, im Sinne des am weitesten in der Vergangenheit liegenden Geburtsdatums, wurde 1892 geboren. Der jüngste Fall wurde 1941 geboren. 30 % der Fälle (360 Fälle) waren bis zum 31. 12. 2006 verstorben. Im Mittel hatten die Verstorbenen eine Lebensdauer von 67,2 Jahren, wobei der Älteste knapp 94 Jahre alt geworden ist, während der Jüngste bereits im Alter von 38 Jahren verstorben ist. Von den 360 verstorbenen Fällen, die in die Analysen eingeschlossen wurden, liegen 330 Leichenschauscheine mit den jeweiligen Todesursachen vor. Die häufigsten Todesursachen in der Studienpopulation sind Krebs und Krankheiten des Kreislaufsystems. In der Tabelle 7 (S. 65) sind die Todesursachenkategorien (vorgestellt in Abschnitt 3.7) mit den jeweiligen Fallzahlen dargestellt.

Für die nachstehenden Angaben ist in den Tabellen jeweils die Zahl der Fälle aufgeführt, für die diese Informationen zur Verfügung stehen, da auf den Spermiogrammen nicht immer alle Angaben verzeichnet waren.

Tabelle 6: Vitalstatusinformationen zu Fällen

n	**1 202 (100 %)**
Geburtsjahr	1892–1941
arithmet. Mittel	1 933,07 (SD 7,1)
1. Quartil	1929
2. Quartil	1935
3. Quartil	1939
Vitalstatus am 31. 12. 2006	
lebend	842 (70,0 %)
verstorben	360 (30,0 %)
Sterbejahr	1952–2006
arithmet. Mittel	1 996,04 (SD 8,6)
1. Quartil	1991
2. Quartil	1998
3. Quartil	2003
Lebensdauer der Verstorbenen in Jahren	38,42–93,99
arithmet. Mittel	67,15 (SD 10,4)
1. Quartil	60,87
2. Quartil	67,52
3. Quartil	74,03

Zum Untersuchungszeitpunkt waren die Fälle im Schnitt etwas über 34 Jahre alt. Der Altersabstand zwischen dem bei der Untersuchung ältesten (67,11 Jahre) und dem jüngsten ehemaligen Patienten (18,91 Jahre) ist sehr groß (Abb. 1). Der überwiegende Anteil der Fälle suchte die andrologische Sprechstunde in der 60er und 70er Jahren auf (Abb. 2). Es gibt verschiedene Gründe, weshalb die in der Stichprobe befindlichen Patienten die andrologische Sprechstunde in Marburg aufgesucht haben. Von 654 Fällen (54,4 %), deren Gründe bekannt sind, gaben mehr als 85 % einen Kinderwunsch als Anlass für die Untersuchung an. Mit weitem Abstand folgen Gründe wie Potenzstörungen (7,3 %), der Nachweis der Zeugungsfähigkeit (1,5 %) und andere (5,6 %) (Tab. 8, S. 66).

Von 1 184 Fällen ist die genaue Spermienkonzentration bekannt. Die Spermienkonzentrationen innerhalb der Studienpopulation reichen von $0{,}2\times10^6$/ml bis 550×10^6/ml mit einem arithmetischen Mittel von $76{,}9\times10^6$/ml und einem Median bei $58{,}0\times10^6$/ml. Bei allen aufgenommenen Fällen ist eine Einordnung in eine Fertilitätsklasse möglich (n=1 202). 81,1 %

Tabelle 7: Todesursachen der Fälle

Todesursache	Hfkt. absolut	Hfkt. prozentual
best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	2	0,61
Neubildungen	106	32,12
sonst. Krankheiten des Blutes u. der Blut bild. Organe	1	0,30
endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankheiten	10	3,03
psychische u. Verhaltensstörungen	5	1,52
Krankheiten des Nervensystems	10	3,03
Krankheiten des Kreislaufsystems	132	40,00
Krankheiten des Atmungssystems	29	8,79
Krankheiten des Verdauungssystems	14	4,24
Krankheiten des Urogenitalsystems	2	0,61
ungenau u. nicht näher bezeichnete Todesursachen	4	1,21
Verletzungen, Vergiftungen u. andere Folgen äußerer Ursachen	15	4,55

n=330

der Fälle gelten gemäß der WHO-Klassifikation mit einer Spermienkonzentration von mindestens 15×10^6/ml als fertil bzw. normozoosperm, 18,9 % als subfertil bzw. Oligoszoosperm (Tab. 9, S. 67; Abb. 3, S. 68 und 4, S. 68). Für 1 104 oligo- und normozoosperme Fälle kann die Morphologie bewertet werden, wobei der Anteil morphologisch normaler Spermien im Mittel 84 % (SD 13,9) ausmacht. Für 970 Fälle kann die Motilität beurteilt werden. Die Gesamtmotilität liegt im Mittel bei 63,57 % (SD 21,28). Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden Normozoosperme als fertil bezeichnet und Oligozoosperme als subfertil.

Für die Analysen wird neben der Spermienkonzentration auch die Spermiengesamtzahl einbezogen. Diese ist für 1 164 Fälle bekannt. Die untere Referenzgrenze für die Spermiengesamtzahl liegt nach WHO-Vorgaben bei 39 Millionen Spermien im Ejakulat (WHO, 2010). In der Stichprobe (n=1 202) können 992 Fälle (85,2 %) mit einer Spermiengesamtzahl von mindestens 39 Millionen als fertil bzw. normozoosperm eingestuft werden. 173 Fälle sind mit einer Spermiengesamtzahl < 39 Millionen als oligozoosperm einzustufen. 20 Fälle, die nach der Spermienkonzentration beurteilt als fertil gelten, sind entsprechend der Richtlinie für die Spermiengesamtzahl subfertil. Diese Unterschiede sind auf ein geringes Ejakulatvolumen zurückzuführen. Umgekehrt sind 61 Fälle, deren Spermienkonzentration unter 15×10^6/ml

Tabelle 8: Untersuchungsdaten

n	**1 202 (100 %)**
Untersuchungsjahr (n=1 201)	1949–1994
arithmet. Mittel	1 967,72 (SD 7,6)
1. Quartil	1963
2. Quartil	1967
3. Quartil	1972
Alter bei Untersuchung (n=1 200)	18,91–67,11
arithmet. Mittel	34,4 (SD 6,95)
1. Quartil	29,64
2. Quartil	32,95
3. Quartil	37,7
Grund der Untersuchung (n=654)	
Kinderwunsch	560 (85,6 %)
Libido-, Potenz, Erektions- od. Ejakulationsstörungen	48 (7,3 %)
Nachweis Zeugungsfähigkeit	10 (1,5 %)
andere	36 (5,6 %)
sexuelle Abstinenz in Tagen (n=1 034)	0–91
arithmet. Mittel	6,7 (SD 6,4)
1. Quartil	5
2. Quartil	5
3. Quartil	7
Uhrzeit der Ejakulation (n=1 089)	00:00–22:30
arithmet. Mittel	09:59
1. Quartil	09:20
2. Quartil	10:00
3. Quartil	10:45

liegt, ihrer Spermiengesamtzahl nach als fertil einzuordnen. Hieraus wird ersichtlich, welch entscheidende Rolle der Ejakulatmenge zukommt.

Für 896 ehemalige Patienten kann die Variable „Gesamtfertilität“ gebildet werden, da für diese Fälle die vier benötigten Parameter (Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Morphologie, Motilität) bekannt sind.

Um für die Ejakulatuntersuchung eine für den Patienten höchstmögliche Spermienkonzentration zu erzielen wird eine sexuelle Karenzzeit von zwei bis sieben Tagen empfohlen (WHO,

Tabelle 9: Fertilitätsstatus, Spermienkonzentration und Spermiengesamtzahl

Fertilitätsstatus (Spermienkonzentration) Klassifikation WHO (n=1 202)	
normozoosperm	975 (81,1 %)
oligozoosperm	227 (18,9 %)
Spermienkonzentration in $\times 10^6$/ml (n=1 184)	
gesamt	
arithmet. Mittel	76,89 (SD 73,40)
1. Quartil	21
2. Quartil	58
3. Quartil	108
normozoosperme Fälle	
arithmet. Mittel	92,69 (SD 72,3)
1. Quartil	41
2. Quartil	75
3. Quartil	121
oligozoosperme Fälle	
arithmet. Mittel	6,50 (SD 4,2)
1. Quartil	2,35
2. Quartil	6,5
3. Quartil	10
Fertilitätsstatus (Spermiengesamtzahl) Klassifikation WHO (n=1 164)	
normozoosperm	992 (85,2 %)
oligozoosperm	173 (14,8 %)
Spermiengesamtzahl in Millionen	
gesamt	
arithmet. Mittel	344,94 (SD 370,1)
1. Quartil	80,63
2. Quartil	240,0
3. Quartil	496,5
normozoosperme Fälle	
arithmet. Mittel	401,74 (SD 372,6)
1. Quartil	140,25
2. Quartil	299,5
3. Quartil	540
oligozoosperme Fälle	
arithmet. Mittel	17,36 (SD 11,3)
1. Quartil	6
2. Quartil	17,25
3. Quartil	27,88

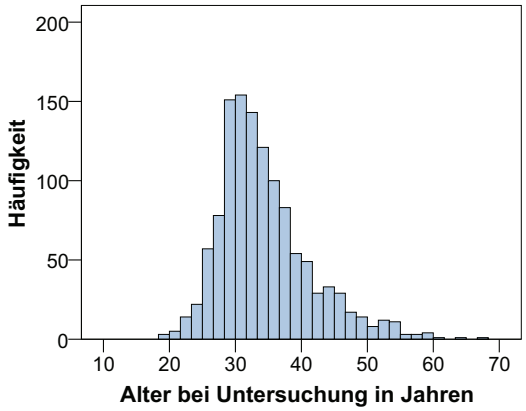


Abbildung 1: Alter der Fälle beim Untersuchungszeitpunkt

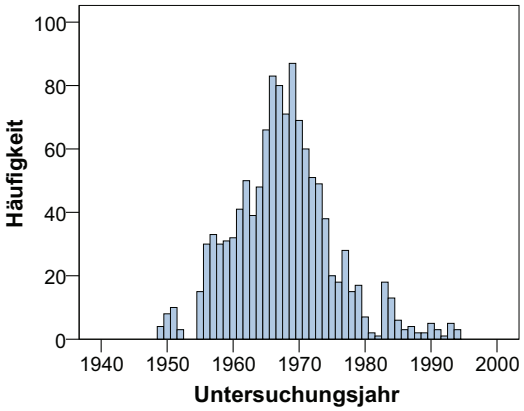


Abbildung 2: Jahr der Untersuchung

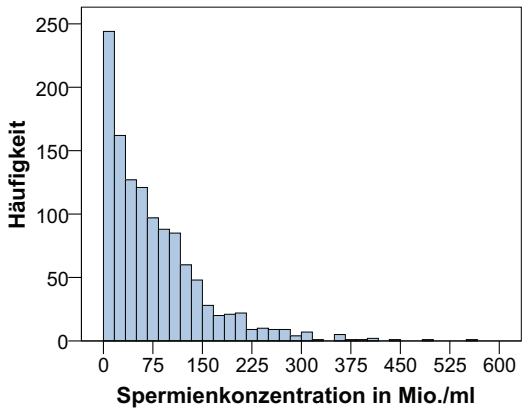


Abbildung 3: Spermienkonzentration

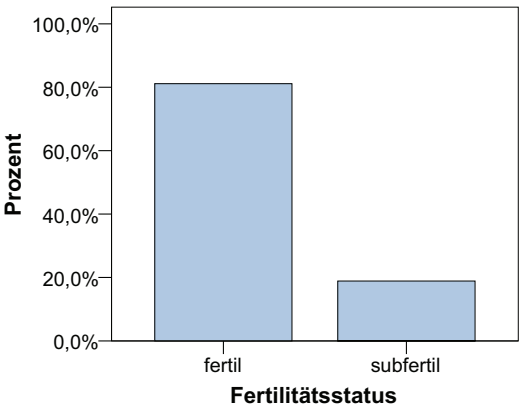


Abbildung 4: Fertilitätsstatus

2010). Bei 1 034 ehemaligen Patienten wurden Angaben zur Dauer der sexuellen Abstinenz gemacht, wobei eine mittlere Karenzzeit von 6,7 Tagen eingehalten wurde. 72,8 % der Fälle haben sich an die empfohlene Dauer von zwei bis sieben Tagen gehalten, etwa 24 % haben eine Karenz von sieben Tagen z. T. deutlich überschritten. Bemerkenswert sind einige wenige Fälle, deren Karenzzeit mit mehr als 30 bis hin zu 91 Tagen vermerkt wurde. Hierbei ist jedoch zu erwähnen, dass z. T. nicht eine genaue Anzahl von Tagen, sondern ungefähre Zeiträume von z. B. drei Monaten gemacht wurden. Da die Spermienkonzentration im Laufe des Tages schwanken kann, wird in den Befundblättern der Zeitpunkt der Ejakulation festgehalten. Von 1 089 Fällen ist die Uhrzeit der Ejakulation bekannt. 75 % der Fälle gaben ihr Sperma zwischen 9:00 und 11:00 Uhr ab, weitere 18,5 % zwischen 11:00 und 13:00 Uhr.

4.1.2 Kontrollpersonen

Hier erfolgt eine kurze Beschreibung der Merkmale der Kontrollpersonen.

Die älteste Person der Kontrollgruppe ist Ende Dezember 1904 geboren, die jüngste Ende Dezember 1937. Die verstorbenen Kontrollen haben im Mittel ein Alter von 68,8 Jahren erreicht, wobei die am frühsten verstorbene Kontrolle im Jahr 1962 starb. Die kürzeste Lebensdauer einer Kontrollperson beträgt 43 Jahre, die längste knapp 93 Jahre. Von den 230 verstorbenen Kontrollpersonen konnten 200 Leichenschauscheine zusammengetragen werden. Die Häufigkeiten der darauf vermerkten Todesursachen sind in Tabelle 10 (S. 69) dargestellt.

Tabelle 10: Todesursachen der Kontrollen

Todesursache	**Hfkt. absolut**	**Hfkt. prozentual**
best. infektiöse u. parasitäre Krankheiten	3	1,5
Neubildungen	70	35,0
endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	8	4,0
psychische u. Verhaltensstörungen	2	1,0
Krankheiten des Nervensystems	5	2,5
Krankheiten des Kreislaufsystems	75	37,5
Krankheiten des Atmungssystems	14	7,0
Krankheiten des Verdauungssystems	8	4,0
Krankheiten des Urogenitalsystems	1	0,5
ungenau und nicht näher bezeichnete Todesursachen	3	1,5
Verletzungen, Vergiftungen, andere Folgen äußerer Ursachen	11	5,5

n=200

4.1.3 Fälle mit zugeordneten Kontrollen

Insgesamt wurden 569 Fall-Kontroll-Paare gebildet. Hier sollen nun die Fälle näher beschrieben werden, die einem Fall-Kontroll-Paar angehören. Wie bereits in Abschnitt 3.6 beschrieben, wurden nur normo- und oligozoosperme Fälle, die vor dem 01. 01. 1938 geboren wurden, mit den Kontrollen gematcht. Unter den Fällen dieser neu gebildeten Paare sind 81 % normozoosperm (also fertil) (n=463) und 18,6 % oligozoosperm (also subfertil)

Tabelle 11: Todesursachen der Fälle, denen Kontrollpersonen zugeordnet sind

Todesursache	Hfkt. absolut	Hfkt. prozent.
Neubildungen	64	31,8
endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankh.	6	3,0
psychische u. Verhaltensstörungen	4	2,0
Krankheiten des Nervensystems	6	3,0
Krankheiten des Kreislaufsystems	80	39,8
Krankheiten des Atmungssystems	20	10,0
Krankheiten des Verdauungssystems	10	5,0
Krankheiten des Urogenitalsystems	1	0,5
ungenau u. nicht näher bezeichnete Todesurs.	1	0,5
Verletzungen, Vergiftungen u. andere Folgen äußerer Urs.	9	4,5

n=201

(n=106). 220 dieser Fälle waren am 31. 12. 2006 verstorben und 201 Leichenschauscheine stehen zur Verfügung. Aus den 201 zusammengetragenen Leichenschauscheinen zeigen sich Häufigkeiten für die Todesursachen wie in Tabelle 11, S. 70):

4.2 Zusammenhänge verschiedener Parameter miteinander

4.2.1 Zusammenhänge der Spermienkonzentration/des Fertilitätsstatus mit anderen Faktoren

Mittels nicht parametrischer Korrelationstests (Kendall's τ-b) soll untersucht werden, ob und in wie weit die Spermienkonzentration mit anderen Faktoren korreliert. Von Interesse sind hierbei saisonale Variablen wie Geburtsmonat, Geburtsjahr, Untersuchungsmonat und Untersuchungsjahr. Des Weiteren werden das Alter zum Untersuchungszeitpunkt, die Ejakulatmenge sowie die Dauer der sexuellen Abstinenz einbezogen (Tab. 12, S. 71).

Der Geburtsmonat korreliert nicht mit der Spermienkonzentration. Auch für das Geburtsjahr, den Untersuchungsmonat, das Untersuchungsjahr und das Alter zum Untersuchungszeitpunkt können keine Korrelationen mit der Spermienkonzentration ermittelt werden.

Tabelle 12: Korrelationen der Spermienkonzentration mit anderen Faktoren

	τ-b	p
Geburtsmonat	-0,031	0,130
Geburtsjahr	-0,032	0,105
Untersuchungsmonat	-0,025	0,220
Untersuchungsjahr	0,026	0,189
Alter bei Untersuchung	0,027	0,166
sex. Abstinenz	0,075	0,001
Ejakulatmenge	0,010	0,613

Zwischen der Ejakulatmenge und der Spermienkonzentration scheint kein Zusammenhang zu bestehen. Der Korrelationskoeffizient der nichtparametrischen Korrelation weist auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Spermienkonzentration und der Dauer der sexuellen Abstinenz hin (τ=0,075; p=0,001). Wird die Verteilung der Dauer der sexuellen Abstinenz in Tagen mittels des Mann-Whitney-Tests bei den Fertilen und Subfertilen untersucht, lässt sich kein Unterschied feststellen (Z=-1,261; p=0,207).

4.2.2 Zusammenhänge der Spermiengesamtzahl mit anderen Faktoren

Es werden nun Korrelationen (Kendall's τ-b) für die Spermiengesamtzahl mit den gleichen Faktoren berechnet, die auch schon für Korrelationsberechnungen mit der Spermienkonzentration hinzugezogen wurden, nämlich Geburtsmonat, Geburtsjahr, Untersuchungsmonat, Untersuchungsjahr, sowie Ejakulatmenge und Dauer der sexuellen Abstinenz (Tab. 13, S. 71).

Tabelle 13: Korrelationen der Spermiengesamtzahl mit anderen Faktoren

	τ-b	p
Geburtsmonat	-0,044	0,032
Geburtsjahr	-0,029	0,143
Untersuchungsmonat	-0,018	0,376
Untersuchungsjahr	0,011	0,595
Alter bei Untersuchung	0,000	0,987
sex. Abstinenz	0,114	0,000
Ejakulatmenge	0,261	0,000

Der Geburtsmonat korreliert mit der Spermiengesamtzahl (τ=-0,044; p=0,032). Für die Spermiengesamtzahl und das Geburtsjahr kann keine Korrelation ermittelt werden. Mit dem Untersuchungsmonat, Untersuchungsjahr und Alter zum Untersuchungszeitpunkt zeigen sich ebenfalls keine Zusammenhänge. Als signifikant erweist sich die Korrelation zwischen der Ejakulatmenge und der Spermiengesamtzahl (τ=0,261; p<0,001), was jedoch darauf zurückzuführen ist, dass die Ejakulatmenge Bestandteil der Berechnung der Spermiengesamtzahl ist. Auch die für Dauer der sexuellen Abstinenz lässt sich eine Korrelation mit der Spermiengesamtzahl feststellen (τ=0,114; p=0,001).

4.3 Selektivität

4.3.1 Wohnort

Da die in der vorliegenden Untersuchung betrachteten Fälle in unterschiedlichen Wohnorten gemeldet waren, soll zunächst sichergestellt werden, dass sich Fälle, die in der Stadt Marburg gemeldet waren und Fälle, die außerhalb der Stadt Marburg lebten, nicht systematisch hinsichtlich wesentlicher Spermienparameter unterscheiden. Im Folgenden wird daher überprüft, ob eine Selektivität in Bezug auf Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Geburtsjahr, Untersuchungsjahr, Alter bei Untersuchung und Ejakulationszeitpunkt festzustellen ist. Hierfür werden die Fälle in „Marburger“ (wohnhaft in der Stadt Marburg) und „Nichtmarburger“ (wohnhaft außerhalb der Stadt Marburg) unterteilt. Verwendet werden die Angaben des zuletzt bekannten Wohnortes. Von allen Fällen mit bekanntem Vitalstatus waren 177 in der Stadt Marburg gemeldet und 1 025 außerhalb.

Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests zeigen keine Unterschiede in den untersuchten Parametern zwischen Marburgern und Nichtmarburgern (Tab. 14, S. 73).

Unter Anwendung des χ^2-Tests werden mögliche Unterschiede im Hinblick auf den Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) zwischen den Wohnort-Gruppen analysiert. Auch hier werden keine Unterschiede zwischen den Fällen in Marburg und außerhalb Marburgs ermittelt (Pearson χ^2=0,008; p=0,929; Tab. 15, S. 73).

Tabelle 14: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich metrischer Parameter der Fälle mit Wohnort in Marburg und außerhalb Marburgs

	Mann-Whitney-U	Wilcoxon-W	Z	p
Spermienkonzentration	86 725,0	597 280,0	-0,275	0,783
Spermiengesamtzahl	83 452,5	97 817,5	-0,155	0,877
Geburtsjahr	89 950,0	105 703,0	-0,179	0,858
Untersuchungsjahr	89 407,5	105 160,5	-0,286	0,775
Alter bei Untersuchung	88 204,0	611 980,0	-0,548	0,584
Zeitpunkt der Ejakulation	68 189,5	508 580,5	-0,734	0,463

Tabelle 15: Kreuztabelle zum Vergleich des Fertilitätsstatus (fertil/subfertil) nach Spermienkonzentration der Fälle mit Wohnort innerhalb und außerhalb Marburgs

		fertil	subfertil
Marburg	Anzahl	144,00	33,00
	Erwartete Anzahl	143,57	33,43
	Standardisierte Resid.	0,04	-0,07
Nicht Marburg	Anzahl	831,00	194,00
	Erwartete Anzahl	831,43	193,57
	Standardisierte Resid.	-0,01	0,03

4.3.2 Auffindbarkeit

Da die nachfolgenden Analysen von Fertilität und Mortalität nur mit Fällen durchgeführt werden konnten, deren Vitalstatus bekannt ist, wird an dieser Stelle zunächst überprüft, ob sich Fälle mit bekanntem Vitalstatus und Fälle mit unbekanntem Vitalstatus in Bezug auf bedeutende Spermienparameter unterscheiden. Der Vergleich der beiden Gruppen wird mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Betrachtet werden die Variablen Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Geburtsjahr, Untersuchungsjahr, Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Zeitpunkt der Ejakulation. Azoosperme Fälle werden hierbei nicht berücksichtigt.

Aus den Ergebnissen ist ersichtlich, dass sich die Verteilungen der untersuchten Variablen zwischen den gefundenen und den nicht gefundenen Fällen mit Ausnahme des Ejakulationszeitpunktes nicht unterscheiden (Tab. 16, S. 74).

Tabelle 16: Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich metrischer Parameter der Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus

	Mann-Whitney-U	**Wilcoxon-W**	**Z**	**p**
Spermienkonzentration	426 568,5	691 196,5	-0,326	0,745
Spermiengesamtzahl	408 601,5	664 571,5	-0,690	0,490
Geburtsjahr	428 241,0	693 597,0	-0,784	0,433
Untersuchungsjahr	435 338,5	698 513,5	-0,002	0,998
Alter bei Untersuchung	408 076,5	1 128 676,5	-1,034	0,301
Zeitpunkt der Ejakulation	307 853,5	901 358,5	-3,551	0,000

Betrachtet man die Unterschiede im Ejakulationszeitpunkt der Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus genauer, so differieren die Ejakulationszeitpunkte im Mittel nur um fünfzehn Minuten (Tab. 17, S. 74). Für etwa 82 % der Fälle wurde ein Zeitpunkt der Ejakulation zwischen 8 und 11 Uhr morgens angegeben.

Tabelle 17: Uhrzeit der Ejakulation

Vitalstatus		**bekannt**	**unbekannt**
N	Gültig	1 089	630
	Fehlend	113	98
Mittelwert		09:59	10:13
Median		10:00	10:15
SD		01:19	01:18
Minimum		00:00	00:30
Maximum		22:30	18:00

Mittels des χ^2-Tests wird überprüft, ob sich die Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus hinsichtlich des Fertilitätsstatus unterscheiden (Tab. 18, S. 75). Es können keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden (Pearson χ^2=0,168; p=0,682).

Tabelle 18: Kreuztabelle zum Vergleich des Fertilitätsstatus der Fälle mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus

Vitalstatus		fertil	subfertil
bekannt	Anzahl	975,00	227,00
	Erwartete Anzahl	971,56	230,44
	Standardisierte Resid.	0,11	-0,23
unbekannt	Anzahl	585,00	143,00
	Erwartete Anzahl	588,44	139,56
	Standardisierte Resid.	-0,14	0,29

4.4 Fertilitätsstatus und Gesamtfertilität: Überlebenszeit und Todesursachen

4.4.1 Überlebenszeitanalyse

Der Vergleich der Überlebenszeiten der Fälle nach Fertilitätsstatus wird mittels nicht-parametrischer, semi-parametrischer und parametrischer Verfahren durchgeführt. Zu den nicht-parametrischen Analysen gehört zum einen der Kaplan-Meier-Schätzer, der die Überlebensfunktionen der Fälle ermittelt und die Überlebenskurven der Subgruppen grafisch darstellt. Aus ihnen kann auch der Anteil, der zu einem bestimmten Lebensalter bereits verstorbenen Fälle abgelesen werden. Zum anderen werden die Funktionen unter Verwendung des Log-Rank-Tests, des Breslow-Tests und des Tarone-Ware-Tests auf statistische Unterschiede überprüft. Die Cox-Regression stellt ein semi-parametrisches Verfahren zur Untersuchung des Einflusses der Fertilität auf die Überlebenszeit dar. In diesem Verfahren kann der Einfluss mehrerer Kovariaten auf die Überlebenszeit betrachtet werden. Als parametrische Regressionsverfahren kommen das Gompertz-Makeham-Modell und AFT-Modelle zur Anwendung. Ebenso wie bei dem Regressionsmodell nach Cox werden neben dem Fertilitätsstatus bzw. der Gesamtfertilität Variablen hinzugezogen, die die Lebensdauer beeinflussen und damit die Beziehung zwischen Fertilität und Lebensdauer konfundieren könnten. Es werden daher das Alter zum Untersuchungszeitpunkt und die Lebenserwartung bei Geburt als Kovariaten in die Modelle aufgenommen. Es handelt sich mit Ausnahme der Gesamtfertilität, hierbei um nicht normalverteilte Daten, wobei eine Normalverteilung auch durch eine Transformation (natürliches Logarithmieren, Logarithmirung zur Basis 10) nicht erreicht werden kann. Auf-

grund des hohen Aussagegehalts des Verfahrens, muss hier die Verteilungsannahme verletzt werden.

Die Ergebnisse der Verfahren der Überlebenszeitanalysen werden folgendermaßen dargestellt. Für den Vergleich der Fertilitätsgruppen nach Spermienkonzentration und Gesamtfertilität werden jeweils zunächst die Ergebnisse der nicht-parametrischen Verfahren, anschließend die der semi- und schließlich die der parametrischen Verfahren beschrieben.

4.4.1.1 Fertile und Subfertile

4.4.1.1.1 Nicht-parametrische Verfahren

Bei Betrachtung der gesamten Stichprobe – also aller Fälle mit bekanntem Vitalstatus – zeigt sich, dass die Überlebenskurven der fertilen und der subfertilen Fälle nahe nebeneinander verlaufen (Abb. 5, S. 76). Der statistische Vergleich der Kurvenverläufe ergibt keine Unterschiede in den Überlebenszeiten (Tab. 19, S. 77).

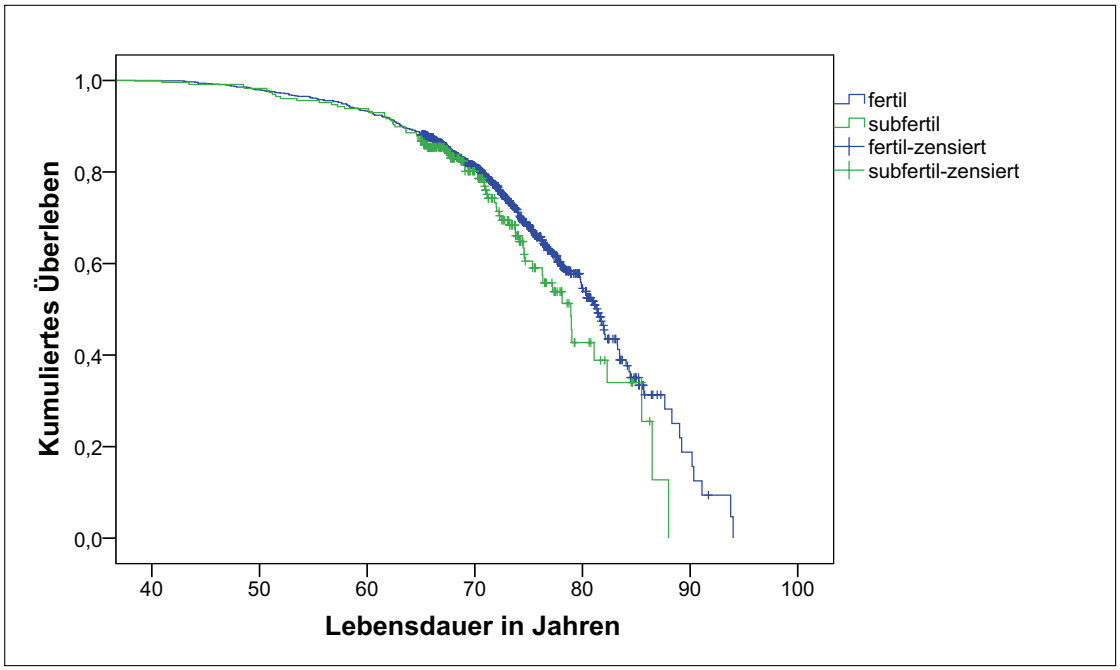


Abbildung 5: Überlebenskurven für Fertile und Subfertile

Tabelle 19: Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen[1]

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	2,255	1	0,133
Breslow	0,724	1	0,395
Tarone-Ware	1,186	1	0,276

[1] Fertile: n=975, Subfertile: n=227; Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842

Wird die Stichprobe nach dem Median des Geburtsdatums (06. 10. 1935) getrennt, so trennen sich die Kurvenverläufe der fertilen und der subfertilen Fälle in der frühen Kohorte bereits ab einem Alter von etwa 53 Jahren, wobei die Kurve der Fertilen deutlich über der Kruve der Subfertilen verläuft. Bei ungefähr 85 Jahren nähern sich die Kurven einander etwas an, driften anschließend aber sofort wieder auseinander (Abb. 6, S. 77). Der statistische Vergleich bestätigt einen Unterschied zwischen den Überlebensfunktionen hinsichtlich einer geringeren Mortalität der fertilen Fälle (Breslow: χ^2=4,631; p=0,031; Tab. 20, S. 78).

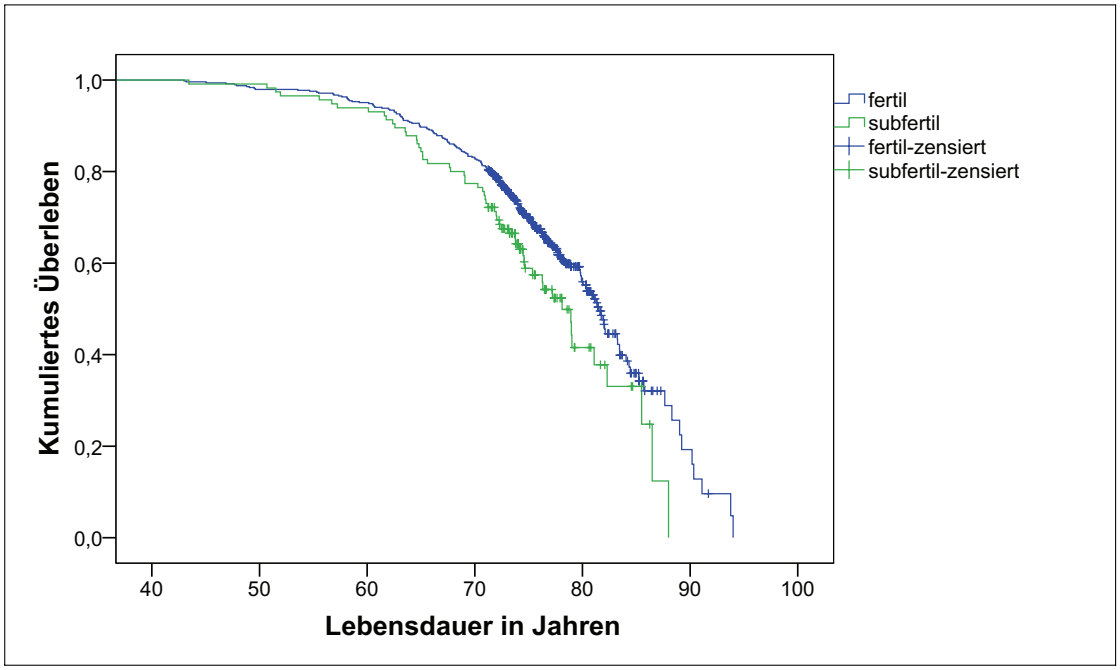


Abbildung 6: Überlebenskurven für Fertile und Subfertile, frühe Kohorte

Für die späte Kohorte ist keine Differenz zwischen den Überlebenszeiten der Fertilitätsgruppen ersichtlich. Die Überlebenskurven sind, aufgrund der hohen Zahl zensierter Fälle

Tabelle 20: Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen, frühe Kohorte

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	5,493	1	0,019
Breslow	4,631	1	0,031
Tarone-Ware	4,966	1	0,026

Fertile: n=486, Subfertile: n=115; Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345

und dem für späte Geburtsjahre frühen Beobachtungsende (die ältesten Fälle der späten Kohorte waren zum Beobachtungsende höchstens 76 Jahre alt, die jüngsten Fälle 65 Jahre) kurz. Die Überlebensfunktionen erreichen die x-Achse bei Weitem nicht (Abb. 7, S. 78). Der statistische Vergleich der Kurvenverläufe bestätigt diese Beobachtungen, d. h. es kann kein Unterschied zwischen den Überlebenszeiten der fertilen und subfertilen Fälle festgestellt werden (Tab. 21, S. 79).

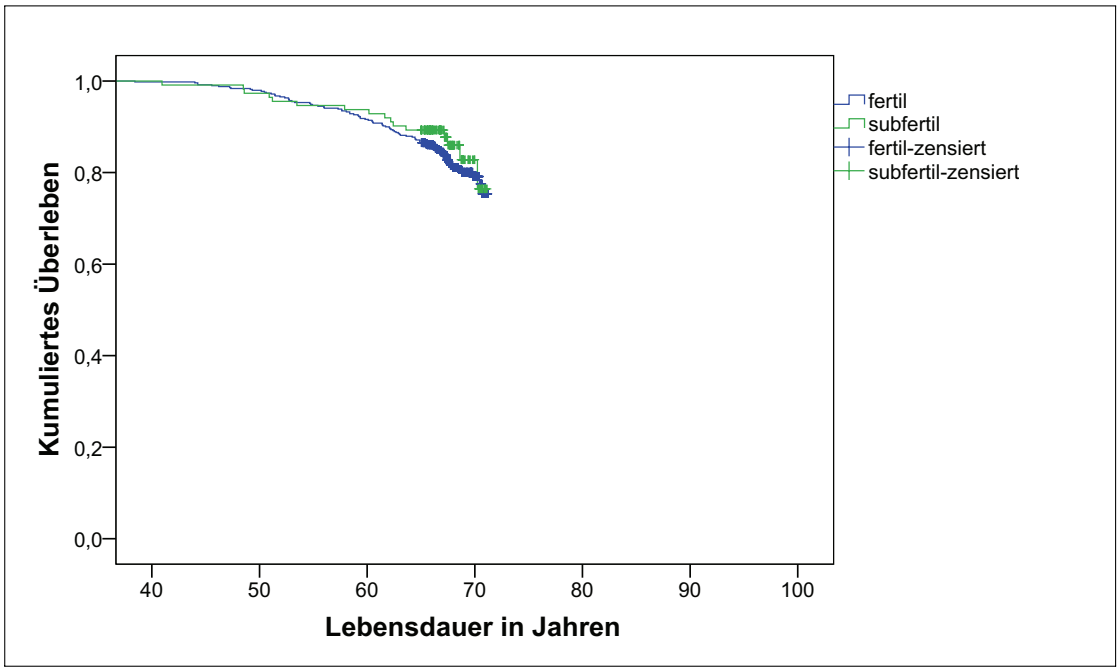


Abbildung 7: Überlebenskurven für Fertile und Subfertile, späte Kohorte

Tabelle 21: Vergleich der Überlebensfunktionen von Fertilen und Subfertilen, späte Kohorte

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	0,645	1	0,422
Breslow	0,855	1	0,355
Tarone-Ware	0,813	1	0,367

Fertile: n=489, Subfertile: n=112; Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497

4.4.1.1.2 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Parameter auf das Sterberisiko der fertilen und subfertilen Fälle (bezogen auf die Spermienkonzentration) werden folgende Variablen als Kovariaten in das Cox-Modell eingesetzt: Fertilitätsstatus, Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Lebenserwartung bei Geburt. Die Fertilen sind die Referenzgruppe.

Im Modell zur Betrachtung aller Fälle zeigt sich ein Trend hinsichtlich eines Unterschiedes in der Mortalität zwischen Fertilen und Subfertilen. Da jedoch die eins im Konfidenzintervall des Hazard Ratios eingeschlossen ist, lässt dieses Ergebnis wenig Raum für Interpretationen. (Tab. 22, S. 79).

Tabelle 22: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,217	0,132	2,721	1	0,099	1,243	0,960	1,609
Lebenserw. bei Geburt	0,001	0,016	0,002	1	0,965	1,001	0,969	1,033
Alter bei Untersuch.	0,000	0,008	0,002	1	0,960	1,000	0,985	1,017

Fertile: n=975, Subfertile: n=225; Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840

Bei der frühen Kohorte ergibt sich ein statistisch bedeutsamer Unterschied zwischen den Fertilitätsgruppen. Die Subfertilen haben gegenüber den Fertilen ein um den Faktor 1,46 erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR=1,46; 95 %-CI 1,08–1,96; p=0,013; Tab. 23, S. 80).

Für die späte Kohorte lässt sich kein Unterschied im Mortalitätsrisiko zwischen den Fertilitätsgruppen feststellen. Auch bei Betrachtung der übrigen Variablen kann diesen kein Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden (Tab. 24, S. 80).

Tabelle 23: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,375	0,151	6,135	1	0,013	1,455*	1,081	1,958
Lebenserw. bei Geburt	-0,011	0,020	0,284	1	0,594	0,989	0,952	1,029
Alter bei Untersuch.	0,001	0,010	0,006	1	0,940	1,001	0,982	1,020

Fertile: n=486, Subfertile: n=114; Unzensierte: n=256, Zensierte: n=344

Tabelle 24: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	-0,212	0,272	0,603	1	0,437	0,809	0,475	1,380
Lebenserw. bei Geburt	0,036	0,205	0,031	1	0,860	1,037	0,694	1,550
Alter bei Untersuch.	-0,004	0,016	0,061	1	0,806	0,996	0,964	1,029

Fertile: n=489, Subfertile: n=111; Unzensierte: n=104, Zensierte: n=496

Zur Überprüfung möglicher Kohortenunterschiede hinsichtlich der Mortalität wird neben den bereits dargestellten Modellen in diesem Regressionsmodell nach Cox die Kohortenzugehörigkeit als Faktor in das Modell aufgenommen – mit der frühen Kohorte als Referenzgruppe. Keine der untersuchten Variablen erweist sich als Prädiktor der Überlebenszeit. Die frühe und späte Kohorte zeigen keine Differenzen hinsichtlich ihrer Sterblichkeit (Tab. 25, S. 80).

Tabelle 25: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, Kohortenzugehörigkeit als Kontrollvariable. frühe Kohorte=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,215	0,132	2,674	1	0,102	1,240	0,958	1,606
frühe/späte Kohorte	0,228	0,167	1,866	1	0,172	1,256	0,906	1,741
Lebenserw. bei Geburt	-0,013	0,019	0,483	1	0,487	0,987	0,951	1,024
Alter bei Untersuch.	-0,001	0,008	0,015	1	0,902	0,999	0,983	1,015

Fertile: n=975, Subfertile: n=225; Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840

4.4.1.1.3 Parametrische Verfahren 1: Gompertz-Makeham-Modell

Bei Untersuchung aller Fälle kann kein Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Mortalität festgestellt werden. Lediglich ein Trend hinsichtlich einer höheren Sterblichkeit der subfertilen Fälle kann ausgemacht werden. Auch dem Alter bei Untersuchung und der Lebenserwartung bei Geburt können keine prädiktiven Eigenschaften nachgewiesen werden (Tab. 26, S. 81).

Tabelle 26: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	HR	SE	z	p	95 % CI für HR	
					untere	obere
fertil/subfertil	1,247	0,164	1,68	0,093	0,964	1,613
Lebenserw. bei Geburt	1,008	0,013	0,6	0,551	0,983	1,033
Alter bei Untersuch.	1,000	0,000	-0,05	0,958	1,000	1,000

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842; LR $\chi^2(3)$=5,64
Log likelihood=-302,030 74; Prob > χ^2=0,130 6

Unter separater Betrachtung der frühen Kohorte modelliert das Gompertz-Makeham-Modell einen Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Mortalität. Subfertile haben demnach ein 1,46-fach höheres Risiko zu versterben als Fertile (HR=1,46; 95 %-CI 1,09–1,97; p=0,012). Die übrigen unabhängigen Variablen weisen keine Prädiktoreigenschaften auf (Tab. 27, S. 81).

Tabelle 27: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	HR	SE	z	p	95 % CI für HR	
					untere	obere
fertil/subfertil	1,463*	0,220	2,52	0,012	1,089	1,965
Lebenserw. bei Geburt	0,999	0,015	-0,07	0,945	0,969	1,030
Alter bei Untersuch.	1,000	0,000	-0,05	0,959	1,000	1,000

Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345; LR $\chi^2(3)$=8,17
Log likelihood=-115,025 49; Prob > χ^2=0,042 7

Bei Betrachtung der Ergebnisse der späten Kohorte zeigt keine der Kovariaten einen Einfluss auf die Überlebenszeit. Die Mortalität der Fertilitätsgruppen unterscheidet sich nicht (Tab. 28, S. 82).

Tabelle 28: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	HR	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für HR**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	0,815	0,222	-0,75	0,454	0,478	1,391
Lebenserw. bei Geburt	1,012	0,193	0,06	0,952	0,696	1,470
Alter bei Untersuch.	0,996	0,016	-0,24	0,809	0,964	0,103

Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497; LR $\chi^2(3)=0{,}97$
Log likelihood=-184,306 43; Prob > $\chi^2=0{,}808\,3$

4.4.1.1.4 Parametrische Verfahren 2: Accelerated Failure Time-Modelle

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und Mortalität bzw. Lebenszeit werden folgende AFT-Modelle verwendet: Exponential-Modell, Weibull-Modell, Log-normal-Modell und Log-logistic-Modell. Diese Modelle wurden jeweils für die Untersuchung der gesamten Studienpopulation sowie für die separate Betrachtung der frühen und der späten Kohorte gebildet.

Werden alle Fälle betrachtet, so kann in keinem Modell ein Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Lebenszeit ermittelt werden. Auch für die übrigen Kovariaten können keine Zusammenhänge mit der Lebenszeit ermittelt werden, mit Ausnahme des Exponential-Modells, in dem sich die Lebenserwartung bei Geburt als erklärende Variable mit höheren Ausfallzeiten bei höherer Lebenserwartung, d. h. verlangsamter Lebenszeit erweist (für die Betrachtung aller Fälle siehe, Tab. 29, S. 83, Tab. 30, S. 83, Tab. 31, S. 83, Tab. 32, S. 84.

Die Modelle zur separaten Untersuchung der frühen Kohorte zeigen eine geringere Ausfallzeit für Subfertile im Vergleich zu Fertilen, d. h. die Lebenszeit der Subfertilen vergeht schneller. Im Exponential-Modell ist – im Gegensatz zu den anderen AFT-Modellen – dieser Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Lebenszeit jedoch nicht signifikant. Die beste Modellanpassung zeigt

Tabelle 29: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,066	0,131	-0,50	0,615	0,324	0,191
Lebenserw. bei Geburt	0,103**	0,012	8,41	0,000	0,079	0,127
Alter bei Untersuch.	0,001	0,008	0,15	0,882	-0,015	0,017
Konstante	-1,198	0,985	-1,220	0,224	-3,129	0,733

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842
Log likelihood=-767,010 75; Prob > χ^2=0,000 0

Tabelle 30: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,026	0,017	-1,56	0,118	-0,590	0,007
Lebenserw. bei Geburt	0,001	0,002	0,75	0,453	-0,002	0,004
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,06	0,951	0,000	0,000
Konstante	4,365	0,098	44,74	0,000	4,174	4,556

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842
Log likelihood=-299,274 96; Prob > χ^2=0,151 7

Tabelle 31: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,022	0,021	-1,05	0,295	-0,062	0,019
Lebenserw. bei Geburt	0,003	0,002	1,68	0,093	-0,001	0,007
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,06	0,951	0,000	0,000
Konstante	4,201	0,128	32,77	0,000	3,950	4,452

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842
Log likelihood=-319,176 78; Prob > χ^2=0,105 3

Tabelle 32: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,023	0,018	-1,26	0,208	-0,058	0,013
Lebenserw. bei Geburt	0,001	0,002	0,84	0,401	-0,002	0,005
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,05	0,957	0,000	0,000
Konstante	4,307	0,111	38,80	0,000	4,089	4,255

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=842
Log likelihood=-308,080 22; Prob > χ^2=0,213 9

sich für das Weibull-Modell (Log likelihood=-112,93; Prob>χ^2=0,04) (für die Betrachtung der frühen Kohorte, siehe Tab. 33, S. 84, Tab. 34, S. 85, Tab. 35, S. 85, Tab. 36, S. 85).

Tabelle 33: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,173	0,151	-1,15	0,252	-0,468	0,123
Lebenserw. bei Geburt	0,088**	0,013	6,94	0,000	0,063	0,113
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,06	0,949	0,000	0,000
Konstante	-0,248	0,777	-0,320	0,749	-1,772	1,275

Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345
Log likelihood=-466,769 23; Prob > χ^2=0,000 0

In den AFT-Modellen der späten Kohorte werden keine Unterschiede im Vergehen der Lebenszeit in Abhängigkeit vom Fertilitätsstatus deutlich. Auch der Lebenserwartung bei Geburt und dem Alter bei Untersuchung kann kein Einfluss auf die Lebenszeit nachgewiesen werden (für die Betrachtung der späten Kohorte, siehe Tab. 37, S. 86, Tab. 38, S. 86, Tab. 39, S. 86, Tab. 40, S. 87).

Tabelle 34: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,043*	0,018	-2,41	0,016	-0,078	-0,008
Lebenserw. bei Geburt	0,002	0,002	0,95	0,340	-0,002	0,005
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,06	0,953	0,000	0,000
Konstante	4,335	0,109	39,86	0,000	4,122	4,548

Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345
Log likelihood=-112,924 44; Prob > χ^2=0,036 6

Tabelle 35: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,045*	0,023	-2,00	0,046	-0,090	-0,001
Lebenserw. bei Geburt	0,004	0,002	1,87	0,062	0,000	0,009
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,07	0,943	0,000	0,000
Konstante	4,139	0,144	28,81	0,000	3,857	4,420

Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345
Log likelihood=-126,547 81; Prob > χ^2=0,021 7

Tabelle 36: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, frühe Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,044*	0,020	-2,19	0,028	-0,836	-0,005
Lebenserw. bei Geburt	0,001	0,002	0,84	0,279	-0,002	0,006
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,05	0,957	0,000	0,000
Konstante	4,307	0,111	38,80	0,000	4,089	4,255

Unzensierte: n=256, Zensierte: n=345
Log likelihood=-199,084 26; Prob > χ^2=0,044 1

Tabelle 37: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	0,193	0,272	0,71	0,479	-0,341	0,726
Lebenserw. bei Geburt	0,286	0,185	1,55	0,121	-0,076	0,648
Alter bei Untersuch.	0,004	0,016	0,27	0,787	-0,028	0,037
Konstante	-13,753	12,583	-1,09	0,274	-38,414	10,909

Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497
Log likelihood=-297,576 21; Prob > χ^2=0,326 0

Tabelle 38: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	0,029	0,039	0,75	0,456	-0,048	1,068
Lebenserw. bei Geburt	0,004	0,027	0,16	0,875	-0,050	0,058
Alter bei Untersuch.	0,001	0,002	0,25	0,806	-0,004	0,005
Konstante	4,141	1,869	2,22	0,027	0,477	7,805

Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497
Log likelihood=-181,965 14; Prob > χ^2=0,796 1

Tabelle 39: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	0,028	0,044	0,63	0,526	-0,059	0,115
Lebenserw. bei Geburt	0,014	0,033	0,44	0,659	-0,050	0,079
Alter bei Untersuch.	0,001	0,003	0,28	0,778	-0,046	0,006
Konstante	3,471	2,229	1,56	0,119	-0,897	7,839

Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497
Log likelihood=-181,024 59; Prob > χ^2=0,782 8

Tabelle 40: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, späte Kohorte. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	0,031	0,408	0,75	0,453	-0,049	0,111
Lebenserw. bei Geburt	0,007	0,029	0,24	0,809	-0,050	0,064
Alter bei Untersuch.	0,001	0,002	0,21	0,837	-0,004	0,005
Konstante	3,935	1,978	1,99	0,047	0,058	7,811

Unzensierte: n=104, Zensierte: n=497
Log likelihood=-181,875 01; Prob > χ^2=0,790 4

4.4.1.2 Gesamtfertilität

4.4.1.2.1 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression

Im Folgenden wird mit Hilfe der Cox-Regression der Einfluss der Gesamtfertilität auf die Lebensdauer untersucht. Bei der Gesamtfertilität handelt es sich um eine metrische Variable. Entsprechend sind die Werte so zu interpretieren, dass positive Werte auf eine bessere Gesamtfertilität hindeuten. Negative Werte sprechen folglich für schlechtere Fertilitätswerte. Es sollte bei der Interpretation jedoch die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Parameter berücksichtigt werden. Neben der Fertilitätsvariable werden die auch in den bisher analysierten Cox-Regressionen eingeschlossenen Kovariaten ins Modell aufgenommen. Dies sind das Alter zum Untersuchungszeitpunkt und die Lebenserwartung bei Geburt.

In dem Modell der Cox-Regression, in welchem alle Fälle mit bekannter Gesamtfertilität betrachtet werden, zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Gesamtfertilität und Mortalitätsrisiko hinsichtlich eines sinkenden Risikos bei höheren Werten der Gesamtfertilität (HR=0,87; 95 %-CI 0,77–0,98; p=0,026; Tab. 41, S. 88).

Tabelle 41: Cox-Regression. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	-0,137	0,062	4,942	1	0,026	0,872*	0,773	0,984
Lebenserw. bei Geburt	0,019	0,023	0,682	1	0,409	1,019	0,975	1,065
Alter bei Untersuch.	0,000	0,012	0,001	1	0,975	1,000	0,977	1,023

n=894; Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627

4.4.1.2.2 Parametrische Verfahren 1: Gompertz-Makeham-Modell

Das parametrische Gompertz-Makeham-Modell modelliert ebenfalls einen Einfluss der Gesamtfertilität auf die Lebensdauer. Die Ergebnisse der Cox-Regression werden hier bestätigt (HR=0,81; 95 %-CI 0,77–0,98; p=0,025; Tab. 42, S. 88).

Tabelle 42: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	HR	SE	z	p	95 % CI für HR	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,872*	0,053	-2,24	0,025	0,774	0,983
Lebenserw. Bei Geburt	1,027	0,166	1,63	0,104	0,995	1,060
Alter bei Untersuch.	1,000	0,001	-0,01	0,99	0,998	1,002

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=629; LR $\chi^2(3)=9{,}57$
Log likelihood=-231,283 66; Prob > $\chi^2=0{,}022\,5$

4.4.1.2.3 Parametrische Verfahren 2: Accelerated Failure Time-Modelle

Der Gesamtfertilität kann in den AFT-Modellen ein Einfluss auf die Lebenszeit nachgewiesen werden. Bei zunehmenden Werten der Gesamtfertilität verlängern sich die Ausfallzeiten, d. h. es verlangsamt sich das Vergehen der Lebenszeit. Dieser Effekt ist mit Ausnahme des Exponential-AFT-Modells in allen AFT-Modellen nachweisbar (Coef.=0,02; 95 %-CI 0,00–0,03; p=0,025; Tab. 44, S. 89; Coef.=0,03; 95 %-CI 0,01–0,04; p=0,006; Tab. 45, S. 89; Coef.=0,02; 95 %-CI 0,00–0,04; p=0,013; Tab. 46, S. 90).

Tabelle 43: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,098	0,059	1,65	0,098	-0,018	0,214
Lebenserw. bei Geburt	0,111*	0,018	6,07	0,000	0,075	0,147
Alter bei Untersuch.	0,003	0,012	0,03	0,763	-0,019	0,026
Konstante	-1,824	1,488	-1,23	0,200	-4,739	1,092

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=629
Log likelihood=-572,717 42; Prob > χ^2=0,000 0

Tabelle 44: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,017*	0,008	2,24	0,025	0,002	0,032
Lebenserw. bei Geburt	-0,001	0,002	-0,37	0,714	-0,005	0,003
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,04	0,972	0,000	0,000
Konstante	4,484	0,120	37,30	0,000	4,248	4,719

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=629
Log likelihood=-230,054 86; Prob > χ^2=0,060 1

Tabelle 45: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,025*	0,009	2,76	0,006	0,007	0,044
Lebenserw. bei Geburt	0,002	0,003	0,65	0,517	-0,003	0,007
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,07	0,944	0,000	0,000
Konstante	4,312	0,166	26,03	0,000	3,987	4,636

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=629
Log likelihood=-243,833 81; Prob > χ^2=0,017 1

Tabelle 46: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,021*	0,008	2,49	0,013	0,004	0,037
Lebenserw. bei Geburt	0,000	0,002	0,05	0,961	-0,004	0,004
Alter bei Untersuch.	0,000	0,000	0,04	0,968	0,000	0,000
Konstante	4,393	0,142	31,03	0,000	4,116	4,671

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=629
Log likelihood=-235,090 47; Prob > χ^2=0,037 5

4.4.1.3 Überleben ab Untersuchung

Die Ergebnisse der statistischen Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Fertilität und der Überlebenszeit ab Untersuchungszeitpunkt werden im Anhang aufgeführt (siehe Anhang A).

Die Analysen zur Untersuchung des Einflusses der Fertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung wurden analog zu den der gesamten Lebensspanne durchgeführt. Auch hier werden das proportionale Hazard-Modell nach Cox, das Gompertz-Makeham-Modell und AFT-Modelle zur Berechnung herangezogen. Es werden jeweils alle Fälle betrachtet. Auf die separate Untersuchung der frühen und späten Kohorte wird verzichtet. In den Modellen wird der Einfluss des Fertilitätsstatus bzw. der Gesamtfertilität auf die Lebenszeit jeweils unter Einbeziehung der fernen Lebenserwartung und des Alters zum Untersuchungszeitpunkt untersucht. Es werden die tatsächliche Lebensdauer (ab Untersuchung) der verstorbenen sowie die geschätzte Überlebensdauer der zensierten Fälle modelliert.

Im Regressionsmodell nach Cox konnten keine Unterschiede in den Sterberisiken von fertilen und subfertilen Fällen ermittelt werden. Auch die ferne Lebenserwartung und das Alter bei Untersuchung stellen keine Prädiktorvariablen dar (Tab. 72). Im Cox-Modell zur Untersuchung des Einflusses der Gesamtfertilität kann hingegen ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei zunehmender Gesamtfertilität nimmt das Sterbrisiko ab (Tab. 73, S. 155).

Die Gompertz-Makeham-Modelle zeigen ein vergleichbares Bild: Ein Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit kann nicht festgestellt werden. Dafür findet sich in diesem Modell ein Zusammenhang des Alters bei Untersuchung hinsichtlich eines steigenden Sterberisikos bei zunehmendem Alter. Für die Gesamtfertilität kann wiederum ein Einfluss auf das Mortalitätsrisiko nachgewiesen werden. Analog zu den Ergebnissen der Regression nach Cox sinkt das Risiko zu versterben bei steigender Gesamtfertilität (Tab. 75, S. 156).

Schließlich werden die AFT-Modelle, die auch schon bei den Analysen zur gesamten Lebensspanne herangezogen wurden, angewendet. Das Exponential-Modell, das Weibull-Modell, das Log-normal-Modell und das Log-logistic-Modell werden jeweils für den Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung sowie für den Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung gerechnet.

In keinem der AFT-Modelle kann ein Unterschied in den Lebenszeiten von fertilen und subfertilen Fällen festgestellt werden. Im Exponential-Modell wird jedoch ein Zusammenhang der fernen Lebenserwartung mit der Lebenszeit sowie ein Einfluss des Alters bei Untersuchung festgestellt werden (Tab. 76, S. 156). Ersteres zeigt sich auch im Log-normal-Modell (Tab. 80, S. 158). Der Einfluss der Gesamtfertilität kann übereinstimmend in allen vier AFT-Modellen nachgewiesen werden mit einer verlangsamten Lebenszeit bei steigender Gesamtfertilität. Im Exponential-Modell werden zudem Zusammenhänge der fernen Lebenserwartung und des Alters bei Untersuchung mit der Lebenszeit festgestellt.

4.4.2 Todesursachen

Im Folgenden wird anhand verschiedener Verfahren gezeigt, ob sich Unterschiede zwischen den Todesursachen in Abhängigkeit von der Fertilität nachweisen lassen. Zunächst werden Kreuztabellen erstellt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen Fertilitätsstatus und Todesursachen zu prüfen. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass für den χ^2-Test nach Pearson die exakte Signifikanz (2-seitig) angegeben wird. Das Ergebnis des exakten Tests nach Fisher wird nur angegeben, sofern es vom χ^2 nach Pearson abweicht.

Die binär logistische Regression soll zur Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Todesursachen und Fertilität herangezogen werden. Neben einer Fertilitätsvariable

(Fertilitätsstatus oder Gesamtfertilität) werden Kovariaten mit in die Analysen eingeschlossen, die mit der Überlebenszeit und daher möglicherweise auch mit der Todesursache in Verbindung stehen und den Einfluss der Fertilität auf die Todesursache konfundieren könnten. Es werden daher neben der Fertilitätsvariable das Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie das Sterbealter in das Regressionsmodell aufgenommen. Überdies wird jeweils ein Alternativmodell nur mit den Kovariaten Fertilitätsstatus bzw. Gesamtfertilität und Alter bei Untersuchung gerechnet. Bei dem Fertilitätsstatus handelt es sich um eine kategoriale Variable, wobei die Subgruppe der fertilen Fälle die Referenzgruppe bildet.

Als abhängige Variablen werden die Todesursachen „Krebs“, „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ sowie „Erkrankungen des Atmungssystems“ eingesetzt. Es gilt jeweils die Unterscheidung „ja/nein“ (z. B. Ist der Fall an Krebs gestorben ja oder nein?).

4.4.2.1 Fertile und Subfertile

4.4.2.1.1 Bivariate Verfahren

Bei Einbeziehung der dichtotomen Fertilitätsvariable kann in der Auswertung der Kreuztabelle kein Zusammenhang mit der Todesursache „Krebs“ festgestellt werden ($\chi^2(1)=0{,}05$; $p=0{,}881$). Auch für die Todesursachen „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ ($\chi^2(1)=0{,}4$; $p=0{,}57$) und „Erkrankungen des Atmungssystems“ ($\chi^2(1)=0{,}07$; $p=0{,}816$) kann keine Assoziation mit der Zugehörigkeit zu den Subgruppen nachgewiesen werden. Aufgrund des Einschlusses der Eins im Konfidenzintervall wird auf Darstellung und Interpretation der Odds Ratio verzichtet.

4.4.2.1.2 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression

Bei Betrachtung des Regressionsmodells zur Untersuchung eines möglichen Kausalzusammenhangs zwischen Fertilität nach Spermienkonzentration und der Todesursache „Krebs“ erweist sich das Sterbealter als Prädiktor der Todesursache „Krebs“. Bei steigendem Lebensalter verringert sich die Wahrscheinlichkeit, an Krebs verstorben zu sein (OR=0,972; 95 %-CI

0,95–0,996; p=0,024). Der Fertilitätsstatus zeigt keine prädiktiven Eigenschaften (Tab. 47, S. 93).

Tabelle 47: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Krebs“. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,048	0,302	0,026	1	0,873	1,050	0,581	1,897
Alter bei Untersuch.	-0,017	0,017	0,968	1	0,325	0,984	0,952	1,017
Sterbealter	-0,028	0,012	5,097	1	0,024	0,972	0,949	0,996
Konstante	1,711	,849	4,058	1	,044	5,532		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,185 (Hosmer & Lemeshow), 0,03 (Cox & Snell), 0,04 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=9,06; p>0,05

In dem Alternativmodell zur Todesursache „Krebs“ ergibt sich ein Trend hinsichtlich eines geringeren Risikos bei älteren Fällen. Der Fertilitätsstatus ist kein Prädiktor der Todesursache „Krebs“ (Tab. 48, S. 93).

Tabelle 48: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Krebs“, ohne Sterbealter. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,059	0,300	0,039	1	0,843	1,061	0,590	1,909
Alter bei Untersuch.	-0,030	0,016	3,683	1	0,055	0,970	0,941	1,001
Konstante	0,321	0,574	0,313	1	0,576	1,379		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,52 (Hosmer & Lemeshow), 0,01 (Cox & Snell), 0,02 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=3,92; p>0,1

In dem Modell zur Analyse der Prädiktoren der Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ kann für den Fertilitätsstatus erneut kein Einfluss nachgewiesen werden. Wiederum weist das Sterbealter prädiktive Eigenschaften auf, diesmal jedoch in entgegengesetzter Effektrichtung als im Modell zur Todesursache „Krebs“. Das Risiko an einer Kreislauferkrankung zu sterben, steigt bei Zunahme des Lebensalters um den Faktor 1,03 (95 %-CI 1,00–1,05; p=0,034; Tab. 49, S. 94).

Tabelle 49: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	-0,168	0,293	0,327	1	0,568	0,846	0,476	1,503
Alter bei Untersuch.	0,012	0,015	0,653	1	0,419	1,012	0,983	1,043
Sterbealter	0,026	0,012	4,505	1	0,034	1,026*	1,002	1,051
Konstante	-2,566	,806	10,126	1	,001	,077		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,20 (Hosmer & Lemeshow), 0,03 (Cox & Snell), 0,03 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=8,30; p<0,05

Im Alternativmodel zu „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ zeigt sich ein Trend hinsichtlich eines höheren Risikos in höherem Alter bei Untersuchung. Auch hier kann dem Fertilitätsstatus kein Zusammenhang mit der betrachteten Todesursache nachgewiesen werden (Tab. 50, S. 94).

Tabelle 50: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, ohne Sterbealter. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	-0,177	0,291	0,369	1	0,544	0,838	0,473	1,483
Alter bei Untersuch.	0,025	0,014	3,247	1	0,072	1,026	0,998	1,054
Konstante	-1,296	0,529	5,990	1	0,014	0,274		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,81 (Hosmer & Lemeshow), 0,01 (Cox & Snell), 0,02 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=3,67; p>0,1

In dem Modell zur Untersuchung des Risikos an einer „Erkrankung des Atmungssystems“ zu versterben in Abhängigkeit der auch in den vorigen Modellen aufgenommenen Kovariaten, kann für keine dieser Variablen einer vorhersagende Wirkung hinsichtlich der Auftretenswahrscheinlichkeit der Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“ nachgewiesen werden (Tab. 51, S. 95). Auch im Alternativmodell werden keine Zusammenhänge ermittelt (Tab. 52, S. 95).

Tabelle 51: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	-0,128	0,513	0,062	1	0,803	0,880	0,322	2,406
Alter bei Untersuch.	0,008	0,026	0,104	1	0,747	1,008	0,959	1,060
Sterbealter	0,009	0,021	0,206	1	0,650	1,009	0,970	1,051
Konstante	-3,253	1,346	5,846	1	,016	,039		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,23 (Hosmer & Lemeshow), 0,002 (Cox & Snell), 0,004 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=0,59; p>0,1

Tabelle 52: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft des Fertilitätsstatus für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“, ohne Sterbealter. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
fertil/subfertil	-0,133	0,513	0,067	1	0,796	0,876	0,320	2,394
Alter bei Untersuch.	0,013	0,023	0,316	1	0,574	1,013	0,968	1,061
Konstante	-2,798	0,893	9,821	1	0,002	0,061		

Fertile: n=267, Subfertile: n=63
R^2=0,92 (Hosmer & Lemeshow), 0,001 (Cox & Snell), 0,003 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=0,38; p>0,1

4.4.2.2 Gesamtfertilität

4.4.2.2.1 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression

Im Folgenden sollen Zusammenhänge zwischen der Gesamtfertilität und dem Risiko, an einer bestimmten Todesursache zu sterben, untersucht werden. In den Modellen werden erneut Variablen aufgenommen, die den Zusammenhang zwischen Fertilitätsvariable und Todesursache konfundieren könnten (Alter bei Untersuchung und Sterbealter). Die Fertilitätsvariable kann also als um die übrigen Variablen im Modell adjustiert betrachtet werden.

Hinsichtlich des Risikos, an Krebs zu sterben, können für die Gesamtfertilität keine prädiktiven Eigenschaften ermittelt werden. Das Sterbealter zeigt einen Zusammenhang mit der hier untersuchten Todesursache hinsichtlich eines geringeren Risikos in höherem Alter

(OR=0,97; 95 %-CI 0,94–0,99; p=0,014). Für die übrigen Variablen ergeben sich keine Zusammenhänge mit der Todesursache „Krebs“ (Tab. 53, S. 96).

Tabelle 53: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Krebs“

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	0,086	0,124	0,479	1	0,489	1,090	0,855	1,389
Alter bei Untersuch.	-0,002	0,021	0,011	1	0,917	0,998	0,958	1,039
Sterbealter	-0,035	0,014	5,994	1	0,014	0,965*	0,938	0,993
Konstante	1,714	0,972	3,112	1	0,078	5,553		

n=248
R^2=0,63 (Hosmer & Lemeshow), 0,03 (Cox & Snell), 0,04 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=7,73; p=0,05

Werden nur die Gesamtfertilität und das Alter bei Untersuchung in das Modell aufgenommen, können für beide Kovariaten keine Zusammenhänge mit der Todesursache „Krebs“ nachgewiesen werden (Tab. 53, S. 96).

Tabelle 54: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Krebs“, ohne Sterbealter

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	0,068	0,122	0,307	1	0,580	1,070	0,842	1,360
Alter bei Untersuch.	-0,022	0,019	1,352	1	0,245	0,978	0,943	1,015
Konstante	0,064	0,681	0,009	1	0,925	1,066		

n=248
R^2=0,49 (Hosmer & Lemeshow), 0,01 (Cox & Snell), 0,01 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=1,64; p>0,1

Auch für die „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ als Todesursache ist kein Zusammenhang mit der Gesamtfertilität feststellbar. Als Prädiktor dieser Todesursache erweist sich das Sterbealter (OR=1,04; 95 %-CI 1,01–1,01; p=0,018). Bei zunehmendem Alter nimmt das Risiko, an einer Kreislauferkrankung zu versterben, zu (Tab. 55, S. 97).

Im Alternativmodell zeigen weder die Gesamtfertilität noch das Alter zum Untersuchungszeitpunkt prädiktive Eigenschaften bzgl. der untersuchten Todesursache (Tab. 56, S. 97).

Tabelle 55: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	0,064	0,119	0,289	1	0,591	1,066	0,844	1,347
Alter bei Untersuch.	0,008	0,020	0,155	1	0,694	1,008	0,970	1,047
Sterbealter	0,034	0,015	5,601	1	0,018	1,035*	1,006	1,065
Konstante	-3,023	0,950	10,131	1	0,001	0,049		

n=248
R^2=0,29 (Hosmer & Lemeshow), 0,04 (Cox & Snell), 0,05 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=8,91; p<0,05

Tabelle 56: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, ohne Sterbealter

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	0,074	0,118	0,394	1	0,530	1,077	0,855	1,356
Alter bei Untersuch.	0,028	0,017	2,519	1	0,113	1,028	0,994	1,064
Konstante	-1,418	0,646	4,816	1	0,028	0,242		

n=248
R^2=0,86 (Hosmer & Lemeshow), 0,01 (Cox & Snell), 0,02 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=3,02; p>0,1

Im Modell für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“ erweisen sich weder die Gesamtfertilität noch die anderen Kovariaten als Prädiktoren (Tab. 57, S. 97). Auch im Alternativmodell können keine Zusammenhänge ermittelt werden (Tab. 58, S. 98).

Tabelle 57: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	-0,181	0,198	0,841	1	0,359	0,834	0,566	1,229
Alter bei Untersuch.	0,011	0,030	0,125	1	0,723	1,011	0,952	1,073
Sterbealter	0,006	0,022	0,075	1	0,784	1,006	0,963	1,051
Konstante	-3,028	1,438	4,431	1	0,035	0,048		

n=248
R^2=0,43 (Hosmer & Lemeshow), 0,005 (Cox & Snell), 0,01 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=1,15; p>0,1

Tabelle 58: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Gesamtfertilität für die Todesursache „Erkrankungen des Atmungssystems“, ohne Sterbealter

	B	SE	Wald	df	p	OR	95 % CI für OR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	-0,179	0,197	0,823	1	0,364	0,836	0,568	1,231
Alter bei Untersuch.	0,015	0,027	0,283	1	0,595	1,015	0,962	1,070
Konstante	-2,751	1,024	7,211	1	0,007	0,064		

n=248
R^2=0,47 (Hosmer & Lemeshow), 0,004 (Cox & Snell), 0,01 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=1,08; p>0,1

4.5 Fälle und Kontrollpersonen: Überlebenszeit und Todesursachen

4.5.1 Überlebenszeit

4.5.1.1 Nicht-parametrische Verfahren

Zum Vergleich der Überlebenszeiten werden Verfahren der Ereignisanalyse herangezogen. Zunächst werden die Überlebensfunktionen von Fällen und Kontrollen unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers ermittelt. Der Log-Rank-, Breslow- und Tarone-Ware-Test sollen anschließend Aufschluss darüber geben, ob sich die Überlebensfunktionen der beiden Gruppen voneinander unterscheiden. Es handelt sich hier um einen „groupwise“-Vergleich, d. h. Fälle und Kontrollen werden als unabhängige Gruppen und nicht als verbundene Stichproben betrachtet. Hierfür werden zunächst alle Fälle und Kontrollen der Fall-Kontroll-Paare eingeschlossen, so dass die Gruppen aus 569 Fällen bzw. 569 Kontrollen bestehen. Tatsächlich sind es nur 568 Kontrollen, die in die Überlebenszeitanalysen einbezogen werden, da bei einer Kontrollperson zwar bekannt ist, dass sie verstorben ist, jedoch die Angabe des Sterbedatums fehlt, so dass die genaue Lebensdauer unbekannt ist. Im Anschluss daran werden die Überlebensfunktionen der subfertilen Fälle mit den Kontrollen verglichen.

Zunächst soll jedoch überprüft werden, ob sich die Mortalität der fertilen und subfertilen Fälle unterscheiden, wenn nur die Fälle analysiert werden, denen eine Kontrolle zugeordnet ist. Aus der graphischen Darstellung der Überlebenskurven ist ersichtlich, dass die Überlebensfunktionen in den Altersstufen von etwa 60 bis 85 Jahren in deutlichem Abstand

zueinander verlaufen. Ab ca. 85 Jahren überschneiden sich die Kurven (Abb. 8, S. 99) Der statistische Vergleich der Funktionen bestätigt die optisch festgestellten Unterschiede (Tab. 59, S. 99).

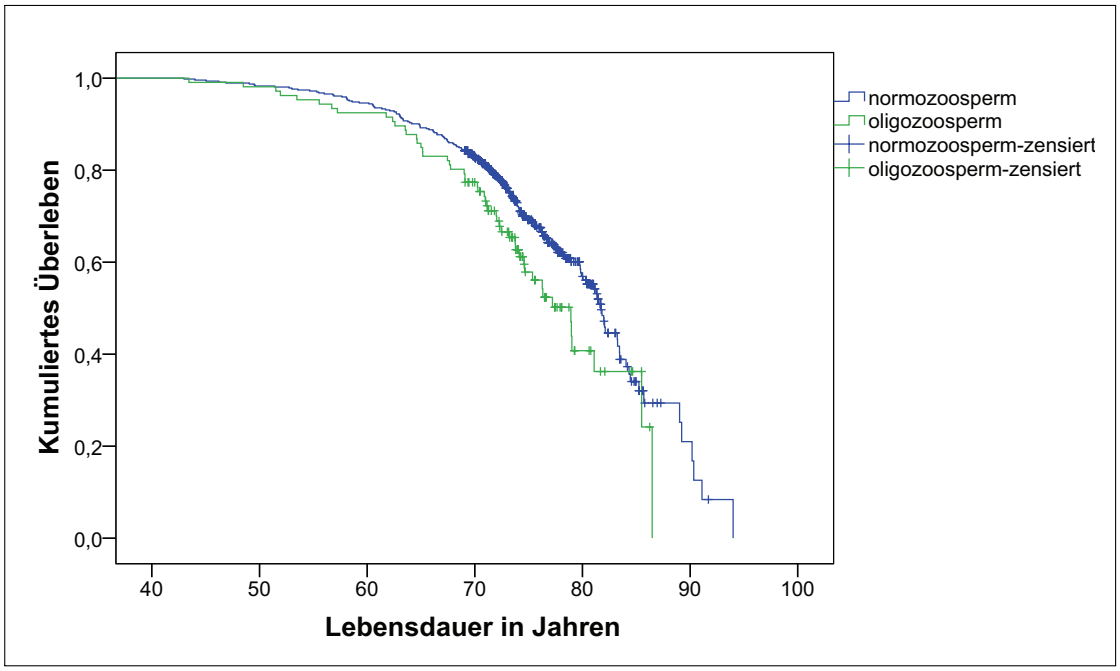


Abbildung 8: Überlebenskurven von fertilen und subfertilen Fällen

Tabelle 59: Vergleich der Überlebensfunktionen von fertilen und subfertilen Fällen – nur Fälle, denen eine Kontrolle zugeordnet ist

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	4,893	1	0,027
Breslow	4,474	1	0,034
Tarone-Ware	4,901	1	0,027

Fertile: n=463, Subfertile: n=106; Unzensierte: n=220, Zensierte: n=349

Die Betrachtung der Überlebensfunktionen von Fällen und Kontrollen lässt keinen Unterschied in der Mortalität vermuten. Auch der statistische Vergleich der beiden Kurven ermittelt keinen Unterschied (Abb. 9, S. 100 und Tab. 60, S. 100). Werden die Überlebenszeiten der fertilen Fälle mit denen der (aller) Kontrollen verglichen können ebenfalls keine Unterschiede nachgewiesen werden (Abb. 10, S. 101 und Tab. 61, S. 102). Auch bei Ausschluss der normozoospermen Fälle, also dem Vergleich der subfertilen Fälle mit der Gruppe der

Kontrollen, können weder graphisch noch statistisch Differenzen in den Überlebenszeiten festgestellt werden (Abb. 11, S. 101 und Tab. 62, S. 102).

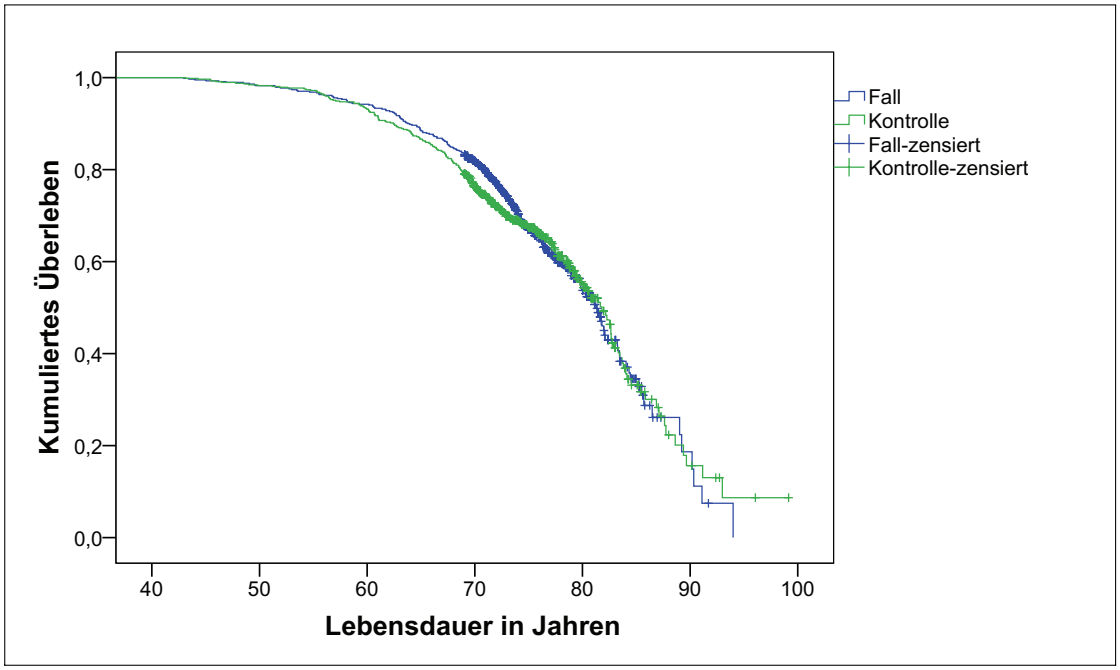


Abbildung 9: Überlebenskurven von Fällen und Kontrollen

Tabelle 60: Vergleich der Überlebensfunktionen von Fällen und Kontrollen

Test	χ^2	**df**	**p**
Log-Rank	0,192	1	0,661
Breslow	1,673	1	0,196
Tarone-Ware	0,979	1	0,322

Fälle: n=569, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=449, Zensierte: n=688

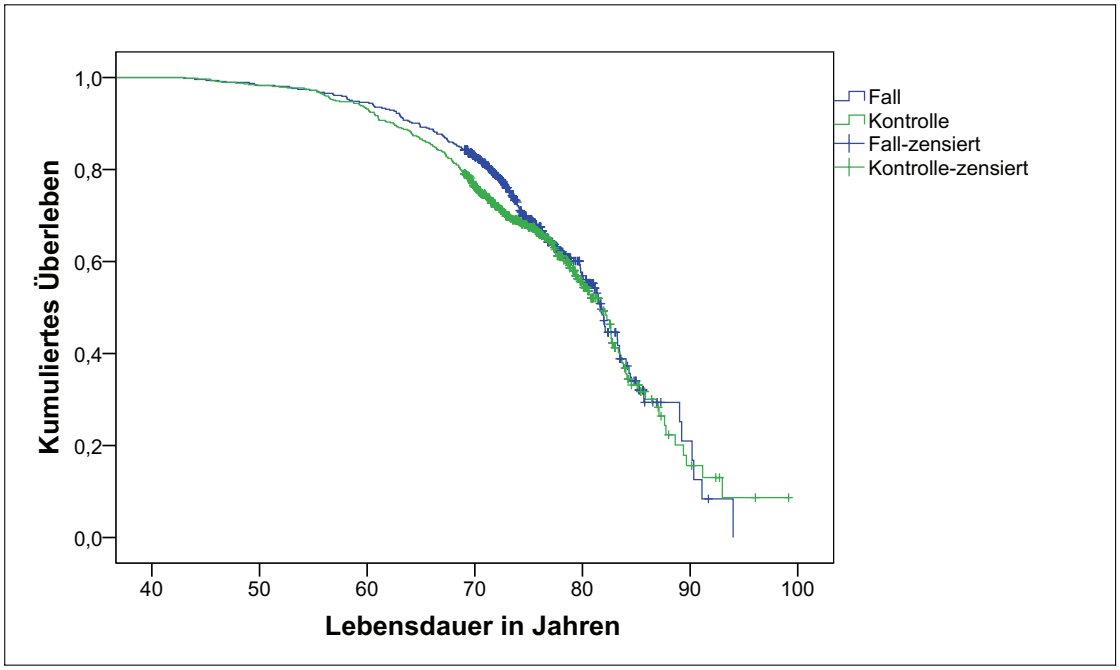


Abbildung 10: Überlebenskurven von fertilen Fällen und Kontrollen

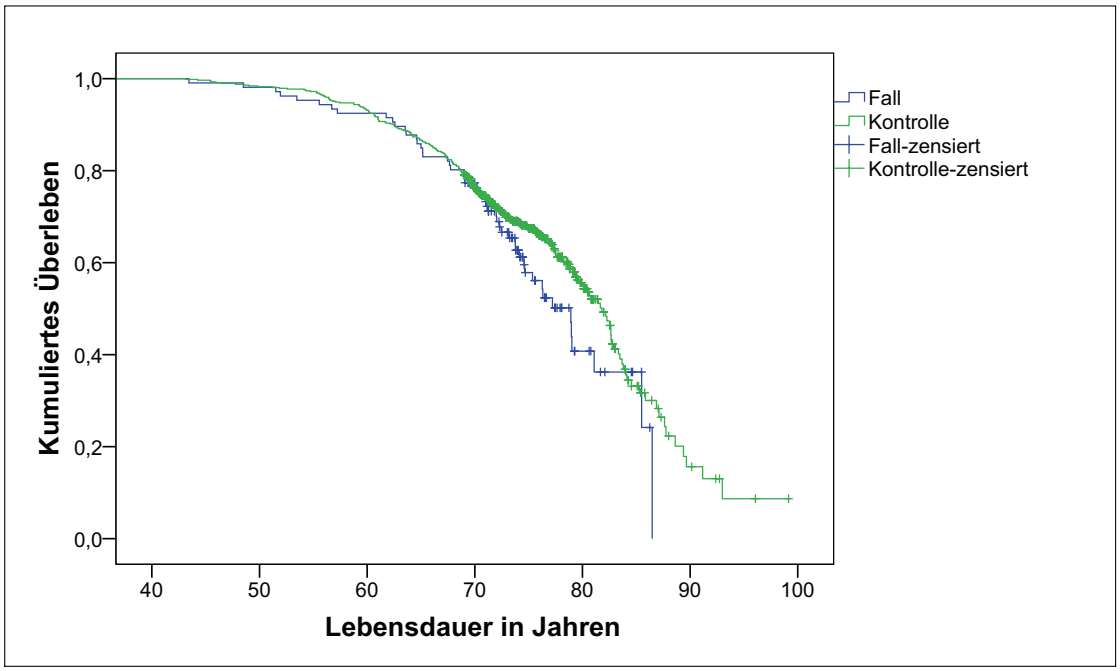


Abbildung 11: Überlebenskurven von subfertilen Fällen und Kontrollen

Tabelle 61: Vergleich der Überlebensfunktionen von fertilen Fällen und allen Kontrollen

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	1,178	1	0,278
Breslow	3,541	1	0,060
Tarone-Ware	2,653	1	0,103

Fälle: n=463, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=399, Zensierte: n=632

Tabelle 62: Vergleich der Überlebensfunktionen von subfertilen Fällen und allen Kontrollen

Test	χ^2	df	p
Log-Rank	2,240	1	0,134
Breslow	0,817	1	0,366
Tarone-Ware	1,390	1	0,238

Fälle: n=106, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=279, Zensierte: n=229

4.5.1.2 Semi-parametrische Verfahren: Cox-Regression

Mit Hilfe der Cox-Regression soll der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Lebensdauer untersucht werden. Als Kovariate wird die Lebenserwartung bei Geburt aufgenommen.

Werden zunächst die fertilen und subfertilen Fälle betrachtet (nur Fälle aus den Fall-Kontroll-Paaren), so lässt sich hier ein Unterschied hinsichtlich des Mortalitätsrisikos feststellen. Die Subfertilen haben gegenüber den Fertilen ein 1,4-fach höheres Mortalitätsrisiko (Tab. 63, S. 102).

Tabelle 63: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit, Fälle mit zugeordneter Kontrolle. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,350	0,162	4,662	1	0,031	1,419	1,033	1,948
Lebenserw. bei Geburt	-0,014	0,017	0,650	1	0,420	0,986	0,953	1,020

Fertile: n=463, Subfertile: n=106; Unzensierte: n=220, Zensierte: n=349

Fälle und Kontrollen unterscheiden sich nicht hinsichtlich ihres Sterberisikos (Tab. 64, S. 103). Zwischen fertilen Fällen und Kontrollen sind ebenfalls keine Unterschiede in Bezug

auf die Überlebenszeit ersichtlich (Tab. 65, S. 103) und auch die Betrachtung der subfertilen Fälle im Vergleich mit den Kontrollen ergibt keinen Hinweis auf Differenzen in der Mortalität der beiden Gruppen (Tab. 66, S. 103).

Tabelle 64: Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit. Fälle=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
Fall/Kontrolle	0,038	0,095	0,163	1	0,686	1,039	0,863	1,251
Lebenserw. bei Geburt	-0,009	0,012	0,623	1	0,430	0,991	0,968	1,014

Fälle: n=569, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=449, Zensierte: n=688

Tabelle 65: Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit, nur fertile Fälle. Fälle=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
Fall/Kontrolle	0,108	0,102	1,142	1	0,285	1,115	0,913	1,360
Lebenserw. bei Geburt	-0,003	0,013	0,068	1	0,795	0,997	0,971	1,022

Fälle: n=463, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=399, Zensierte: n=632

Tabelle 66: Cox-Regression. Einfluss der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen auf die Überlebenszeit, nur subfertile Fälle. Fälle=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
Fall/Kontrolle	-0,232	0,157	2,195	1	0,138	0,793	0,583	1,078
Lebenserw. bei Geburt	-0,012	0,015	0,692	1	0,406	0,988	0,960	1,017

Fälle: n=106, Kontrollen: n=568; Unzensierte: n=279, Zensierte: n=395

4.5.2 Todesursachen

4.5.2.1 McNemar-Test

Zum Vergleich der Verteilung dichtotomer Merkmale verbundener Stichproben eignet sich der McNemar-Test. An dieser Stelle soll mit Hilfe dieses Tests untersucht werden, ob die Verteilungen der Werte der betrachteten Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ sowie des Vitalstatus (verstorben oder noch am Leben) bei Fällen und Kontrollen (als verbundene Stichproben) gleich wahrscheinlich sind.

Werden alle Fall-Kontroll-Paare betrachtet, werden keine Unterschiede hinsichtlich der Verteilungen des Vitalstatus ermittelt. Auch die betrachteten Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, die jeweils mit „ja/nein“ kodiert sind, unterscheiden sich nicht. Auch bei Vergleich der Verteilungen der Todesursachen subfertiler Fälle mit den zugehörigen Kontrollen können keine Unterschiede festgestellt werden. Die separate Untersuchung fertiler Fälle mit den dazugehörigen Kontrollen zeigt ebenfalls eine gleiche Verteilung dieser Todesursachen, wobei hier geringe Fallzahlen zu beachten sind (Tab. 67, S. 104; Tab. 68, S. 104; Tab. 69, S. 105).

Tabelle 67: McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen

	Vitalstatus	**TU „Krebs“**	**TU „Kreislauferkrankungen“**
N	569	93	93
χ^2	0,375	1,362	1,620
Asympt. Signifikanz	0,540	0,243	0,203

Tabelle 68: McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen, Paare mit fertilen Fällen

	Vitalstatus	**TU „Krebs“**	**TU „Erkr. des Kreislaufsystems“**
N	463	75	75
χ^2	1,873	0,250	0,923
Asympt. Signifikanz	0,171	0,617	0,337

Tabelle 69: McNemar-Test zum Vergleich der Verteilungen der Häufigkeiten von Vitalstatus und Todesursachen (TU) der verbundenen Fälle und Kontrollen, Paare mit subfertilen Fällen

	Vitalstatus	**TU „Krebs“**	**TU „Erkr. des Kreislaufsystems“**
N	106	18	18
χ^2	1,488		
Asympt. Signifikanz	0,222	0,617	0,337
Exakte Signifikanz		0,227	0,549

4.5.2.2 Multivariate Verfahren: Binäre logistische Regression

Neben der Untersuchung von Fällen und Kontrollen als verbundene Stichproben, folgt hier ein („groupwise“) Vergleich der Fälle und Kontrollen als voneinander unabhängige Gruppen. In den Analysen werden nur die Fälle herangezogen, die einem Fall-Kontroll-Paar angehören (ohne dass diese Paar-Verbindung berücksichtigt wird).

Es lassen sich keine Unterschiede zwischen den Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ feststellen (Tab. 70, S. 105).

Tabelle 70: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen für die Todesursache „Krebs“. Fälle=Ref.

	B	**SE**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**95 % CI für OR**	
							untere	**obere**
Fall/Kontrolle	0,142	0,212	0,449	1	0,503	1,153	0,761	1,746
Konstante	-0,761	0,151	25,269	1	0,000	0,467		

Fälle: n=201, Kontrollen: n=200
R^2=0,001 (Cox & Snell), 0,002 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=0,450; p>0,1

Tabelle 71: Bin. log. Regression. Prädiktive Eigenschaft der Zugehörigkeit zur Gruppe von Fällen bzw. Kontrollen für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“. Fälle=Ref.

	B	**SE**	**Wald**	**df**	**p**	**OR**	**95 % CI für OR**	
							untere	**obere**
Fall/Kontrolle	-0,097	0,205	0,224	1	0,636	0,908	0,607	1,357
Konstante	-0,414	0,144	8,245	1	0,004	0,661		

Fälle: n=201, Kontrollen: n=200
R^2=0,001 (Cox & Snell), 0,001 (Nagelkerke). Modell $\chi^2(1)$=0,224; p>0,1

5 Diskussion

Die vorliegende Studie wurde mit dem Ziel unternommen, Zusammenhänge zwischen der Mortalität von Männern und ihrer Fertilität, d. h. dem Fertilitätsstatus auf Basis der Spermienkonzentration sowie einem Gesamtfertilitäts-Index, zu untersuchen. In den folgenden Abschnitten soll zunächst die Datenqualität kritisch betrachtet und anschließend eine Diskussion der Ergebnisse im Rahmen aktueller Literatur durchgeführt werden. Schließlich werden mögliche Erklärungsansätze vorgestellt.

5.1 Selektivität nach Auffindbarkeit

Ausgangspunkt der Recherche der Vitaldaten der ehemaligen Patienten waren das Melderegister der Stadt Marburg sowie die Datenbank einer gesetzlichen Krankenkasse. Fälle, die nie in Marburg gemeldet waren oder früh verzogen sind, konnten in der Regel nicht nachverfolgt werden, es sei denn, sie waren bei der kooperierenden Krankenkasse versichert. Fraglich ist nun, ob sich die Fälle mit bekanntem Vitalstatus von denen mit unbekanntem Vitalstatus unterscheiden. Grund für mögliche Unterschiede hinsichtlich verschiedener Parameter könnten darin gefunden werden, dass Männer mit schwerwiegenderen Fertilitätsproblemen möglicherweise eine deutlich weitere Anreise in Kauf genommen haben. Somit könnten Fälle mit unbekanntem Vitalstatus schlechtere Spermienparameter aufweisen und auch einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand. Möglich wäre auch, dass ein Fall zum Untersuchungszeitpunkt in Marburg oder der näheren Umgebung gemeldet war, aufgrund der (negativen) Diagnose jedoch bald verzogen ist. So könnte die Diagnose einer eingeschränkten Fertilität oder sogar einer dauerhaften Infertilität zum Scheitern der Ehe geführt haben. Oder aber diese Diagnose hat den ehemaligen Patienten soweit erschüttert, dass er einen Umzug in ein anderes Umfeld vorzog.

Die statistischen Analysen haben jedoch keine Differenzen in den Verteilungen von Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Untersuchungsjahr sowie dem Alter zum Untersuchungszeitpunkt zwischen Fällen mit bekanntem und unbekanntem Vitalstatus ergeben, so dass davon ausgegangen werden kann, dass keine systematischen Unterschiede zwischen Fällen mit bekanntem und Fällen mit unbekanntem Vitalstatus bestehen. Allerdings zeigten sich Differenzen im Hinblick auf den Ejakulationszeitpunkt. Bei genauerer Betrachtung kann jedoch festgestellt werden, dass es sich bei den Differenzen um lediglich 15 Minuten handelt.

5.2 Selektivität nach Wohnort

Neben der Auffindbarkeit ist des Weiteren der Wohnort von Bedeutung hinsichtlich der Aussagekraft der Analysen, da es hierbei zu Verzerrungen durch eine mögliche Selektivität kommen kann. Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung überprüft, ob es systematische Unterschiede hinsichtlich verschiedener Spermienparameter nach Wohnort gibt. Hierzu wurden Spermienkonzentration, -gesamtzahl, das Geburtsjahr, das Untersuchungsjahr, das Alter zum Untersuchungszeitpunkt sowie der Ejakulationszeitpunkt von Fällen verglichen, die zuletzt in Marburg und außerhalb Marburgs gemeldet waren.

Testet man die Marburger gegen die Nichtmarburger hinsichtlich der Verteilung der genannten Parameter, lassen sich keine Unterschiede feststellen. Jedoch sei hier zu betonen, dass für die Untersuchung der letzte bekannte Wohnort genommen wurde. Es ist daher nicht bekannt, wie lange die Personen dort lebten. Der eigentlich interessierende Wohnort ist der, an dem die Fälle zum Untersuchungszeitpunkt gelebt haben. Auch hier könnte der Wohnort zum Untersuchungszeitpunkt mit der „Schwere“ der Fertilitätsstörung zusammenhängen. Möglicherweise haben die Fälle, die in Marburg oder der näheren Umgebung lebten, eher die Kinderwunschsprechstunde aufgesucht, z. B. schon nach relativ kurzer Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit. Fälle mit schwerwiegenderen oder länger andauernden Problemen könnten daher auch längere Wege auf sich genommen haben. Da aber nur für 96 Fälle der Stichprobe der Wohnort zum Untersuchungszeitpunkt bekannt war, können diese Vermutungen nicht direkt überprüft werden. Hierfür wurde, wie oben beschrieben, die

Auffindbarkeit bzw. das Nichtauffinden u. a. als Indiz für einen weiter entfernt liegenden Wohnort verwendet.

5.3 Familiäre und Sozioökonomische Situation der Fälle

Aus den Angaben der Einwohnermeldeämter, der Krankenkasse sowie den Spermiogramminformationen geht i. d. R. keine Informationen über Bildung, welchen Beruf oder Einkommen der ehemaligen Patienten hervor. Auch der Familienstand ist nicht bekannt.

Jedoch ist davon auszugehen, dass die Fälle zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet waren, da der überwiegende Anteil der ehemaligen Patienten einen unerfüllten Kinderwunsch als Grund der Untersuchung angegeben hat. Auch wenn in den heutigen Formen des Zusammenlebens ein Kinderwunsch bzw. die Familienplanung bei unverheirateten Paaren nicht ungewöhnlich ist, so ist doch zu vermuten, dass es in früheren Jahren unüblich war, geplant uneheliche Kinder zu bekommen. Es ist davon auszugehen, dass in der Stichprobe der vorliegenden Untersuchung verheiratete Männer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung überrepräsentiert sind. Da für verheiratete Männer eine im Vergleich zu unverheirateten, geschiedenen oder verwitweten Männern niedrigere Mortalität nachgewiesen wurde (Alber, 2005; Brockmann und Klein, 2002; Brockmann und Klein, 2004), könnte somit eine positive Selektion hinsichtlich des Gesundheitszustandes vermutet werden.

Überdies ist anzunehmen, dass die ehemaligen Patienten der andrologischen Sprechstunde eher sozioökonomisch höheren Schichten entstammen. Diese Vermutung ist nahe liegend, da einem Kinderwunsch vermutlich ein finanziell gesichertes Leben vorausgeht. Wiederum ist hier ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung dadurch erschwert, dass gebildeteren und sozioökonomisch besser gestellten Menschen ein besseres Gesundheitsverhalten sowie eine häufigere Inanspruchnahme ärztlicher Vorsorgeuntersuchungen unterstellt werden kann (Klein et al., 2001). Groos (2006) konnte für einige der von ihr untersuchten Fälle den Beruf ermitteln und stellte einen Einfluss des sozioökonomischen Status (SES) auf die Mortalität fest, wobei dieses Ergebnis auf die späten Geburtsjahrgänge beschränkt ist. Für die neu aufgenommenen Fälle (Geburtsjahrgänge 1938–1941) in der vorliegenden Studie konnten leider keine Informationen zum Beruf gesammelt werden.

5.4 Verwendete Spermienparameter

Es gibt nur wenige Spermien- und Ejakulatparameter, die für alle bzw. einen Großteil der untersuchten Fälle zur Verfügung stehen. Da diese Parameter durchgehend in demselben Labor durchgeführt wurden, ist von einer hohen Vergleichbarkeit der Daten innerhalb der Studienpopulation auszugehen. Ein Vergleich mit den Daten anderer Studien ist dadurch erschwert, dass sich die Zusammensetzung unterschiedlicher Studienpopulationen durch bestimmte Merkmale unterscheiden kann.

Bei den in die Analyse einbezogenen Spermienparametern handelt es sich jeweils um die Ergebnisse der ersten Untersuchung der Fälle. Ergebnisse aus möglichen weiteren Untersuchungen bleiben unberücksichtigt. Auf diese Weise wird jedoch nur eine Momentaufnahme gemacht, d. h. mögliche intraindividuelle Schwankungen bestimmter Ejakulatparameter (z. B. Spermienkonzentration und Ejakulatvolumen) werden nicht betrachtet. Die Frage ist, in wie weit diese Parameter individuell schwanken können und ob diese unterschiedlichen Werte ganze Kategorien, also z. B. von oligozoosperm zu normozoosperm, betreffen können. Allerdings ist es ein übliches Verfahren, bei mehreren Untersuchungen und damit Werten zu verschiedenen Zeitpunkten nur die Daten der ersten Untersuchung zu nehmen, um eine Überrepräsentierung einiger Männer durch Bildung von Durchschnittswerten aus mehreren Ejakulatanalysen zu vermeiden (Cooper et al., 2009; Jensen et al., 2009). Einige der verwendeten Ejakulatparameter, wie z. B. Ejakulatvolumen und Spermienkonzentration unterliegen physiologischen Schwankungen, die zum Teil erheblich sein können. Sie sind unter anderem von der Karenzzeit abhängig (Cooper et al., 1993; Carlsen et al., 2004). Jedoch besteht bei der Dauer der sexuellen Abstinenz Unsicherheit, da diese Informationen auf den eigenen Angaben der ehemaligen Patienten basieren. Daher können hier Ungenauigkeiten oder fehlerhafte Werte nicht ausgeschlossen werden.

Neben der Spermienkonzentration wurde in der vorliegenden Untersuchung die Gesamtfertilität verwendet. Hierfür wurden Spermienkonzentration, -gesamtzahl, -morphologie und -motilität mittels der Faktorenanalyse (Hauptkomponenten-Extraktion) zu einem Index zusammengefasst. In zahlreichen Studien wurden diese Parameter hinsichtlich ihrer Aussagekraft zur Abgrenzung einer Infertilität untersucht. Guzick et al. (2001) untersuchten

in einer Studie die Grenzwerte von Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie in subfertilen und fertilen Männern infertiler Paare. Ziel war es herauszufinden, welcher dieser Werte die größte Aussagekraft hinsichtlich der Unterscheidung zwischen Fertilität und Infertilität hat. Sie errechneten für den subfertilten Bereich Werte von weniger als $13{,}5 \times 10^6$/ml für die Spermienkonzentration, weniger als 32 % motiler Spermien und weniger als 9 % Spermien mit normaler Morphologie. Zwischen den fertilen und infertilen Männern zeigten sich jedoch häufig Überschneidungen sowohl bzgl. der normalen als auch der subnormalen Wertebereiche. Die Autoren schließen aus ihrer Untersuchung, dass alle drei Parameter bei der Unterscheidung fertiler und subfertiler Männer helfen, jedoch keiner der Parameter allein ein starker Prädiktor für die Fertilität sei. Allerdings heben sie die Spermienmorphologie als den informativsten Indikator hervor.

Ombelet et al. (1997) analysierten Spermaproben der Männer von 144 schwangeren Frauen, die innerhalb eines Jahres schwanger geworden sind. Als subfertile Kontrollen wurden 143 Männer herangezogen, die aufgrund einer ungewollten 13 Monate währenden Kinderlosigkeit die Infertilitätsklinik aufsuchten. Vor Abgabe der Ejakulatprobe sollte eine sexuelle Abstinenz von zwei bis drei Tagen eingehalten werden. Die deutlichsten Unterschiede zwischen den fertilen und subfertilen Männern fanden Ombelet und Kollegen bei der Spermienmorphologie (12,0 vs. 6,6 %) und der Anzahl motiler Spermien (11,1 vs. $4{,}6 \times 10^6$/ml). Mittels der so genannten *receiver operating characteristic* (ROC) *curve analysis* konnten die Forscher die Spermienmorphologie als aussagekräftigsten Parameter ermitteln mit einem Grenzwert von 10 % gemäß der ROC und 5 % bei Verwendung des zehnten Perzentils der fertilen Population. Auch Menkveld et al. (2001) bestätigen die Spermienmorphologie als besten Parameter zur Unterscheidung fertiler und subfertiler Männer.

5.5 Spermienkonzentration und Fertilitätsklassen

Der Vergleich der in den Spermiogrammen angegebenen Parameter mit den Werten aus anderen Untersuchungen ist dadurch erschwert, dass in der vorliegenden Studie azoosperme Fälle ausgeschlossen wurden. Zwar wurde so auch in der Arbeit von Jensen et al. (2009)

vorgegangen, allerdings wurden die durchschnittlichen Spermienkonzentration innerhalb der dort verwendeten Studienpopulation nicht angegeben.

Azoospermie kann in zwei grundlegende Formen unterschieden werden – die nicht obstruktive sowie die obstruktive Azoospermie. Fedder et al. (2004) untersuchten 100 azoosperme Männer, die sich zuvor keiner Vasektomie unterzogen hatten, hinsichtlich der Ursache ihrer Störung. Bei 29 % der Patienten konnte die Azoospermie auf genetische Abnormitäten, wie z. B. Y-chromosomale Mikrodeletionen, zurückgeführt werden, bei 22 % auf Krankheiten oder externe Einflüsse. Bei 27 % der untersuchten Männer war die Azoospermie die Folge eines Kryptorchismus. Für 22 % konnte keine Ursache gefunden werden.

Eine Untersuchung von 1 583 azoospermen Patienten hinsichtlich der Ursache ihrer Fertilitätsstörung am Reproduktionsmedizinischen Zentrum in Münster ergab folgende Diagnosen: für 21 % konnten genetische Faktoren verantwortlich gemacht werden (14 % Klinefelter Syndrom, 1 % anderen Chromosomenabberationen, 2 % Y-chromosomale Mikrodeletionen, 1 % Hypogonadotroper Hypogonadismus sowie 3 % beidseitiges angeborenes Fehlen der Vas deferens) und für 31 % ein Maldescensus Testes, eine Varikozele oder urogenitale Infektionen. Bei weiteren 15 % waren bösartige Tumore, bei 11 % Obstruktionen und bei 7 % endokrine oder andere chronische Erkrankungen ursächlich. Für 12 % konnte kein Grund für die Azoospermie festgestellt werden (Tüttelmann et al., 2010).

Der Ausschluss der azoospermen Fälle in der vorliegenden Studie basiert auf der Vermutung, dass die Azoospermie der ehemaligen Patienten nicht unbedingt auf eine Proliferationsstörung in der Spermatogenese zurückzuführen ist, sondern Folge operativer oder krankhafter Obstruktionen sein könnte. Zwar wurden Angaben auf einigen Befundblättern gemacht, die auf eine zuvor durchgeführte Vasektomie hinwiesen. Jedoch ist nicht sicher, ob dies immer vermerkt wurde. Gerade in den späteren Untersuchungsjahren waren die zur Verfügung stehenden Spermiogramme auf Befunde der Untersuchung der Ejakulat- und Spermienparameter beschränkt und Angaben zum Grund der Untersuchung fehlten völlig (siehe B.3). Da es sich bei den Azoospermen vermutlich um eine heterogene Gruppe hinsichtlich der Ursachen der Azoospermie handelt, wurden sie ganz aus den Analysen ausgeschlossen. Ferner konnte Groos (2006) die Unterschiede in der Mortalität zwischen fertilen und subfertilen Männern

in den frühen Geburtsjahrgängen auf Differenzen zwischen Normo- und Oligo- nicht aber auf Differenzen zwischen Normo- und Azoospermen zurückführen. Und auch Jensen et al. (2009) konnten Zusammenhänge zwischen der Fertilität und der Mortalität von Männern unter Ausschluss der azoospermen Fälle nachweisen.

Zwar gibt es in der Literatur Angaben zu den durchschnittlichen Spermienkonzentrationen normo- und oligozoospermer Männer. Jedoch wurden in den Publikationen der vergangenen Jahre i. d. R. die Normwerte für ein gesundes Spermiogramm der WHO aus dem Jahr 1999 verwendet (WHO, 1999), während in der vorliegenden Studie bereits die neuen Referenzwerte aus dem Jahr 2010 Anwendung finden (WHO, 2010). Durch die neue Definition der Referenzgrenzen (die untere Referenzgrenze für die Spermienkonzentration liegt bei 15×10^6/ml, zuvor galten 20×10^6/ml und mehr als normal), dürfte sich der Anteil oligozoospermer Fälle im Vergleich zu anderen Studienpopulationen verringert haben. In der Studienpopulation der vorliegenden Untersuchung liegt der Anteil oligozoospermer Fälle bei knapp 19 %, wobei dieser Anteil bei separater Betrachtung der frühen und der späten Kohorte annähernd gleich bleibt.

Die hier analysierten Fälle hatten eine durchschnittliche Spermienkonzentration von $76{,}89\times10^6$/ml. Dieser Wert liegt oberhalb der bei Groos (2006) beschriebenen Angaben, was jedoch auf den Ausschluss der azoospermen Fälle zurückzuführen ist. Die normozoospermen Fälle der vorliegenden Stichprobe wiesen eine mittlere Spermienkonzentration von $92{,}69\times10^6$/ml, die oligozoospermen eine von $6{,}5\times10^6$/ml auf. Beide Angaben liegen unterhalb der bei Groos (2006) berichteten Werte von 107 bzw. $8{,}6\times10^6$/ml , was jedoch, wie bereits erwähnt, durch die unterschiedlichen Referenzwerte zur Einteilung der Fertilitätsklassen zurückzuführen ist.

5.6 Verwendete Grenzwerte für ein normales Spermiogramm

Zu Beginn des Jahres 2010 wurde von der WHO ein neues Laborhandbuch zur Untersuchung des Ejakulates veröffentlicht, in welchem die unteren Grenzwerte für ein gesundes Spermiogramm neu definiert wurden (WHO, 2010). Die Werte unterscheiden sich von den zuvor gültigen Richtwerten von 1999 z. T. deutlich (WHO, 1999). Dies betrifft insbesondere

Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie. Joffe (2010) diskutiert das Vorgehen der WHO bei der Festlegung dieser Richtlinien. Zunächst stellt der Autor fest, dass die WHO die Methode der „prescriptive normality“ gewählt hat, für welche ein biologisches Kriterium zur Bestimmung der Referenzwerte herangezogen wird. In diesem Fall ist dieses Kriterium die Vaterschaft innerhalb von 12 Monaten mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr. Der Autor führt an, dass auch subfertile Männer manchmal Kinder zeugen, wobei dies mit größeren Schwierigkeiten verbunden ist. Daher ist nach Joffe (2010) das 12-Monats-Kriterium hilfreich, um mehr Subfertile auszuschließen. Nach Meinung des Autors ist eine strikte Abgrenzung von „gesund“ und „abnormal“ bei Verwendung kontinuierlicher Variablen wie z. B. Spermienkonzentration und Zeit bis zum Eintreten einer Schwangerschaft schwierig.

Menkveld et al. (2001) untersuchten in ihrer Studie, wo die niedrigsten Werte von Spermienparametern liegen, mit denen noch eine annehmbare Chance zur Indizierung einer Schwangerschaft besteht. In ihrer Studie an 107 fertilen und 103 subfertilen Männern stellten sie mittels der ROC fest, dass die Grenzwerte zur Indizierung einer Schwangerschaft *in-vivo* deutlich unter den von der WHO (WHO, 1999) veröffentlichten Werten für ein normales Spermiogramm liegen. Sie ermittelten einen Grenzwert für Spermienmorphologie von $\leq 3\,\%$ und für Spermienmotilität von 20 %. Lemcke et al. (1997) stellten in einer Untersuchung der Ejakulatparameter von Studienteilnehmern einen hohen Anteil subnormaler Ejakulatprofile fest. Nur 46 % der 187 Probanden konnten nach den damaligen WHO-Richtlinien (1992) als normozoosperm ($\geq 20\times10^6$/ml) kategorisiert werden, obwohl ein Follow-up der teilnehmenden Männer eine gleiche oder sogar niedrigere Rate ungewollter Kinderlosigkeit ergab im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Jedoch gab es auch Studien, die einen unteren Grenzwert für ein gesundes Spermiogramm von 20×10^6/ml für zu niedrig hielten. Bonde et al. (1998) beobachteten 430 Paare, die keine kontrazeptiven Maßnahmen verwendeten, über einen Zeitraum von sechs Menstruationszyklen oder bis zum Eintreten einer Schwangerschaft. Sie untersuchten die Spermaproben der Männer, um zu ermitteln, ob sich die Spermiendichte zwischen den Männern, die eine Schwangerschaft induziert haben und denen deren Partnerin im Beobachtungszeitraum nicht schwanger wurden, unterschieden. Dabei stellten sie fest, dass die Konzeptionswahrscheinlichkeit mit zunehmender Spermienkonzentration bis zu einem Wert von 40×10^6

anstieg. Die Autoren schlagen diesen Wert als Grenzwert für die Unterscheidung fertiler und subfertiler Männern vor, da die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft bei höheren Werten nicht weiter zunahm. Jedoch wurde in der beschriebenen Studie ein Zeitraum von sechs Menstruationszyklen verwendet, wohingegen in zahlreichen Studien eine *Time to pregnany* (TTP) von einem Jahr zur Bewertung einer möglichen Fertilitätsstörung betrachtet wird. Bostofte et al. (1982) schlagen dagegen einen Grenzwert von 5×10^6/ml für die Unterscheidung von fertilen und subfertilen Männern vor.

Cooper et al. (2009) führten nun für die WHO eine Analyse verschiedener Gruppen von Männern durch, um gegebenenfalls die Referenzwerte für die Ejakulatuntersuchung anzupassen. Als Referenzpopulation dienten Männer, deren Fertilität durch eine Vaterschaft nach einer TTP von maximal 12 Monaten belegt ist. Die Werte der Referenzpopulation wurden mit den Werten von drei weiteren Untersuchungspopulationen verglichen. Hierzu gehörten fertile Männer (jedoch mit unbekannter TTP), Männer mit unbekanntem Fertilitätsstatus sowie Männer mit bekannter Normozoospermie (bestimmt anhand der WHO-Richtlinien für ein gesundes Spermiogramm (WHO, 1999)). Als einseitiges Referenzlimit wurde jeweils das fünfte Perzentil (mit dem 95 %-Konfidenzintervall) der Referenzpopulation verwendet – dies waren ein Ejakulatvolumen von 1,5 ml (1,4–1,7), eine Spermiengesamtzahl von 39 Millionen pro Ejakulat (33–46), eine Spermienkonzentration von 15×10^6/ml (12–16), eine Vitalität von 58 % lebenden Spermien (55–63), eine Progressivmotilität von 32 % (31–34), eine Gesamtmotilität (progressiv und nicht progressiv) von 40 % (38–42) sowie Spermien mit normaler Morphologie von 4 % (3,0–4,0). Die Werte der Referenzpopulation lagen für Ejakulatvolumen, Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl und Anteile normal geformter Spermien über den Werten der anderen Gruppen. Die Anteile motiler Spermien (Gesamtmotilität) sowie progressiv motiler Spermien lagen unterhalb der Anteile in den anderen Gruppen. Die bei Cooper et al. (2009) errechneten Grenzwerte wurden Anfang des Jahres 2010 als untere Referenzwerte für ein gesundes Spermiogramm im Laborhandbuch zur Untersuchung des Ejakulats von der WHO (2010) veröffentlicht.

5.7 Leichenschauscheine

Die Angaben in Leichenschauscheinen unterliegen gewissen Unsicherheiten, aufgrund derer die Auswertung und Interpretation der Analysen von Todesursachen unter Vorbehalt geschehen sollten. Ungenauigkeiten können bereits bei der Leichenschau entstehen. Diese muss bei jedem Verstorbenen von einem Arzt durchgeführt werden, welches der Hausarzt oder der behandelnde Arzt im Krankenhaus ist, wobei vor allem ersterer die Krankengeschichte kennt. Aber auch ein Notarzt oder ein Arzt im Bereitschaftsdienst kann zur Leichenschau gerufen werden. Gemäß des hessischen Friedhofs- und Bestattungsgesetzes sollen aus der Leichenschau folgende Angaben hervorgehen: zur Person, zum Auffinde- bzw. Todesort, zur Todeszeit bzw. zum Todeszeitraum, zur Todesursache, zur Todesart, zur Identität, zur Infektionsgefahr mit Meldepflicht nach Paragraph 6,7 Infektionsgesetz, zum Vorhandensein eines Herzschrittmachers, zu einer etwaigen Vergiftung, zu einer etwaigen Schwangerschaft und zum Geburtsgewicht bzw. Gestationsmonat bei Neu-/ Totgeborenen (Bratzke, 2007). Folgende Handlungen sind bei der Leichenschau durchzuführen: Überprüfung der Vitalzeichen, Entkleiden des Körpers (sofern keine Anzeichen für einen nicht natürlichen Tod erkennbar sind – in diesem Fall sollte die Leiche möglichst nicht bewegt werden bis Polizei und Rechtsmediziner eingetroffen sind), Suche nach sicheren Todeszeichen (Leichenstarre, Totenflecken, Fäulnis), Inspektion aller Körperregionen inklusive des Rückens und der behaarten Kopfhaut sowie aller Körperöffnungen (Madea und Dettmeyer, 2003). Häufig sind Ärzte unzureichend geschult und/oder haben zu wenig Erfahrung, da im Medizinstudium allein der Leichenschaukurs (häufig nur eine oder wenige Stunden) auf diese Aufgabe vorbereitet. Auch scheuen sich viele Ärzte, die Leichenschau in Anwesenheit von Angehörigen ordnungsgemäß durchzuführen. Weiterhin ergeben sich Probleme beim Ausfüllen des Leichenschauscheins. Neben der oft schlecht lesbaren Handschrift der Ärzte, werden häufig wenig aussagekräftige Angaben gemacht wie „Herz-Kreislauf-Versagen“, „Herzstillstand“ u.ä. Auch sind Diagnosen zum Teil unvollständig oder die Interpretation erschwert durch unübliche Wortschöpfungen oder Abkürzungen. Bei Unkenntnis der medizinischen Vorgeschichte des/der Verstorbenen, kann das Grundleiden oftmals nur vermutet werden. Häufig kann

nur durch das Hinzuziehen des Hausarztes oder durch eine Obduktion Klarheit geschaffen werden.

In einer populationsbezogenen Studie zur Genauigkeit von Leichenschauscheinen haben Modelmog et al. (1992) mit Daten der „Görlitzer Studie“ gearbeitet, in welcher nahezu alle innerhalb eines Jahres Verstorbenen in Görlitz obduziert wurden. Anhand dieser Daten konnte in der Studie von Modelmog und Kollegen für 47 % der Verstorbenen keine Übereinstimmung zwischen den von den Ärzten eingetragenen Todesursachen (in Form von ICD-9 Kodes) und den bei der Autopsie diagnostizierten Ursachen gefunden werden. In 30 % der Fälle betrafen die Differenzen zwischen den Todesursachen angegeben nach der Leichenschau und den Todesursachen, welche in der Obduktion gefunden wurden, ganze Todesursachen-Kategorien.

Eine mangelnde Reliabilität der Leichenschauscheine ist vermutlich auch in den für die vorliegende Arbeit verwendeten Leichenschauscheinen nicht auszuschließen. Durch die genannten Probleme, wie ungenaue Angaben unlesbare Handschrift etc. wird es den Signierern in den Statistischen Landesämtern erschwert, korrekte Kodierungen (ICD-10) zu verwenden. Die Ungenauigkeiten, die während der Leichenschau auftreten, können hier nicht bereinigt werden. Ergebnisse, die auf den ärztlichen Angaben auf den Leichenschauscheinen basieren, sind daher grundsätzlich unter Vorbehalt zu interpretieren. Zu vermuten ist, dass die Angaben bei Krebserkrankungen verhältnismäßig verlässlich sind, da sich diese Patienten in der Regel länger in ärztlicher Behandlung befinden und die Diagnose der Todesursache daher erleichtert wird. Es ist davon auszugehen, dass viele Fälle mit der Todesursache Krebs im Krankenhaus verstorben sind. Schwieriger ist hingegen die Diagnose von Kreislauferkrankungen als Todesursache, die durchaus plötzlich auftreten kann.

In der vorliegenden Studie wurden die Leichenschauscheine von Fällen und Kontrollen an eine Signiererin eines Statistischen Landesamtes übersandt, die die darauf angegebenen Todesursachen nach der ICD-10 kodiert hat. Die Signiererin hat nach eigenen Angaben an Ringkodierungen zur Qualitätsüberprüfung teilgenommen.

5.8 Kontrollpersonen

Die Kontrollpersonen dienen als fekunde bzw. fertile Männer aus der Marburger Allgemeinbevölkerung dem Vergleich mit den Fällen. Die Fertilität von Fällen und Kontrollen wird nach unterschiedlichen Kriterien bestimmt – die Fertilität der Fälle wird aufgrund der Spermienkonzentration und die der Kontrollen durch die Geburt eines Kindes definiert. Ein mögliches Problem könnte sich bei der Ziehung der Kontrollen dadurch ergeben, dass die Zeit mit regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr bis zum Eintritt einer Schwangerschaft (TTP) unbekannt ist. Aus den Angaben zu den Kontrollpersonen geht nicht hervor, ob das Kind innerhalb eines Jahres ungeschützten regelmäßigen Geschlechtsverkehrs entstanden ist (Definition von Infertilität, siehe Nieschlag et al. (2009*a*)). Es besteht also durchaus die Möglichkeit, dass ein Teil der Kontrollpersonen subfertil im Sinne einer Oligozoospermie ist.

Bei den Kontrollpersonen handelt es sich um eheliche Väter, also um Männer, die zum Zeitpunkt der Geburt mit der Mutter des Kindes verheiratet waren, wobei jedoch nicht bekannt ist, ob die Ehe gehalten hat. Es handelt sich also auch bei hier um eine Untersuchungspopulation, bei der eine positive Selektion hinsichtlich des Ehestandes wahrscheinlich ist. Es ist bekannt, dass die Männer der Kontrollgruppe wenigstens ein Kind hatten. Auskünfte über mögliche weitere Kinder liegen nicht oder nur in Ausnahmefällen (wenn bereits zuvor Kinder vorhanden waren) vor. Des Weiteren ist nicht auszuschließen, dass Kontrollen sich einer Fertilitätsuntersuchung mit daraus folgender Behandlung unterzogen haben. Allerdings ist es unwahrscheinlich, dass solch eine Untersuchung in der Andrologie in Marburg stattgefunden hat, da die betroffenen Kontrollpersonen sich dann als Fälle in unserem Datensatz befinden würden (da es sich um Personen mit relevantem Geburtsdatum handelt).

Bei den Kontrollpersonen ist ebenso wie bei den Fällen wenig bzw. nichts über Bildung, Beruf und berufliche Position bekannt. Hier ist jedoch (im Gegensatz zu den Fällen) von einer heterogenen Verteilung hinsichtlich des sozialen Status auszugehen, da nicht nach Aufsuchen eines Arztes bzw. einer ärztlichen Untersuchung selektiert wurde. Einzige Kriterien zur Auswahl der Kontrollpersonen waren die Zeugung eines Kindes zum Untersuchungszeitpunkt der

Fälle sowie das Geburtsdatum. Beide Kriterien lassen keine Rückschlüsse bzw. Vermutungen zu Bildungsniveau, Beruf, beruflicher Position oder Einkommen zu.

5.9 Diskussion der Ergebnisse

Folgende eingangs in Abschnitt 1 formulierte Fragen sollten in der vorliegenden Studie untersucht und beantwortet werden:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und der (Über-)Lebenszeit von Männern?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und den Todesursachen von Männern?
- Unterscheidet sich die (Über-)Lebenszeit von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von der fekunder Kontrollen?
- Unterscheiden sich die Todesursachen von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von denen fekunder Kontrollen?

Die Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung ist dadurch erschwert, dass bisher offenbar nur zwei Studien in international zugänglichen Journalen publiziert sind, die sich mit ähnlichen Fragestellungen und vergleichbaren Datensätzen beschäftigen. Die folgenden Abschnitte beinhalten zunächst eine zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse, sowie die Beantwortung der untersuchten Fragen. Anschließend folgt eine Gegenüberstellung der eigenen Befunde mit den Resultaten der beiden genannten Studien. Später werden überdies Erklärungsansätze vorgestellt, die einen Zusammenhang zwischen der männlichen Fertilität und der Mortalität begründen könnten.

5.9.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und der (Über-)Lebenszeit von Männern?

Zur Beantwortung dieser Frage wurde mittels nicht-parametrischer, semi-parametrischer und parametrischer Verfahren untersucht, ob sich die Überlebenszeit zwischen fertilen

und subfertilen Männern unterscheidet bzw. ob sich ein Zusammenhang zwischen der Gesamtfertilität (ein Index gebildet aus Spermienkonzentration, -gesamtzahl, -motilität und -morphologie) und der Überlebenszeit nachweisen lässt. Die Überlebenszeit wurde zum einen ab Geburt betrachtet, zum anderen ab Untersuchungszeitpunkt. Erstere Lebensspanne wurde zusätzlich zur Analyse aller Fälle auch in den nach dem Median des Geburtsdatums getrennten Subgruppen durchgeführt (bezeichnet als frühe und späte Kohorte).

5.9.1.1 Fertilitässtatus

Mittels des Kaplan-Meier-Schätzverfahrens und des Breslow-Tests wurden fertile und subfertile Fälle (nach Definition WHO (2010)), eingeteilt nach Spermienkonzentration, in der gesamten Stichprobe hinsichtlich möglicher Unterschiede in der Überlebenszeit verglichen. Es lassen sich hierbei keine Unterschiede feststellen. Bei getrennter Betrachtung der frühen und der späten Kohorte zeigt sich ein Unterschied zwischen den fertilen und subfertilen Fällen der frühen Kohorte zugunsten einer geringeren Mortalität der fertilen Fälle. Die semiparametrische Cox-Regression wurde unter Einbeziehung der Kontrollvariablen Lebenserwartung bei Geburt und Alter zum Untersuchungszeitpunkt durchgeführt, da bei diesen Variablen ein potentieller Einfluss auf die Mortalität vermutet werden konnte. Die Ergebnisse dieses Verfahrens konnten die Resultate der nicht-parametrischen Verfahren bestätigen. Auch hier wurden Unterschiede hinsichtlich der Mortalität von fertilen und subfertilen Fällen in der frühen Kohorte festgestellt. Für die Subfertilen wurde ein 1,46-fach höheres Sterberisiko ermittelt. Die parametrischen Verfahren, Gompertz-Makeham- und *Accelerated failure time* (AFT)-Modelle, wurden ebenfalls unter Einbeziehung der Kovariaten Alter zum Untersuchungszeitpunkt und Lebenserwartung bei Geburt durchgeführt. Die Ergebnisse der Cox-Regression können im Gompertz-Makeham-Modell nachvollzogen werden. Auch hier findet sich in der frühen Kohorte für die subfertilen Fälle ein um den Faktor 1,46 erhöhtes Sterberisiko. Bei Betrachtung aller Fälle sowie der späten Kohorte konnten keine Zusammenhänge zwischen Fertilitätsstatus und Mortalität festgestellt werden.

In den Weibull-, Log-normal- und Log-logistic-AFT-Modellen wurden unter Kontrolle von Lebenserwartung bei Geburt und Untersuchungsalter Unterschiede hinsichtlich der Lebenszeit

von Fertilen und Subfertilen in der frühen Kohorte festgestellt. Lediglich in den Exponential-AFT-Modellen wurde weder bei Betrachtung aller Fälle noch bei separater Analyse der frühen und späten Kohorte ein Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Lebenszeit nachweisbar. Jedoch erwies sich die Lebenserwartung bei Geburt in den Exponential-AFT-Modellen aller Fälle sowie der frühen Kohorte als eine die Lebensdauer beeinflussende Variable. Die Ergebnisse deuten auf eine Verlangsamung des Vergehens der Lebenszeit bei höherer Lebenserwartung hin.

Aufgrund der Unterschiedlichen Befunde der frühen und späten Kohorte wurde ein weiteres Regressionsmodell nach Cox durchgeführt, in welchem die Kohortenzugehörigkeit als Faktor aufgenommen wurde. Hierbei konnten keine Mortalitätsunterschiede zwischen den Kohorten festgestellt werden. Auch der Fertilitätsstatus, die Lebenserwartung bei Geburt sowie das Alter bei Untersuchung erwiesen sich nicht als Prädiktoren der Überlebenszeit.

An dieser Stelle sollte jedoch darauf hingewiesen werden, dass viele der Modelle eher ungünstige Werte für die Modellanpassung haben.

5.9.1.2 Gesamtfertilität

Die oben beschriebenen Modelle der semi-parametrischen sowie der parametrischen Verfahren wurden für die Gesamtfertilität ebenfalls durchgeführt. Es wurden wiederum in alle Modelle die Lebenserwartung bei Geburt und das Alter zum Untersuchungszeitpunkt als Kovariaten aufgenommen. Hier wurde allerdings auf eine separate Betrachtung der frühen und späten Kohorte verzichtet.

Im Cox- und im Gompertz-Makeham-Modell konnte ein sinkendes Mortalitätsrisiko bei steigender Gesamtfertilität ermittelt werden. Auch hier bestätigen alle AFT-Modelle mit Ausnahme des Exponential-AFT-Modells diese Befunde. Die Werte für die Modellanpassung sind bei der Untersuchung der Gesamtfertilität deutlich besser als bei Betrachtung des Fertilitätsstatus.

5.9.1.3 Überleben ab Untersuchung

Für die Untersuchung der Lebensdauer ab Untersuchungszeitpunkt wurden die bereits genannten semi-parametrischen und parametrischen Modelle verwendet. Als unabhängige Variablen wurden zum einen die Fertilitätsvariable (Fertilitätsstatus bzw. Gesamtfertilität) aufgenommen, zum anderen die ferne Lebenserwartung sowie das Alter zum Untersuchungszeitpunkt.

Für die Fertilitätsgruppen (fertil/subfertil) konnten Unterschiede im Sterberisiko weder in der Cox-Regression noch im Gompertz-Makeham-Modell nachgewiesen werden. In beiden Modellen erwies sich allerdings das Alter bei Untersuchung als erklärende Variable. Bei höherem Alter nahm das Mortalitätsrisiko um den Faktor 1,1 zu. Im Weibull-AFT-Modell sowie im Log-Logistic-Modell wurden keine Zusammenhänge zwischen Fertilitätsstatus und Lebenszeit ermittelt. Im Exponential-Modell wurden keine Unterschiede in der Ausfallzeit von Fertilen und Subfertilen festgestellt, jedoch erwiesen sich die ferne Lebenserwartung sowie das Alter bei Untersuchung als Einflussfaktoren. Das Log-normal-AFT-Modell stellte nur für die ferne Lebenserwartung einen Zusammenhang mit dem Vergehen der Lebenszeit fest.

Für die Gesamtfertilität waren die Ergebnisse der Modell-Rechnungen konsistenter. Sowohl im semi-parametrischen Cox-Modell als auch im parametrischen Gompertz-Makeham-Modell nahm das Mortalitätsrisiko bei steigender Gesamtfertilität ab (jeweils um den Faktor 0,9). In beiden Modellen erwies sich zudem das Alter bei Untersuchung als erklärende Variable. Die AFT-Modelle bestätigten die Ergebnisse der genannten Verfahren. In allen vier Varianten zeigte sich eine Verlangsamung im Vergehen der Lebenszeit bei zunehmender Gesamtfertilität. Im Exponential-AFT-Modell konnten überdies Zusammenhänge zwischen Lebenszeit und ferner Lebenserwartung sowie zwischen Lebenszeit und Alter bei Untersuchung festgestellt werden.

5.9.1.4 Beantwortung ersten der Frage

Da Unterschiede in der Mortalität von Fertilen und Subfertilen nur bei Betrachtung der frühen Kohorte gefunden wurden, kann nicht auf einen grundsätzlichen Zusammenhang geschlossen werden. Es ist nicht sicher, warum ein Mortalitätsunterschied nur in einem Teil der Stichprobe zu finden ist. Um einen möglichen Kohorteneffekt auf die Mortalität zu überprüfen, wurde daher in einem weiteren Modell (Regressionsanalyse nach Cox) die Kohortenzugehörigkeit als Faktor aufgenommen. Da keine Mortalitätsunterschiede zwischen den Kohorten festgestellt wurden, legt dies den Schluss nahe, dass es sich bei den differierenden Befunden der frühen und späten Kohorte nicht um die Folge eines Kohorteneffekts handelt. Fehlende Zusammenhänge zwischen dem Fertilitätsstatus und der Mortalität in diesem Modell und den Modellen zur Untersuchung aller Fälle sowie der späten Kohorte, könnten auf die hohe Anzahl zensierter Fälle zurückgeführt werden.

Die erste Frage kann nicht abschließend beantwortet werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Zusammenhang zwischen Fertilität und Mortalität bei Männern besteht, jedoch konnte dies mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden.

5.9.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen der Fertilität und den Todesursachen von Männern?

5.9.2.1 Fertilitässtatus

Bei den durchgeführten Analysen mittels univariater (χ^2-Test nach Pearson) sowie multivariater Methoden (binär logistische Regression) konnten keine Unterschiede in der Häufigkeit der einzelnen Todesursachen-Kategorien zwischen den Fertilitätsgruppen gefunden werden. Weder die Todesursache „Krebs“ noch „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ und „Erkrankungen des Atmungssystems“ differieren zwischen den Fertilitätsgruppen. Fertile und Subfertile sterben an den gleichen Todesursachen. Jedoch erwies sich das Sterbealter bzw. das Alter bei Untersuchung in den Modellen der binär logistischen Regression als erklärende Variable. Je älter ein Fall geworden ist, desto geringer war das Risiko an Krebs und desto höher das

Risiko, an einer Erkrankung des Kreislaufsystems verstorben zu sein. Wurde nur das Alter bei Untersuchung (neben dem Fertilitätsstatus) als Kontrollvariable in das Modell aufgenommen, zeigte sich für die Todesursache „Krebs“ ein Zusammenhang in gleicher Effektrichtung wie zuvor beim Sterbealter. Für die Todesursache „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ konnte keine Einfluss des Untersuchungsalters festgestellt werden.

Diese Alterseffekte sind vergleichbar mit denen in der Todesursachenstatistik der männlichen Allgemeinbevölkerung, d. h. ein höheres Risiko, an Krebs zu sterben bei verhältnismäßig jüngeren und ein höheres Risiko an Krankheiten des Kreislaufsystems zu sterben bei verhältnismäßig älteren Männern (Statistisches Bundesamt, 2008). Jedoch sind die Effekte in der vorliegenden Studie sehr gering.

Die Modelle für „Erkrankungen des Atmungssystems“ ermittelten keinerlei Zusammenhänge.

5.9.2.2 Gesamtfertilität

Die binär logistische Regression ermittelt keinen Zusammenhang zwischen dem Risiko an „Krebs“, „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ oder „Erkrankungen des Atmungssystems“ zu versterben und der Gesamtfertilität. Es erweist sich jedoch erneut das Sterbealter als Prädiktor der Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“. In höherem Alter nimmt das Risiko an „Krebs“ verstorben zu sein bzw. zu versterben ab, während das Risiko an einer „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ verstorben zu sein bzw. zu versterben zunimmt. Für „Erkrankungen des Atmungssystems“ wurden keine Zusammenhänge mit den untersuchten Kovariaten festgestellt.

5.9.2.3 Beantwortung der zweiten Frage

Die zweite Frage bzgl. eines Zusammenhangs zwischen der Fertilität von Männern und ihren Todesursachen muss in der vorliegenden Studie eindeutig mit „nein“ beantwortet werden. Den drei in der Studienpopulation am häufigsten vorkommenden Todesursachen „Krebs“, „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ und „Erkrankungen des Atmungssystems“

konnten keine Beziehungen mit der Fertilität (weder Fertilitätsstatus noch Gesamtfertilität) nachgewiesen werden.

5.9.3 Unterscheidet sich die (Über-)Lebenszeit von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von der fekunder Kontrollen?

Der Vergleich der Überlebenszeiten von Fällen und Kontrollen wurde gruppenweise mit Kaplan-Meier-Schätzer, Breslow-Test und der semi-parametrischer Cox-Regression (unter Kontrolle der Lebenserwartung bei Geburt) durchgeführt. Zunächst wurde jedoch überprüft, ob sich subfertile und fertile Fälle dieser Untersuchungsgruppe hinsichtlich ihrer Mortalität unterscheiden. Subfertile wiesen ein 1,4-mal höheres Sterberisiko auf als Fertile. Beim Vergleich aller Fälle dieser Untersuchungsgruppe mit der Gruppe der Kontrollen ließen sich weder mit dem nicht-parametrischen noch mit dem semi-parametrischen Verfahren Differenzen in der Überlebenszeit finden. Auch der Vergleich von jeweils den subfertilen und fertilen Fällen mit den Kontrollen ergab gleiche Mortalitätsrisiken für die Subgruppen.

Die Frage nach einem Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen hinsichtlich der Überlebenszeit muss hier mit „nein“ beantwortet werden.

5.9.4 Unterscheiden sich die Todesursachen von fertilen und subfertilen Männern der Untersuchungsgruppe von denen fekunder Kontrollen?

Zur Untersuchung von Unterschieden in den Todesursachen von Fällen und Kontrollen wurden zunächst paarweise Vergleiche mittels des McNemar-Tests durchgeführt, d. h. Fälle und Kontrollen wurden als paarweise verbundene Stichproben behandelt. Die Analysen beschränkten sich auf die Betrachtung der Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“, da die übrigen Todesursachen zu geringe Fallzahlen aufwiesen.

Der McNemar-Test ermittelte keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“. Zusätzlich zu Analyse aller Fall-Kontroll-Paare wurden getrennte Betrachtungen jeweils der Paare durchgeführt, deren Fall fertil bzw.

deren Fall subfertil war. Auch hier konnten keine Unterschiede hinsichtlich der beiden Todesursachen festgestellt werden.

Neben den paarweisen Vergleichen wurden die beiden Gruppen, d. h. Fälle und Kontrollen, als unverbundene Stichproben betrachtet, wobei nur die Fälle herangezogen wurden, denen grundsätzlich eine Kontrolle zugeordnet ist. Für die Analysen wurde die binär logistische Regression herangezogen. Auch hier wurde erst überprüft, ob sich fertile und subfertile Fälle hinsichtlich ihrer Todesursachen unterscheiden. Dies war nicht der Fall. Auch die Gruppenzugehörigkeit (Zugehörigkeit zur Fall- bzw. Kontroll-Gruppe) konnte nicht als Prädiktor der Todesursachen ausgemacht werden. Ein Vergleich der fertilen Fälle mit allen Kontrollen bzw. der subfertilen Fälle mit allen Kontrollen konnte ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen der Gruppenzugehörigkeit und den Todesursachen ermitteln.

Die Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass auch die Frage nach einem Unterschied zwischen Fällen und Kontrollen in Bezug auf die Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ mit „nein“ beantwortet werden muss.

5.10 Erklärungsansätze für einen Zusammenhang von Fertilität und Mortalität bei Männern im Kontext aktueller Literatur

Die nach Kenntnis der Autorin einzigen Studien zu Zusammenhängen zwischen der Fertilität und der Mortalität von Männern sind von Groos (2006) bzw. Groos et al. (2006) und Jensen et al. (2009). Erstere beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der Lebenszeit-Mortalität, d. h. der Lebensspanne ab Geburt, und dem Fertilitätsstatus von Männern, wobei sich die Vorgehensweise von der aktuellen Untersuchung unterscheidet. Die Studie von Groos (2006) sowie die vorliegende Arbeit basieren auf den gleichen Spermiogrammen (Spermiogramme aus der Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik in Marburg), wobei der aktuelle Datensatz um vier weitere Untersuchungsjahrgänge erweitert und der Beobachtungszeitraum um ebenfalls vier Jahre verlängert wurde. Jedoch wurden in der Vorgänger-Studie (Groos, 2006) Fälle mit die Spermatogenese potentiell beeinflussender Comorbidität ausgeschlossen. In der Untersuchung wurde festgestellt, dass subfertile Männer eine höhere Mortalität aufweisen als fertile Männer. Eine separate Auswertung ergab, dass

das höhere Sterberisiko der Subfertilen auf den Unterschied in der Mortalität der Normo- und Oligozoospermen zurückzuführen war, wobei oligozoosperme Fälle ein doppelt so hohes Sterberisiko aufwiesen wie die normozoospermen. Allerdings beschränkt sich dieses Ergebnis auf Fälle die vor dem 5.8.1931 geboren wurden (Median des Geburtsdatums der dort verwendeten Stichprobe). Weitere Unterschiede der aktuellen mit der Vorgänger-Studie betreffen den Ausschluss der Azoospermen sowie die Verwendung der WHO-Richtlinien unterschiedlicher Jahre (1999 vs. 2010). Die erste Einschränkung wird jedoch dadurch behoben, dass Groos (2006), wie bereits erwähnt, normo- und oligozoosperme Fälle im direkten Vergleich betrachtet hat. Die zweite Einschränkung bleibt bestehen, wobei die gleiche Effektrichtung der aktuellen sowie der Befunde von Groos (2006) eine Ähnlichkeit der Ergebnisse bestätigt.

Die Ergebnisse der Modelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Gesamtfertilität und Überlebenszeit, deuten auf einen gemeinsamen Einfluss der vier darin enthaltenen Spermienparameter hin. Dieses Resultat ist vergleichbar mit den Angaben in Jensen et al. (2009), die in einer Dänischen Population eine abnehmende Mortalität bei steigender Spermienkonzentration (bis zu einer Konzentration von 40×10^6) und zunehmenden Anteilen motiler und morphologisch normaler Spermien nachweisen konnten. Jedoch sollte bei der Interpretation der Gesamtfertilität die unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Parameter nicht außer Acht gelassen werden, nach der die Spermienkonzentration und die Spermiengesamtzahl stärker auf den Faktor, d. h. die Gesamtfertilität, laden als Motilität und Morphologie.

Auch der Befund, dass Zusammenhänge zwischen der Fertilität und der Mortalität nicht auf bestimmte Todesursachen zurückzuführen ist, ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Jensen et al. (2009). Auch dort konnte die nachgewiesene Beziehung zwischen der Spermienkonzentration und der Mortalität nicht mit Differenzen in den Todesursachen fertiler und subfertiler Männer begründet werden. Jensen und Kollegen vermuten, dass fertile und subfertile Männer zwar letztendlich an den gleichen Todesursachen sterben, sich jedoch der Umgang mit der Erkrankung und die Robustizität zwischen fertilen und subfertilen Männern unterscheidet. Sie sterben zwar letztendlich ebenso wie die Subfertilen an der Erkrankung, nur leben sie länger mit der Erkrankung. Die männliche Fertilität bzw. die

Spermienqualität könnte demnach ein Biomarker für den allgemeinen Gesundheitszustand sein, der mit einer besseren Überlebenschance einhergeht.

Der registerbasierten Studie von Jensen et al. (2009) lag ein Datensatz von 43 000 Männern zugrunde. Dies ist eine wesentlich höhere Fallzahl verglichen mit der der vorliegenden Studie (n=1 202). Ein Vorteil, der eine solch hohe Zahl an Fällen begünstigt, liegt darin, dass Dänemark neben zahlreichen anderen Ländern zentrale Register führt. So gibt es ein zentrales Melderegister, ein Mortalitäts- und ein Statistikregister. Über die Identifikationsnummer eines jeden Einwohners Dänemarks, können die Informationen dieser Register für jeden Fall zusammengeführt werden. Letztgenanntes Register enthält Angaben über Krebsfälle, Todesursachen und Kinderzahl (inklusive Adoptivkinder) (Jensen et al., 2009). In der vorliegenden Arbeit war die Datenaufnahme dadurch erschwert, dass solche zentralen Register in Deutschland bisher nicht oder noch nicht vollständig existieren.

Eine Einordnung des Vergleichs von Fällen und Kontrollen in den aktuellen Forschungsstand ist nicht möglich, da in keiner der Publikationen, die sich ebenfalls mit Zusammenhängen von Fertilität und Mortalität bei Männern befassen, solch eine Vorgehensweise beschrieben wird. Der Befund, dass mit den zur Verfügung stehenden Daten keine Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeit und den Todesursachen von Fällen und Kontrollen nachgewiesen werden konnten, könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die Kontrollpersonen trotz der Tatsache, dass sie Väter waren, oligozoosperm gewesen sein könnten. Damit könnte erklärt werden, warum auch der Vergleich der subfertilen Fälle mit den (fekunden) Kontrollen keine Unterschiede zu Tage fördert. Ein weiterer Ansatz zur Begründung der Resultate liegt möglicherweise darin, dass es sich bei den Fällen um eine Gruppe handelt, die vermutlich einen durchschnittlich höheren sozialen Status aufweist (Begründung siehe 5.3). Daher könnten subfertile Fälle, auch wenn sie im Vergleich zu fertilen Fällen eine höhere Mortalität haben, einen im Vergleich zu einer Population aus der Allgemeinbevölkerung besseren Gesundheitszustand aufweisen. Dies wäre begründet mit Untersuchungen, die zeigen, dass bei Statushöheren häufig ein besseres Gesundheitsverhalten sowie eine höhere Bereitschaft für Arztbesuche festgestellt werden kann (Klein et al., 2001). Diese Mutmaßungen würden zwar erklären, warum sich subfertile Fälle nicht von den Kontrollen unterscheiden. Gleichzeitig würde dies jedoch bedeuten, dass fertile Fälle eine geringere Mortalität im Vergleich zu

den Männern der Kontrollgruppe aufweisen müssten, da neben dem mutmaßlich besseren Gesundheitszustand, angezeigt durch eine Spermienkonzentration von $\geq 15 \times 10^6$/ml, ein durchschnittlicher höherer sozioökonomischer Status zu vermuten wäre. In der analysierten Studienpopulation konnte jedoch kein Unterschied in der Mortalität von fertilen Fällen und den Kontrollen festgestellt werden.

Verschiedene Faktoren, die neben den bereits genannten Erklärungsansätzen einen Beitrag zur Erklärung eines potentiellen Zusammenhanges zwischen der Fertilität und der Mortalität von Männern leisten könnten, werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt. Da einige dieser Aspekte bereits in Abschnitt 2 beschrieben wurden, wird in diesen Punkten auf eine ausführliche Darstellung verzichtet.

5.10.1 Biologische Faktoren

5.10.1.1 Bedingungen *in utero*

Die Hypothese des testikulären Dysgenesie-Syndroms (TDS) besagt, dass Hypospadiasis, Hodenkrebs, Maldeszensus testis und Spermatogenesestörungen auf dasselbe Syndrom zurückzuführen sind und durch die gleichen Risikofaktoren verursacht werden (Skakkebaek, 2004). Möglicherweise beeinflussen diese *in utero*-Faktoren nicht nur das reproduktive System, sondern gleichzeitig andere körperliche Systeme und fördern damit das Auftreten von Erkrankungen in späteren Lebensphasen. Auch in der bereits in Abschnitt 2.1.5 erwähnten *fetal origin hypothesis* nach Barker et al. (1989) wird die Vermutung formuliert, dass die Gesundheit von vorgeburtlichen Einflüssen mitbestimmt wird. Die Ernährungssituation im Mutterleib und in der frühen Kindheit spielt hierbei eine übergeordnete Rolle. Auch hier könnte gemutmaßt werden, dass ungünstige intrauterine Bedingungen sich gleichzeitig auf die reproduktiven Funktionen auswirken. Aufgrund dieser in den Hypothesen postulierten Zusammenhänge könnte eine Verbindung zwischen der Spermienqualität und -quantität und der Mortalität von Männern vermutet werden.

In diesem Zusammenhang gibt es Studien, die eine Verbindung zwischen einem niedrigen Geburtsgewicht und Herz-Kreislauf-Erkrankungen im Erwachsenenalter belegen (Barker

et al., 2002; Frankel et al., 1996). Zwischen dem Geburtsgewicht und der späteren Spermienqualität scheint hingegen keine Abhängigkeit zu bestehen (Olsen et al., 2000). In der vorliegenden Studie konnte kein gehäuftes Vorkommen von Krankheiten bei Subfertilen festgestellt werden, die durch die *fetal origin hypothesis* vorhergesagt werden (Erkrankungen des Kreislaufsystems und Diabetes) (Barker et al., 1989), was jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen in den Todesursachengruppen insbesondere hinsichtlich von Diabetes nicht als aussagekräftiger Befund betrachtet werden sollte.

5.10.1.2 Hormonelle Einflüsse

Als biologisch wirksamer Faktor zur Erklärung einer Verbindung reproduktiver Vorgänge und der Mortalität sollte das wichtigste männliche Geschlechtshormon – das Testosteron – nicht außer Acht gelassen werden. Neuere Untersuchungen zeigen Zusammenhänge niedriger Testosteronwerte mit kardiovaskulären Risikofaktoren. So entdeckten Tsai et al. (2004) eine über das Körperfett vermittelte inverse Beziehung zwischen Testosteron und Insulinresistenz (Hauptsymptom eines Typ-II-Diabetes). In einer prospektiven Studie von Stellato et al. (2000) wurde ebenfalls ein inverser Zusammenhang zwischen freiem Testosteron und der Insulinresistenz ermittelt. Auch bei gesunden männlichen Veteranen konnte ein Zusammenhang zwischen Testosteron und der Mortalität festgestellt werden. Shores et al. (2006) haben in einer prospektiven dieser Männer eine erhöhte Mortalität bei denen mit niedrigen Serum-Testosteronwerten (<250 ng/dl) nachgewiesen.

5.10.1.3 Genetische Faktoren

Verschiedene genetische Störungen verursachen Fertilitätsstörungen und beeinträchtigen zugleich andere Organsysteme. Folge hiervon können eine eingeschränkte Lebensqualität sowie eine verkürzte Lebenserwartung aufgrund des Einflusses der genetischen Erkrankung auf die physische und psychische Gesundheit sein. Zwar sind solche Störungen in der Regel sehr selten und daher vermutlich nicht oder nur in Einzelfällen unter den in der vorliegenden Studie untersuchten ehemaligen Patienten zu finden. Dennoch sollen hier einige Krankheitsbilder besprochen werden.

Der Zusammenhang des Klinefelter-Syndroms mit Fertilitätsstörungen wurde bereits in Abschnitt 2.4.3 beschrieben. Dieses Krankheitsbild beruht auf einer Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen während der mütterlichen oder väterlichen Meiose oder in der frühen Embryonalentwicklung, durch die von der Normalform abweichende Karytypen entstehen. Die am häufigsten zu findende Karyotypformel bei Männern mit Klinefelter-Syndrom ist 47,XXY. Neben der gestörten Spermatogenese fallen besonders die Androgenmangelsymptome und Folgen auf, die sich u. a. in einer Osteoporose mit gehäuften Knochenbrüchen äußern. Des Weiteren sind Lungenembolien, Adipositas, und Diabetes mellitus gehäuft zu beobachten (Bojesen et al., 2006*b*; Bojesen et al., 2006*a*). Auch viele andere Körperbereiche sind von einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko betroffen. Das Klinefelter-Syndrom tritt mit einer Prävalenz von ca. 0,2 % in Erscheinung.

Als eine weitere Störung, die auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist, ist das Kallmann-Syndrom (siehe auch 2.4.1) zu nennen, dass mit einer Häufigkeit von 1:10 000 zu beobachten ist. Gekennzeichnet ist dieses Krankheitsbild durch eine Störung in Ausschüttung oder Wirkung des hypothalamischen GnRH mit einem daraus resultierenden Hypogonadismus (Behre et al., 2009*b*). Durch den Mangel an LH und FSH sind Reifung der Keimzellen und Testosteronproduktion deutlich gestört, so dass die betroffenen Männer ohne Therapie infertil sind. Klinisch manifestiert sich das Kallmann-Syndrom in verringerter oder gestörter Pubertätsentwicklung, Kryptorchismus, vermindertem Riechvermögen, subnormalem Hodenvolumen, zurückgebliebenen sekundären Geschlechtsmerkmalen (z. B. reduzierte Körperbehaarung, ausbleibender Stimmbruch) und verringerter Libido. Neben den Störungen der Fertilität können Hörstörungen, Gaumenspalten und das einseitige fehlen einer Niere beobachtet werden.

Als eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen tritt die zystische Fibrose (Mukoviszidose) auf. Die Erkrankung ist dadurch gekennzeichnet, dass sich aufgrund einer Fehlfunktion der Chloridkanäle die Sekretzusammensetzung exokriner Drüsen verändert und daraus folgend der Wassergehalt des Bronchialsekrets sinkt. Ebenfalls davon betroffen sind die Sekrete der Bauchspeicheldrüse, des Dünndarms, der Leber (Galle) und der Schweißdrüsen. Dies Sekrete werden zähflüssig und führen in den betroffenen Organen zu Funktionsstörungen unterschiedlicher Art. Männer mit zystischer Fibrose sind i. d. R. als

Folge eines Verschlusses oder eines gänzlichen Fehlens der Samenleiter azoosperm (Kaplan et al., 1968).

Ein weiterer Ansatz aus der Literatur unterstützt die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen Fertilität und Lebensdauer. Bereist in Abschnitt 2.1.4 wurden die Telomerlängen in den Zellen als Biomarker für Alterung und Überleben vorgestellt. In einem neueren Ansatz von Kimura et al. (2008) zeigt sich eine Beziehung zwischen dem Alter und der Telomerlänge, insofern, dass Spermatogenesestammzellen möglicherweise eine langsamere Teilungsrate aufweisen und daher länger überleben. So weisen die Spermien älterer gesunder Männer längere Telomeren auf als die jüngerer gesunder Männer (Kimura et al., 2008). Hieraus könnte die Überlegung abgeleitet werden, dass Männer mit hohen Spermienkonzentrationen möglicherweise mehr sich langsam teilende Stammzellen haben.

5.10.2 Lebensstil

Schlechte Spermawerte und gesundheitliche Beeinträchtigungen könnten in Zusammenhang mit einem ungünstigen Lebensstil stehen. Hassan und Killick (2004) befragten 2 112 schwangere Frauen mittels eines schriftlichen Fragebogens u. a. über TTP, individuelle und Lifestylefaktoren von sich selbst und ihrem Partner inklusive Alter, Körpergröße und -gewicht, sowie Alkoholkonsum und Rauchverhalten. Bei der Auswertung stellte sich heraus, dass bei steigender Anzahl negativer Lifestylefaktoren die durchschnittliche TTP steigt. Auch in anderen Studien wurden Zusammenhänge zwischen Lebensstilfaktoren und Ejakulatparametern untersucht. Martini et al. (2004) konnten ebenfalls negative Einflüsse von Tabak und Alkohol auf Ejakulatmenge und Spermienkonzentration feststellen, jedoch wurden keine voneinander unabhängigen Effekte von Alkohol und Tabak entdeckt. Nach einer Untersuchung von Künzle et al. (2003) ist Zigarettenkonsum mit einer reduzierten Spermienqualität verbunden. Betroffen sind dabei v.a. die Spermienkonzentration, -gesamtzahl sowie der Anteil motiler Spermien.

Die Frage ist, ob und inwieweit der Lebensstil mit der Kinderlosigkeit gekoppelt ist. Zum einen führen ungünstige Faktoren wie z. B. Rauchen zu verminderten Spermienparametern. Zum anderen könnte Kinderlosigkeit der Auslöser ungesunden und riskanten Verhaltens

sein. Im nachkommenden Abschnitt sollen die Folgen von Kinderlosigkeit auf verschiedene Lebensaspekte näher betrachtet werden. Es sollen Studien vorgestellt werden, die Mortalität im Zusammenhang mit der Kinderzahl untersucht haben, sowie Publikationen über soziale und verhaltensbezogene Aspekte der Kinderlosigkeit. Auch im Rahmen partnerschaftlicher Beziehungen spielt es eine Rolle, ob Kinder geboren werden.

5.10.3 Kinderlosigkeit und ihre Folgen

Soziale Faktoren könnten erklärend für eine höhere Mortalität subfertiler Fälle herangezogen werden. Zwar liegen über die eigene Stichprobe keine Informationen darüber vor, ob die ehemaligen Patienten nach der Untersuchung Vater wurden. Auch ist nicht bekannt, ob eine Ehe mit oder ohne Kinder gehalten hat. Es könnte jedoch vermutet werden, dass subfertile Männer häufiger kinderlos blieben als fertile Männer. Daher werden in den anschließenden Abschnitten Zusammenhänge zwischen familiären Faktoren und der Gesundheit, der Mortalität und den Todesursachen vorgestellt und diskutiert.

Grundy und Kravdal (2008) untersuchten an einer norwegischen Population den Zusammenhang zwischen der Reproduktionsgeschichte und der Mortalität im späten Mittelalter. Dabei stellten sie u. a. fest, dass das Sterberisiko (Odds ratio) für kinderlose Männer und Frauen am höchsten ist, gefolgt von Personen mit nur einem Kind. Diese Ergebnisse bleiben auch nach Kontrolle für den Familienstand erhalten. Bei alleiniger Betrachtung von Vätern ermittelten Grundy und Kravdal (2008) die höchste Mortalität für die, mit nur einem Kind und die geringste für Väter von drei Kindern. In derselben Studie wurde auch eine erhöhte Mortalität bei Männern gefunden, welche Vater wurden, bevor sie 23 Jahre alt waren. Die Autoren machen jedoch darauf aufmerksam, dass für einige mögliche Confounder nicht kontrolliert werden konnte (z. B. Religion, Leben auf dem Land). In einer weiteren Untersuchung stellten Grundy und Kravdal (2010) fest, dass im Vergleich zu Eltern mit Kindern Elternteile ohne Kinder oder mit nur einem Kind eine höhere Mortalität in fast allen Todesursachengruppen haben. Dies gilt sowohl für Männer als auch für Frauen. Eine Kontrolle für Ehestand und zwei geographische Variablen reduzierte den Effekt der Kinderlosigkeit auf die Mortalität. Unter der genannten Kontrolle finden sich die stärksten positiven Zusammenhänge bei Männern

zwischen Kinderlosigkeit bzw. wenigen Kindern und Alkohol bezogenen Todesursachen, Atemwegserkrankungen sowie „anderen Ursachen“. Die Vaterschaft für viele Kinder steht in positivem Zusammenhang mit dem Tod durch Unfälle, Gewalt sowie Kreislauferkrankungen. Nach Stratifizierung für das Ausbildungniveau zeigte sich ein positiver Zusammenhang zwischen Vaterschaft für viele Kinder und der Sterblichkeit durch Unfälle oder Gewalt nur für das niedrigste Ausbildungsniveau. Ein negativer Zusammenhang zwischen der Vaterschaft für viele Kinder und alkoholbedingten Todesursachen ergibt sich nur in der höchsten Ausbildungsgruppe.

In einer schwedischen Untersuchung zum Zusammenhang zwischen Kinderlosigkeit und der Mortalität von Männern entdeckten Weitoft et al. (2004) ein im Vergleich zu Männern mit Kindern (mit denen sie auch zusammenleben) erhöhtes Mortalitätsrisiko bei kinderlosen Männern und Männern, die nicht mit ihren Kindern zusammenleben bzw. kein Sorgerecht hatten. Erhöht insbesondere ist das Risiko, an Verletzungen oder Folgen von Suchtverhalten zu sterben. Aber auch die Gesamtsterblichkeit sowie das Risiko einer Krankheit des Kreislaufsystems zu erliegen, steigt bei kinderlosen Männern. Diese Effekte blieben nach Kontrolle für den sozioökonomischen Status erhalten, wenn auch in abgeschwächter Form. Kotler und Wingard (1989) dagegen konnten weder einen Einfluss der Anzahl von Kindern auf das männliche Sterberisiko feststellen noch der Anwesenheit eines Kindes im Haushalt.

Ferner sind Eltern in andere soziale Gefüge eingebunden als Kinderlose. So entstehen durch Kindergarten und Schule Kontakte zu Erziehern/Lehrern und anderen Eltern. Auch der Bezug zu Nachbarn, Verwandten und Freunden wird durch das Zusammenleben mit Kindern beeinflusst (Riessmann und Gerstel, 1985). Es gibt Hinweise darauf, dass junge Männer eher als Frauen und ältere Männer zu riskanten Verhaltensweisen neigen, wie z. B. übermäßigem Alkoholkonsum. Überdies ist ein solches Verhalten eher bei unverheirateten und kinderlosen Menschen zu beobachten und nimmt bei instabilen Umweltbedingungen zu (zur Übersicht siehe Hill und Chow (2002)). Testosteronwerte reflektieren in einem gewissen Rahmen das Verhalten in Bezug auf Partner- und Elternschaft. Ein positiver Zusammenhang zwischen Testosteron und Aggressivität konnte in einer Meta-Analyse von 45 Studien ermittelt werden (Book et al., 2001). Bemerkenswert ist, dass die Testosteron-Werte von Männern in festen Partnerschaften geringer zu sein scheinen als die von Männern, die sich nicht in einer solchen

Beziehung befinden (Burnham et al., 2003). Auch hat es den Anschein, dass die Vaterschaft Einfluss auf den Testosteronspiegel hat hinsichtlich eines absinkenden Wertes bei Vätern (Berg und Wynne-Edwards, 2001).

In dieser Hinsicht wären bei kinderlosen Männern ein höherer Anteil von Krankheiten und Todesursachen zu erwarten, die auf ungesundes risikoreiches Verhalten zurückzuführen sind. Aufgrund der in der vorliegenden Studie geringen Fallzahlen in den einzelnen Todesursachenkategorien konnte ein solcher Zusammenhang nicht untersucht werden.

Neben dem Einfluss der Kinderlosigkeit auf Lebensqualität, risikoreiches Verhalten, sowie auf soziale Einbindung, könnte sie auch das Scheitern einer Ehe zur Folge haben, da davon auszugehen ist, dass ungewollte Kinderlosigkeit langfristig eine Belastung der Partnerschaft darstellt (Bengel et al., 2000). Der Ehe wird ein protektiver Mechanismus zugeschrieben, der insbesondere bei Männern eine längere Lebensdauer begünstigt (Alber, 2005). Demnach könnte sich das Scheitern einer Ehe negativ auf die Morbidität und Mortalität auswirken. Eine Untersuchung von Brockmann und Klein (2004) zeigt, dass negative Ereignisse wie Scheidung und Verwitwung unmittelbar ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach sich ziehen. Auch hier könnte ein Erklärungsansatz darin liegen, dass sich Männer in einer Partnerschaft weniger riskant und gesundheitsbewusster verhalten (Backett und Davison, 1995). Auch lässt nach einer Scheidung häufig der Kontakt des Vaters zu den Kindern nach (Tomassini et al., 2004). Im Rahmen der Betrachtung eines Zusammenhanges zwischen Ehe und Mortalität und Morbidität sollte jedoch ein potentieller Selektionseffekt nicht außer Acht gelassen werden, nach welchem Gesündere bessere Heiratschancen haben und längerfristige Beziehungen führen (Lillard und Panis, 1996).

Neben den langfristigen Folgen ungewollter Kinderlosigkeit, könnte auch die Diagnose einer In- bzw. Subfertilität die psychische und physische Gesundheit von Männern nachhaltig beeinflussen. Es gibt verschiedene Studien, die den Einfluss des Wissens über die In-/ Subfertilität von Männern untersuchten und zeigen konnten, dass die Diagnose als sehr belastend empfunden wird. Glover et al. (1996) stellten fest, dass subfertile Männer sehr unter ihrer Fertilitätsstörung leiden und auf einer klinischen Angstskala über 50 % erreichen.

Sie fühlen sich weniger männlich und ihre Lebenszufriedenheit ist schlechter. Strauß et al. (2004) entdeckten hingegen bei kinderlosen Männern keine psychischen Auffälligkeiten.

Aus den vorangegangenen Abschnitten geht hervor, wie komplex die Zusammenhänge der einzelnen Lebensbereiche und die ungewollte Kinderlosigkeit sind. Bisher ist es kaum möglich die Auswirkungen von Infertilität auf die Morbidität und die Mortalität unabhängig von sozialen Faktoren zu analysieren. Auch die Befunde der vorliegenden Studie können nicht als rein biologische Zusammenhänge interpretiert werden. Eine genauere Betrachtung des sozialen Umfeldes und der Verhaltensweisen der ehemaligen Patienten wären von großem Interesse. Dieser und weitere Ausblicke für zukünftige Forschungsvorhaben werden im folgenden Kapitel besprochen.

6 Fazit und Ausblick

Nachdem nun die Ergebnisse der vorliegenden Analysen dargestellt und interpretiert, sowie mögliche Erklärungen für die Ergebnisse vorgestellt wurden, sollen nun Schlüsse daraus gezogen werden. Des Weiterem sollen in diesem Kapitel mögliche fortführende Analysen angesprochen werden.

Die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung bezog sich auf die Untersuchung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen der Fertilität, d.h. der Spermatogenesefunktion, und der Gesamt- und todesursachenspezifischen Mortalität von Männern. In der vorliegenden Untersuchung konnte eine Beziehung zwischen Überlebenszeit und Fertilitätsstatus lediglich für die frühen Geburtsjahrgänge (frühe Kohorte) festgestellt werden. In der gesamten Stichprobe sowie in der späten Kohorte konnten keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität zwischen den Fertilitätsgruppen festgestellt werden. Jedoch erwies sich der aus den Parametern Spermienkonzentration, Spermiengesamtzahl, Motilität und Morphologie gebildete Gesamtfertilitäts-Index als Prädiktor der Überlebenszeit. Bei zunehmender Fertilität verringerte sich das Sterberisiko, wenn auch mit einem relativ schwachen Zusammenhang (HR=0,9). Die Analysen wurden zusätzlich zur gesamten Lebensspanne auch für die Überlebenszeit ab Untersuchung durchgeführt. Die Ergebnisse in Bezug auf die gesamte Studienpopulation konnten bestätigt werden. Eine getrennte Untersuchung der frühen und späten Kohorte wurde hierbei nicht durchgeführt.

Der Vergleich der Todesursachen von fertilen und subfertilen Fällen ergab keine Unterschiede hinsichtlich der Todesursachen „Krebs“, „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ und „Erkrankungen des Atmungssystems“. Auch die Gegenüberstellung von Fällen und Kontrollen (gruppen- und paarweise), konnte weder hinsichtlich der Überlebenszeit noch der Todesursachen Ungleichheiten feststellen.

Aufgrund der eigenen Befunde sowie der Ergebnisse von Groos (2006) bzw. Groos et al. (2006) und Jensen et al. (2009) ist ein Zusammenhang von männlicher Fertilität und Mortalität zu schließen, auch wenn die Befunde instabil sind (kein Mortalitätsunterschied von Fertilen und Subfertilen bei Betrachtung aller Fälle sowie in der späten Kohorte). Natürlich würde eine Betrachtung der hier analysierten Stichprobe in einigen Jahren mit dann aktualisiertem Vitalstatus der Fälle verlässlichere Informationen hervorbringen, da davon auszugehen ist, dass sich die Zahl der zensierten Fälle reduziert hat und das Verhältnis von unzensierten zu zensierten Fällen höher ist als in der vorliegenden Analyse. Ferner wäre eine höhere Anzahl von Leichenschauscheinen hilfreich, um eine differenziertere Untersuchung hinsichtlich der Todesursachen durchführen zu können. Hierbei könnten z. B. verhaltensbezogene Ursachen, wie alkohol- und durch das Rauchen bedingte Gründe, anlysiert werden. Eine weiterführende Untersuchung an diesem Datensatz und auch an anderen Populationen sollte in jedem Falle in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren muss in Betracht gezogen werden, dass Confounder nicht untersucht werden konnten, da über die Fälle wenig bekannt ist. Die für die aktuelle Studie zur Verfügung stehenden Informationen beschränken sich weitestgehend auf die Laborwerte aus der Ejakulat- und Spermienuntersuchung. Eine Einbeziehung verschiedener Parameter, die die Lebensumstände betreffen, würden eine differenziertere Betrachtung der Zusammenhänge zwischen Mortalität und Fertilität ermöglichen. Von besonderem Interesse für zukünftige Studien wären Informationen aus dem Lebenslauf der Fälle. Bedeutungsvoll wären Angaben über frühere Erkrankungen (zwischen Spermiogrammanalyse und Beobachtungsende), wie z. B. überstandene Krebserkrankungen oder überstandene Herzinfarkte, um Unterschiede in der Erkrankungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Fertilität untersuchen zu können. Dies könnte Aufschluss darüber geben, ob Fertile und Subfertile gleich häufig erkranken, Fertile die Krankheiten jedoch besser überstehen.

Auch Auskünfte zu sozialen Komponenten wären aufschlussreich, wie z. B. ob Fälle später noch leibliche Kinder, Adoptiv- oder Stiefkinder hatten und ob sie mit diesen zusammen gelebt haben. Ähnlich wäre das Wissen über den Familienstand relevant. Es ist zwar davon auszugehen, dass der überwiegende Teil der Spermiogrammpatienten zum Untersuchungszeitpunkt verheiratet war. Aber ob möglicherweise später eine Scheidung erfolgte, ist nicht

abzuschätzen. In dem Zusammenhang wäre auch von Interesse, ob nach einer Scheidung weitere Eheschließungen folgten. Es könnte auch sein, dass ein Fall sich nach der Untersuchung hat scheiden lassen und später mit einer neuen Frau Kinder zeugte oder mit ihren Kindern aus vorigen Beziehungen zusammenlebte. Das Ernährungsverhalten sowie der Konsum von Zigaretten und Alkohol würden ebenfalls wertvolle Parameter im Zusammenhang mit der Fertilität und der Mortalität liefern. Zudem könnten Laboranalysen des Blutes hinsichtlich bestimmter genetischer Faktoren (z. B. Telomerlängen), Unterschiede zwischen fertilen und subfertilen Männern zutage fördern, die die Differenzen in der Mortalität erklären könnten. Darüber hinaus haben die Untersuchungsergebnisse möglicherweise einen Einfluss auf den Lebenslauf. Eine Infertilitätsdiagnose könnte Folgen für die Ehe und für die psychische Verfassung und das Verhalten des Mannes gehabt haben.

Grundsätzlich wäre ein Aufbau zentraler Register in Deutschland der Forschung auf dem Gebiet der Sterblichkeit zuträglich. Die aufwendigen Recherchen in Einwohnermelde- und Gesundheitsämtern erschweren die Datenerhebung erheblich und beschränken den Vergleich mit registerbasierten Studien aus anderen Ländern. Überdies ist eine grundlegende Änderung bzgl. der Ausstellung der Leichenschauscheine zu bedenken. Zunächst sollte eine verbesserte Schulung aller Ärzte hinsichtlich der Durchführung einer Leichenschau sowie des Ausfüllens des Leichenschauscheins erfolgen. Ferner sollte eine Vereinheitlichung der Leichenschauscheine, die in den Bundesländern uneinheitlich sind, stattfinden. Möglicherweise ist zukünftig eine elektronische Form des Leichenschauscheins möglich, der die Problematik der Datenzusammentragung, aber auch die der teilweise unleserlichen Handschriften, lösen könnte.

Die vorliegende Studie konnte einen Beitrag zur Untersuchung potentieller Zusammenhänge der männlichen Fertilität und der Mortalität leisten. Die vorgestellten Befunde sowie die Resultate der beiden vorgestellten Studien von Groos et al. (2006) und Jensen et al. (2009) lassen Spekulationen über eine Funktion der Spermienqualität und -quantität als Marker der Mortalität zu.

7 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Gesamt- sowie der todesursachenspezifischen Mortalität und der Fertilität von Männern zu untersuchen. Datengrundlage hierfür waren Spermiogrammakten von Patienten, welche die Kinderwunschsprechstunde der Universitätshautklinik in Marburg zwischen 1949 und 1994 aufgesucht haben. Eingeschlossen wurden alle Spermiogramme von Patienten, die vor dem 1. 1. 1942 geboren wurden. Der Beobachtungszeitraum endete am 31. 12. 2006. Der Vitalstatus, der aufgenommenen Fälle wurde über Einwohnermeldeämter ermittelt, wobei festgehalten wurde, ob die Patienten am 31. 12. 2006 aktiv oder bereits verstorben waren. In letzterem Falle wurde das Sterbedatum vermerkt. Zur Analyse wurden grundsätzlich diejenigen Fälle ausgeschlossen, welche eine Azoospermie, also eine völlige Abwesenheit von Spermien im Ejakulat, aufwiesen (n=206). Insgesamt konnten 1 202 Fälle ermittelt werden, davon waren 360 (30,0 %) bis zum Beobachtungsende verstorben. Kopien der Leichenschauscheine der Verstorbenen mit den vom Arzt vermerkten Todesursachen wurden von den für die Sterbeorte zuständigen Gesundheitsämtern angefordert. Insgesamt lagen für die Untersuchung 330 Leichenschauscheine vor. Die in den Leichenschauscheinen vermerkten Todesursachen wurden durch eine Signiererin eines Statistischen Landesamtes nach der ICD-10 verkodet. Die Fälle wurden in Abhängigkeit ihrer Spermienkonzentration in unterschiedliche Fertilitätsgruppen eingeteilt, wobei sich die Einordnung nach den Referenzgrenzen der WHO (2010) für ein gesundes Spermiogramm richteten. Demnach gelten Männer mit einer Spermienkonzentration von $\geq 15 \times 10^6$/ml als fertil (normozoosperm) und Männer mit einer Spermienkonzentration von $< 15 \times 10^6$/ml als subfertil (oligozoosperm). Etwa 81,1 % der Fälle mit bekanntem Vitalstatus waren gemäß den Kriterien der WHO als fertil bzw. normozoosperm einzuordnen. 18,9 % der Fälle waren subfertil bzw. oligozoosperm.

Es ist zu vermuten, dass es sich bei dem Fällen um ein positiv selektiertes Kollektiv hinsichtlich des sozialen Status und des Ehestands handelt. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die Allgemeinbevölkerung ist dadurch erschwert.

Neben der Gegenüberstellung fertiler und subfertiler Fälle wurde ein Vergleich von Fällen mit fekunden Kontrollpersonen durchgeführt. Hierfür wurden Männer herangezogen die ein den Fällen entsprechendes Lebensalter aufwiesen und ungefähr zum Untersuchungszeitpunkt der Fälle ein Kind gezeugt haben. Die Auswahl der Kontrollen erfolgte über das Standesamt Marburg. Für die Analyse wurden 569 Kontrollen mit bekanntem Vitalstatus einer entsprechenden Anzahl von Fällen zugeordnet, die vor dem 1. 1. 1938 geboren wurden. Vitalstatus- und Todesursachenrecherche erfolgten analog zu der Vorgehensweise bei den Fällen.

Unter Verwendung des Kaplan-Meier-Schätzers wurden die Überlebensfunktionen der Fertilitätsgruppen dargestellt. Hierfür wurden die tatsächlichen Lebensdauern der Verstorbenen und die geschätzten Lebensdauern der noch lebenden Fälle herangezogen. Mit Hilfe des Log-Rank-, des Breslow- und des Tarone-Ware-Tests wurden die Überlebensfunktionen auf statistische Unterschiede überprüft. Bei Betrachtung aller Fälle konnten keine Unterschiede in der Überlebenszeit zwischen fertilen und subfertilen Fällen ermittelt werden. Wurde die Stichprobe nach dem Median des Geburtsdatums (06. 10. 1935) getrennt und die beiden Kohorten separat betrachtet, so zeigte sich eine höhere Mortalität der Subfertilen in der frühen Kohorte. Für die späte Kohorte konnte ein solcher Effekt nicht nachgewiesen werden. Ferner wurden semi-parametrische und parametrische Verfahren eingesetzt. Die semi-parametrische Cox-Regression konnte Unterschiede in der Mortalität der Fertilitätsgruppen in der frühen Kohorte bestätigen. Subfertile wiesen demnach gegenüber Fertilen ein 1,5-mal höheres Mortalitätsrisiko auf. Das parametrische Gompertz-Makeham-Modell sowie die Accelerated failure time (AFT)-Modelle, mit Ausnahme des Exponential-AFT-Modells, konnten diese Befunde ebenfalls nachweisen. Wie bereits in der Vorgänger-Studie, der Dissertation von Groos (2006), welche die vor dem 01. 01. 1938 geborenen Fälle einschloss, kann auch in dem erweiterten Datensatz eine niedrigere Mortalität von Fertilen gegenüber den Subfertilen belegt werden, wobei sich dieser Befund auf die frühe Kohorte beschränkte.

Neben dem Fertilitätsstatus (fertil vs. subfertil) wurde mit der Faktorenanalyse (Methode: Hauptkomponenten-Extraktion) ein Gesamtfertilitäts-Index (sog. Faktor oder Komponente) extrahiert, in welchem die Variablen Spermienkonzentration, -gesamtzahl, -motilität und -morphologie gewichtet nach ihrer Faktorladung in die Analysen einbezogen wurden. Unter Verwendung der gleichen semi-parametrischen und parametrischen Verfahren, die bereits bei der Untersuchung des Fertilitätsstatus herangezogen wurden, wurde ein Zusammenhang der Gesamtfertilität mit der Überlebenszeit in der gesamten Stichprobe ermittelt. Das Mortalitätsrisiko nahm bei zunehmendem Gesamtfertilitäts-Index ab.

Die semi-parametrischen und parametrischen Methoden wurden neben den genannten Untersuchungen für die gesamte Lebensspanne auch für die Betrachtung der Lebensdauer ab Untersuchungszeitpunkt eingesetzt. Hierbei ergaben sich vergleichbare Befunde, d. h. für fertile und subfertile Fälle konnten keine Unterschiede bezüglich der Überlebenszeit festgestellt werden. Die Gesamtfertilität erwies sich hingegen erneut als Prädiktor der Überlebenszeit.

Zur Untersuchung möglicher Unterschiede hinsichtlich der Todesursachen zwischen den Fertilitätsgruppen, wurden die Todesursachen zu Gruppen zusammengefasst. Die verstorbenen Fälle sind vor allem an Krebs (n=106; 32,1 %) an Erkrankungen des Kreislaufsystems (n=132; 40,0 %) sowie an Erkrankungen des Atmungssystems (n=29; 8,8 %) gestorben. Andere Todesursachen waren in dem Untersuchungskollektiv selten, so dass keine separaten Analysen für diese Gruppen durchgeführt wurden. Unter Verwendung bivariater und multivariater Verfahren konnten keine Unterschiede zwischen den Fertilitätsgruppen hinsichtlich der drei häufigsten Todesursachen nachgewiesen werden.

Ein Vergleich von Fällen und Kontrollen hat keine Mortalitätsunterschiede zwischen den beiden Gruppen ergeben. Sowohl in der paarweisen Betrachtung (als verbundene Stichproben) als auch in der gruppenweisen Analyse wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Todesursachen „Krebs“ und „Erkrankungen des Kreislaufsystems“ nachgewiesen.

Die Einordnung der aktuellen Ergebnisse in den Stand der Forschung wird dadurch erschwert, als dass sich offenbar nur zwei Studien in international zugänglichen Journalen der Untersuchung potentieller Zusammenhänge der Mortalität von Männern und ihrer Fertilität

gewidmet haben, nämlich die Dissertation von Groos (2006), deren Datensatz dem Primärdatensatz der vorliegenden Studie zugrunde liegt, sowie die große Registerstudie von Jensen et al. (2009). Die wenigen bekannten Publikationen kommen jedoch zu ähnlichen Resultaten, d. h. ein Zusammenhang zwischen Fertilitätsstatus und Überlebenszeit unter bestimmten Bedingungen wurde festgestellt. Bisher wurden keine Unterschiede in den Todesursachen gefunden.

Erklärungen für Unterschiede in der Überlebenszeit von fertilen und subfertilen Männern könnten in sozialen Einflussfaktoren gefunden werden. Kinderlosigkeit hat negative Auswirkungen auf das Gesundheitsverhalten und die Morbidität. Die soziale Einbindung in die Gesellschaft durch das Zusammenleben mit Kindern ist ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Lebensdauer. Die Scheidungsrate ist bei kinderlosen Paaren erhöht, wobei Männer durch eine Scheidung stärker negativ beeinflusst werden als Frauen. Diese Erklärungen könnten auch für Unterschiede in den Todesursachen herangezogen werden. Ein erhöhtes Vorkommen von Todesursachen, die mit risikoreichem und/oder gesundheitsschädigendem Verhalten verbundenen sind, wie z. B. Unfallfolgen, Lungenkrebs oder Leberzirrhose wären denkbar. Jedoch war ein Nachweis solcher Differenzen in der vorliegenden Stichprobe nicht möglich, da nur wenige Fälle an entsprechenden Ursachen verstorben sind.

Ferner könnten biologische Aspekte wie genetische Dispositionen und Einflüsse in der frühen Kindheit oder bereits *in utero* zur Erklärung beitragen. Verschiedene Einflüsse könnten sich gleichzeitig negativ auf den körperlichen Allgemeinzustand und auf die Fertilität auswirken.

Die vorliegende Arbeit ermittelte einen Zusammenhang zwischen Fertilitätsstörungen, geäußert durch subnormale Spermienparameter, und der Mortalität von Infertilitätspatienten. Dieser Befund sowie die Resultate anderer Studien lassen eine Annahme hinsichtlich einer Marker-Funktion der reproduktiven Abläufe bei Männern für den allgemeinen Gesundheitszustand zu. Für genauere Betrachtungen dieser Zusammenhänge sollten in weiterführenden Untersuchungen Angaben zur Morbidität und zu Aspekten des Lebenslaufs der Infertilitätspatienten mit einbezogen werden.

Literatur

Adami, H.-O., Bergström, R., Möhner, M., Zatonski, W., STorm, H., Ekbom, A., Tretli, S., Teppo, L., Ziegler, H., Rahu, M., Gurevicius, R. und Strengrevics, A. (1994). Testicular cancer in nine northern european countries. In: *International Journal of cancer* 59, S. 33–38.

Alber, J. (2005). Wer ist das schwache Geschlecht? Zur Sterblichkeit von Männern und Frauen innerhalb und außerhalb der Ehe. In: *Leviathan* 33, S. 3–39.

Andolz, P., Bielsa, M. A. und Andolz, A. (2001). Circaanual variation in human semen Parameters. In: *International Journal of Andrology* 24, S. 266–271.

Araujo, A. B., Esche, G. R., Kupelian, V., O'Donnell, A. B., Travison, T. G., Williams, R. E., Clark, R. V. und McKinlay, J. B. (2007). Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92, S. 4241–4247.

AUA, T. male fertility best practice policy committee of the american urological association) und ASRM, (the practice committee of the american society for reproductive medicine) (2004). Report on evaluation of the azoospermic male. In: *Fertility and Sterility* 82, S. 131–136.

Auger, J., Eustache, F., Andersen, A. G., Irvine, D. S., Jorgensen, N., Skakkebaek, N. E., Suominen, J., Toppari, J., Vierula, M. und Jouannet, P. (2001). Sperm morological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four european cities. In: *Human Rerpoduction* 16(12), S. 2710–2717.

Backett, K. und Davison, C. (1995). Lifecourse and lifestyle: the social and cultural location of health behaviours. In: *Social Science and Medicine* 40, S. 629–638.

Barker, D. J. P., Osmond, C., Golding, J., Kuh, D. und Wadsworth, M. E. J. (1989). Growth in-utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. In: *British medical journal* 298, S. 564–567.

Barker, D. J. P., G., E. J., T., F. und Osmond, C. (2002). Fetel origins of adult disease: strength of effects and biological basis. In: *International Journal of Epidemiology* 31, S. 1235–1239.

Behre, H. M., Nieschlag, E., Weidner, W. und Wieacker, P. (2009*a*). Störungen im Bereich der ableitenden Samenwege und akzessorischen Geschlechtsdrüsen. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg.

Behre, H. M., Nieschlag, E., Partsch, C. J., Wieacker, P. und Simoni, M. (2009*b*). Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag. Spinger-Verlag, Heidelberg.

Bengel, J., Carl, C., Mild, U. und Strauß, B. (2000). Lanfristige psychische Folgen von Kinderlosigkeit: Eine Übersicht. In: *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 29, S. 3–15.

Berg, S. J. und Wynne-Edwards, K. E. (2001). Changes in testosterone, cortisol, and estradiol levels in men becoming fathers. In: *Mayo Clinic Proceedings* 76, S. 582–592.

Bühl, A. und Zöfel, P. (2002). SPSS 11 - Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. Addison-Wesley, München.

Bliesener, N., Redel, L. und Klingmüller, D. (2001). Diagnostik und Therapie des zentralen Hypogonadismus beim Mann. In: *Reproduktionsmedizin* 17, S. 79–86.

Bojesen, A., Juul, S., Birkebaek, N. H. und Gravholt, C. H. (2006*a*). Morbidity in Klinefelter syndrome: a Danish register study based on hospital discharge diagnoses. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, S. 1254–1260.

Bojesen, A., Kristensen, K., Birkebaek, N. H., Fedder, J., Mosekilde, L., Bennett, P., Laurberg, P., Frystyk, J., Flyvbjerg, A., Christiansen, j.S. und Gravholt, C. H. (2006*b*). The metabolic syndrome is frequent in Klinefelter's syndrome and is associated with abdominal obesity and hypogonadism. In: *Diabetes Care* 29, S. 1591–1598.

Bonde, J. P. (2010). Male reproductive organs are at risk from environmental hazards. In: *Asian Journal of Andrology* 12, S. 152–156.

Bonde, J. P. E., Ernst, E., Jensen, T. K., Hjillund, N. H. I., Kolstadt, H., Henriksen, T. B., Scheike, T., Giwercman, A. und Skakkebaek, N. E. (1998). Relation between semen quality and ferility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. In: *The Lancet* 352, S. 1172–77.

Book, A. S., Starzyk, K. B. und Quinsey, V. L. (2001). The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis. In: *Aggression and Violent Behavior* 6, S. 579–599.

Bostofte, E., Serup, J. und Rebbe, H. (1982). Relation between sperm count and semen volume, and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. In: *International Journal of Andrology* 5, S. 267–275.

Bratzke, H. (2007). Das neue Friedhofs- und Bestattungsgesetz (FBG) - zahlreiche Änderungen für die hessischen Ärztinnen und Ärzte. In: *Hessisches Ärzteblatt* 10, S. 604–608.

Brückner, G. (1991). Gesundheitsrisiko "Rauchen". Ergebnisse des Mikrozensus 1989 zu den Rauchgewohnheiten der Bevölkerung. In: *Wirtschaft und Statistik* 5, S. 341–352.

Brockmann, H. und Klein, T. (2002). Familienbiographie und Mortalität ind Ost- und Westdeutschland. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 35, S. 430–440.

Brockmann, H. und Klein, T. (2004). Love and death in Germany: the marital biography and its effect on mortality. In: *Journal of Marriage and Family* 66, S. 567–581.

Burnham, T. C., Chapman, J. F., Gray, P. B., McIntyre, M. H., Lipson, S. F. und Ellison, P. T. (2003). Men in committed romantc relationships have lower testosterone. In: *Hormones and Behavior* 44, S. 119–122.

Carlsen, E., Petersen, J. H., Andersson, A.-M. und Skakkebaek, N. E. (2004). Effekts of ejaculatiory frequency and season on variations in semen quality. In: *Fertility and Sterility* 82, S. 358–366.

Carlsen, E., Giwercman, A., Keiding, N. und Skakkebaek, N. E. (1992). Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. In: *British medical journal* 12, S. 609–613.

Chan, P. J., Hutz, R. J. und Dukelow, W. R. (1982). Non-human primate in vitro fertilitzation:seasonality, cumulus cells, cyclic nucleotides, ribonucleic acid and viability essays. In: *Fertility and Sterility* 38, S. 609–615.

Chilvers, C., Dudley, N. E., Jackson, M. B. und Pike, M. C. (1986). Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. In: *Journal of Pediatric Surgery* 21, S. 691–696.

Christensen, K., Kohler, H.-P., Basso, O., Olsen, J., Vaupel, J. W. und Rodgers, J. L. (2003). The correlation of fecundability among twins: evidence of a genetic effect on fertility. In: *Epidemiologie* 14, S. 60–64.

Cloonan, Y. K., Holt, V. L. und Goldberg, J. (2007). Male factor infertility: a twin study. In: *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 21, S. 229–234.

Coad, J. (2007). Embryonalentwicklung und fetales Wachstum. In: *Anatomie und Physiologie für die Geburtshilfe*. Hrsg. von J. Coad. Elsevier GmbH, München. Kap. 9, S. 217–249.

Cooper, T. G., Keck, C., Oberdieck, U. und Nieschlag, E. (1993). Effects of multiple ejaculations after extended periods of sexual abstinence on total, motile and normal sperm numbers, as well as accessory gland secretions, from healthy normal and oligozoospermic men. In: *Human Reproduction* 8(8), S. 1251–1258.

Cooper, T. und Yeung, C. H. (2009). Physiologie der Spermienreifung und Fertilisierung. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg. Kap. 3, S. 63–86.

Cooper, T. G., Noonan, E., Eckardstein, S. von, Auger, J., Baker, H. W. G., Behre, H. M., Haugen, T. B., Kruger, T., Wang, C., Mbizvo, M. T. und Vogelsong, K. M. (2009). World Health Organization reference values for human semen characteristics. In: *Human Reproduction Update* 00(0), S. 1–15.

Dieckmann, K.-P. und Pichlmeier, U. (2003). Epidemiologie der testikulären Keimzelltumoren. In: *Der Onkologe* 9, S. 943–954.

Dieckmann, K.-P., Claßen, J. und Loy, V. (2005). Präkanzerose der Hodentumoren: Testikuläre intraepitheliale Neoplasie. In: *Deutsches Ärzteblatt* 45, S. 3106–3109.

Doblhammer, G., Scholz, R. und Maier, H. (2005). Month of birth influences the survival up to age 105+: first results from the age validation study of German semi-supercenterians. In: *MPIDR working paper WP 2005-004*, S. 1–14.

Durkheim, E. (1897). Der Selbstmord. Suhrkamp: Frankfurt/Main.

Ehmcke, J. und Schlatt, S. (2006). A revised model for spermatogonial expansion in man: lessons from non-human primates. In: *Reproduction* 132, S. 673–680.

Elzanaty, S., Malm, J. und Giwerman, A. (2005). Duration of sexual abstinence: epididymal and accessory sex gland secretions and their relationship to sperm motility. In: *Human Reproduction* 20, S. 221–225.

Eskenazi, B., Wyrobek, A. J., Sloter, E., Kidd, S. A., Moore, L., Young, S. und Moore, D. (2003). The association of age and semen quality in healthy men. In: *Human Reproduction* 18, S. 447–454.

Fechner, P. Y., Marcantonio, S. M., Jaswaney, V., Stetten, G., Goodfellow, P. N., Migeon, C. J., Smith, K. D. und Berkovitz, G. D. (1993). The role of the sex-determing region Y gene in the etiology of 46,XX maleness. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 76, S. 690–695.

Fedder, J., Crüger, D., Oestergaard, B. und Petersen, G. B. (2004). Etiology of azoospermia in 100 consecutive nonvasectomized men. In: *Fertility and Sterility* 82, S. 1463–1465.

Field, A. (2009). Discovering statistics using SPSS. SAGE Publications.

Fisher, R. A. (1930). The genetical theory of natural selection. Oxford: Clarendon Press.

Foresta, C., Ferlin, A., Garolla, A., Moro, E., Pistorello, M., Barbaux, S. und Rossato, M. (1998). High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome. In: *Human Reproduction* 2, S. 302–307.

Frankel, S., Elswood, P., P., S., Yarnell, J. und Smith, G. D. (1996). Birthweight, body mass index in middle age, and incident coronary heart disease. In: *Lancet* 348, S. 1478–1480.

Fromm, S. (2005). Binäre logistische Regression. Eine Einführung für Sozialwissenschaftler mit SPSS für Windows. In: *Bamberger Beiträge zur empirischen Sozialforschung* 11, S. 1–35.

— (2008). Faktorenanalyse. In: *Datenanalyse mit SPSS für Fortgeschrittene*. VS Verlag für Sozialwissenschaften, Wiesbaden.

Glover, L., Gannon, K., Sherr, L. und Abel, P. D. (1996). Distress in sub-fertile men: a longitudinal study. In: *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 14, S. 23–36.

Gove, W. R. (1973). Sex, marital status, and mortality. In: *American Journal of Sociology* 79, S. 45–67.

Groos, S. (2006). Lebenszeit-Mortalität von Männern mit normalen und subnormalen Spermienkonzentrationen. Diss. Philipps-Universität Marburg.

Groos, S., Krause, W. und Mueller, U. (2006). Men with subnormal sperm counts live shorter lives. In: *Biodemography and Social Biology* 53, S. 46–60.

Grundy, E. und Kravdal, O. (2008). Reproductive history and mortality in late middle age among Norwegian men and women. In: *American Journal of Epidemiology* 167, S. 271–279.

Grundy, E. und Kravdal, O. (2010). Fertility history and cause-specific mortality: A register-based analysis of complete cohorts of Norwegian women and men. In: *Social Science and Medicine* 70, S. 1847–1857.

Guzick, D. S., Overstreet, J. W., Factor-Litvak, P., Brazil, C. K., Nakajima, S. T., Coutifaris, C., Carson, S. A., Cisneros, P., Steinkampf, M. P., Hill, J. A., Xu, D. und Vogel, D. L. (2001). Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. In: *The New England Journal of Medicine* 345(19), S. 1388–1393.

Gyllenborg, J., Skakkebaek, N. E., Nielsen, N. C., Keiding, N. und Giwerman, A. (1999). Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistikal analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. In: *International Journal of Andrology* 22, S. 28–36.

Gyllenborg, J., Borch-Johnsen, S. L. R. K., Heitmann, B. L., Skakkebaek, N. E. und Juul, A. (2001). Cardiovaskular risk factors in men: the role of gonadal steroids and sex hormon-binding globulin. In: *Metabolism* 50, S. 882–888.

Hassan, M. A. M. und Killick, S. R. (2004). Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. In: *Fertility and Sterility* 81, S. 384–392.

Hastie, N. D., Dempster, M., Dunlop, M. G., Thompson, A. M., Green, D. K. und Allshire, R. C. (1990). Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with aging. In: *Nature* 346, S. 866–868.

Herskind, A. M., McGue, M., Holm, N. V., Sorensen, T. I. A., Harvald, B. und Vaupel, J. W. (1996). The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870-1900. In: *Human Genetics* 97, S. 319–323.

Hill, E. M. und Chow, K. (2002). Life-history theory and risky drinking. In: *Addiction* 97, S. 401–413.

Hjelmborg, J. B., Iachine, I., Skytthe, A., Vaupel, J. W., McGue, M., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Pedersen, N. L. und Christensen, K. (2006). Genetic influsence on human lifespan and longevity. In: *Human Genetics* 119, S. 312–321.

Hosmer, D. und Lemeshow, S. (1999). Applied survival analysis: regression modelling of time to event. Wiley, New York.

Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J. und Giani, G. (2005). Diabetes mellitus. Berlin: Robert-Koch-Institut, S. –.

Ishii, A., Nakamura, K.-I., Kishimoto, H., Honma, N., Aida, J., Sawabe, M., Arai, T., Fujiwara, M., Takeuchi, F., Kato, M., Oshimura, M., Izumiyama, N. und Takubo, K. (2006). Telomere shortening with aging in the human pancreas. In: *Experimental Gerontology* 41, S. 882–886.

Jacobsen, R., Bostofte, E., Engholm, G., Hansen, J., Olsen, J. H., Skakkebaek, N. E. und Moller, H. (2000). Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. In: *British medical journal* 321, S. 789–792.

Jensen, T. K., Andersson, A.-M., Jorgensen, N., Carlsen, A.-G. A. E., Petersen, J. H. und Skakkebaek, N. E. (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Denish men. In: *Fertility and Sterility* 82(4), S. 863–8780.

Jensen, T., Jacobsen, R., Christensen, K., Nielsen, N. und Bostofte, E. (2009). Good Semen Quality and Life Expectancy: A Cohort Study of 43,277 Men. In: *American Journal of Epidemiology* 170, S. 559–565.

Joffe, M. (2010). Semen quality analysis and the idea of normal ferility. In: *Asian Journal of Andrology* 12, S. 79–82.

Johnson, L. und Varner, D. D. (1988). Effect of daily spermatozoan production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis. In: *Biology of reproduction* 39, S. 812–817.

Jonge, C. D., LaFromboise, M., Bosmans, E., Ompelet, W., Cox, A. und Nijs, M. (2004). Influence of the abstinence period on human sperm quality. In: *Fertility and Sterility* 82, S. 57–65.

Jorgensen, N., Andersen, A.-G., Eustache, F., Irvine, D. S., Suominen, J., Petersen, J. H., Andersen, A. N., Auger, J., Cawood, E. H. H., Horte, A., Jensen, T. K., Jouannet, P., Keiding, N., Vierula, M., Toppari, J. und Skakkebaek, N. E. (2001). Regional differences in semen quality in Europe. In: *Human Reproduction* 16(5), S. 1012–1019.

Kaiser, H. (1974). An index of factorial simplicity. In: *Psychometrika* 39, S. 31–36.

Kaplan, E., Shwachman, H., Perlmutter, A. D., Rule, A., Khaw, K.-T. und Holsclaw, D. S. (1968). Reproductive failure in males with cystic fibrosis. In: *The New England Journal of Medicine* 279, S. 65–69.

Keck, C. und Wetterauer, U. (1998). Die konventionelle Ejakulatanalyse. In: *Reproduktionsmedizin* 14, S. 224–231.

Köhn, F. M. und Haidl, G. (2002). Andrologische Diagnostik. In: *Der Hautarzt* 53, S. 761–779.

Kühnert, B. und Nieschlag, E. (2004). Reproductive functions of the ageing male. In: *Human Reproduction Update* 10, S. 327–339.

Kidd, S. A., Eskenazi, B. und Wyrobek, A. J. (2001). Effects of male age on semen quality and fertility: a review of the literature. In: *Fertility and Sterility* 75, S. 237–248.

Kimura, M., Cherkas, L. F., Kato, B. S., Demissie, S., Hjelmborg, J., Brimacombe, M., Cupples, A., Hunkin, J. L., Gardner, J. P., Lu, X., Cao, X., Sastrasinh, M., Province, M. A., Hunt, S. C., Christensen, K., Levy, D., Sperctor, T. D. und Aviv, A. (2008). Offspring's leucocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. In: *PLoS Genetics* 4, S. 1–9.

Klein, T. (2008). Soziale Ungleichheit der Mortalität im Lebenslauf. In: *Public Health Forum* 16 (59), 9.e1–9.e3.

Klein, T. und Unger, R. (2001). Einkommen, Gesundheit und Mortalität in Deutschland (Großbritannien und den USA. In: *Kölner Zeitschrift für Soziologie und Sozialpsychologie* 53, S. 96–110.

Klein, T., Löwel, H., Schneider, S. und Zimmermann, M. (2002). Soziale Beziehungen, Stress und Mortalität. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 35(5), S. 441–449.

Klein, T., Schneider, S. und Löwel, H. (2001). Bildung und Mortalität. Die Bedeutung gesundheitsrelevanter Asperkte des Lebensstils. In: *Zeitschrift für Soziologie* 5, S. 384–400.

Kleinbaum, D. G. und Klein, M. (2005). Survival Analysis: a self learning text. Springer, Berlin.

Künzle, R., Mueller, M., Hänggi, W., Birkhäuser, M. H., Drescher, H. und Bersinger, N. A. (2003). Semen quality of smokers and nonsmokers in infertile couples. In: *Fertility and Sterility* 79, S. 287–291.

Kotler, P. und Wingard, D. L. (1989). The effect of occupational, marital and parental roles on mortality: the Alameda County Study. In: *American Journal of Public Health* 79, S. 607–612.

Kupelian, V., Page, S. T., Araujo, A. B., Travison, T. G., Bremner, W. J. und McKinlay, J. B. (2006). Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with developement of the metabolic syndrome in nonobese men. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, S. 843–850.

Laaksonen, D. E., Niskanen, L., Punnonen, K., Nyyssonen, K., Tuomainen, T. P., Valkonen, V. P., Salonen, R. und Salonen, J. T. (2004). Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. In: *Diabetes Care* 27, S. 1036–1041.

Lahdenperä, M., Russell, A. F. und Lummaa, V. (2007). Selection for long lifespan in men: benefits of grandfathering? In: *Proceedings of the Royal Society of London B* 274, S. 2437–2444.

Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E. und Bergstrom, J. (2008). Low Serum Testosterone An Mortality in Older Men. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, S. 68–75.

Lee, G. R., DeMaris, A., Bavin, S. und Sullivan, R. (2001). Gender Differences in the Depressive Effect of Widowhood in Later Life. In: *Journal of Gerontology: SOZIAL SCIENCES* 56B, S. 56–61.

Lemcke, B., Behre, H. M. und Nieschlag, E. (1997). Frequently subnormal semen profiles of normal volunteers recruited over 17 years. In: *international journal of andrology* 20, S. 144–152.

Levitas, E., Lunenfeld, E., Weisz, N., Friger, M. und Potashnik, G. (2007). Relationship between age and semen parameters in men with normal sperm concentration: analysis of 6022 semen samples. In: *Andrologia* 39, S. 45–50.

Lilford, R., Jones, A. M., Bishop, D. T., Thornton, J. und Mueller, R. (1994). Case-control study of whether subfertility in men is familial. In: *British medical journal* 309, S. 570–573.

Lillard, L. A. und Panis, C. W. A. (1996). Marital status and mortality: the role of health. In: *Damography* 33, S. 313–327.

Luy, M. (2002). Warum Frauen länger leben: Erkenntnisse aus einem Vergleich von Kloster- und Allgemeinbevölkerung. In: *Material zur Bevölkerungswissenschaft, Heft 106*.

Lycett, J. E., Dunbar, R. I. M. und Voland, E. (2000). Longevity and the costs of reproduction in a historical human population. In: *Proceedings of the Royal Society of London B* 267, S. 31–35.

Madea, B. und Dettmeyer, R. (2003). Ärztliche Leichenschau und Todesbescheinigung. In: *Deutsches Ärzteblatt* 48, A 3161–3179.

Marshall, W. A. und Tanner, J. M. (1970). Variations in the pattern of pubertal changes in boys. In: *Archives of disease in childhood* 45, S. 13–23.

Martini, A. C., Molina, R. I., Estofan, D., Senestrari, D., Cueno, M. F. de und Ruiz, R. D. (2004). Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. In: *Fertility and Sterility* 82, S. 374–377.

Menkveld, R., Wong, W. Y., Lombard, C. J., Wetzels, A. M. M., Thomas, C. M. G., Merkus, H. M. W. M. und Steegers-Theunissen, R. P. M. (2001). Semen parameters, including WHO and strict criteria morphology, in a fertile and subfertile population: an effort towards standardization of in-vivo thresholds. In: *Human Reproduction* 16(6), S. 1165–1171.

Meschede, D., Lemcke, B., Behre, H. M., Geyter, C. D., Nieschlag, E. und Horst, J. (2000). Clustering of male infertility in the families of couples treated with intracytoplasmic sperm injection. In: *Human Reproduction* 15, S. 1604–1608.

Mielck, A. und Helmert, U. (1994). Krankheit und soziale Ungleichheit: Empirische Studien in Westdeutschland. In: Hrsg. von A. Mielck. Leske und Budrich, Opladen, S. 93–124.

Mieusset, R., Bujan, L., Massat, G., Mansat, A. und Pontonnier, F. (1995). Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. In: *Human Reproduction* 10(3), S. 613–619.

Modelmog, D., Rahlenbeck, S. und Trichopoulos, D. (1992). Accuracy of death certificates: a population-based, complete-coverage, one-year autopsy study in East Germany. In: *Cancer Causes and Control* 3, S. 541–546.

Moller, H. und Skakkebaek, N. E. (1999). Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. In: *British medical journal* 318, S. 559–562.

Mueller, U. (2004). A Child Later in Life is not a Life Prolonging Event. In: *Population and developement Review* 30(3), S. 449–466.

Nagao, R. R., Plymate, S. R., Berger, R. E., Perin, E. B. und Paulsen, C. A. (1986). Comparision of gonadal function between fertile and inertile men with varicoceles. In: *Fertility and Sterility* 46, S. 930–933.

Nieschlag, E. (2009). Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer, Heidelberg.

Nieschlag, E und Behre, H. E. (2000). Andrologie. Springer-Verlag, Heidelberg.

Nieschlag, E., Behre, H. M. und Nieschlag, S. (2009*a*). Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Springer-Verlag, Heidelberg.

Nieschlag, E., Behre, H. M., Wieacker, P., Meschede, D., Kamischke, A. und Kliesch, S. (2009*b*). Störungen im Bereich der Testes. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von H. M. B. E. Nieschlag und S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg.

Njajou, O. T., Cowthon, R. M., Damcott, C. M., Wu, S.-H., Ott, S., Garant, M. J., Blackburn, E. H., Mitchell, B. D., Shuldiner, A. R. und Hsueh, W.-C. (2007). Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104(29), S. 12135–12139.

Oh, J. Y., Barrett-Connor, E., Wedick, N. M. und Wingard, D. L. (2002). Endogenous sex hormones and the developement of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. In: *Diabetes Care* 27, S. 55–60.

Olsen, J., Bonde, J. P., Basso, O., Hjollund, N. H. I., Sorensen, H. T. und Abell, A. (2000). Birthweight and semen characteristics. In: *International Journal of Andrology* 23, S. 230–235.

Ombelet, W., Bosmans, E., Janssen, M., Cox, A., Vlasselaer, J., Gyselaers, W., Vandeput, H., Gielen, J., Pollet, H., Maes, M., Steeno, O. und Kruger, T. (1997). Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. In: *Human Reproduction* 12(5), S. 987–993.

Oppolzer, A. (1986). Wenn Du arm bist, musst Du früher sterben. Soziale Unterschiede in Gesundheit und Sterblichkeit. VSA-Verlag, Hamburg.

Plomb, P. (2007). Statistische Modelle und Methoden in der Analyse von Lebenszeitdaten. Magisterarb. Universität Oldenburg.

Redmon, J. B., Carey, P. und Pryor, J. L. (2002). Varicocele – the most common cause of male factor infertility? In: *Human Reproduction Update* 8, S. 53–58.

Reil-Held, A. (2000). Einkommen und Sterblichkeit in Deutschland: Leben Reiche länger? In: *Sonderforschungsbereich 504 dicussion paper, Universität Mannheim* 00-14, S. 1–28.

Riessmann, C. K. und Gerstel, N. (1985). Marital dissolution and health: do meales or females have greater risk? In: *Social Science and Medicine* 20, S. 627–635.

Rojansky, N., Benshushan, A., Meirsdorf, S., Lewin, A., Laufer, N. und Safran, A. (2000). Seasonal variability in fertilization and embryo quality rates in women undergoing IVF. In: *Fertility and Sterility* 74(3), S. 476–481.

Rooij, D. G. D. (1998). Stem cells in the testis. In: *International Journal of Experimental Pathology* 79, S. 67–80.

Rowe, P. J., Hargreave, T. B. und Mahmoud, A. M. A. (2000). WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge.

Sartorius, G. A. und Handelsman, D. J. (2009). Hypogonadismus und Infertilität bei systemischen Erkrankungen. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg.

Schelhase, T. und Weber, S. (2007). Die Todesursachenstatistik in Deutschland, Probleme und Perspektiven. In: *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, Springer Medizin Verlag*, S. 969–976.

Schendera, C. F. G. (2008). Regressionsanalyse mit SPSS. Hrsg. von O. W. GmbH.

Schuppe, H.-C., Köhn, F.-M., Haidl, G. und Schill, W.-B. (1999). Umwelteinflüsse auf die männliche Fertilität. In: *Reproduktionsmedizin* 15, S. 87–95.

Shores, M. M., Matsumoto, A. M., Sloan, K. L. und Kivlahan, D. R. (2006). Low serum testosterone and mortality in male veterans. In: *Archives of Internal Medicine* 166, S. 1660–1665.

Skakkebaek, N. E. (2004). Testicular dysgenesis syndrome: new epidemiological evidence. In: *International Journal of Andrology* 27, S. 189–191.

Smith, D. M., Conaway, C. H. und Kerber, W. T. (1978). Influence of season and age on maturation in-vitro of rheses monkeys oocytes. In: *Journal of Reproduction and Fertility* 54, S. 91–97.

Statistisches Bundesamt (2003). Grundlagen der Todesursachenstatistik. In: S. 1–8.

— (2006*a*). Generationensterbetafeln für Deutschland. Modellrechnungen für die Geburtsjahrgänge 1971-2004. In:

Statistisches Bundesamt (2006*b*). Lebenserwartung. In: *Bevölkerung Deutschlands bis 2050-11. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, S. 36–43.

— (2008). Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12 Reihe 4. In:

Stellato, R. K., FEldman, H. A., Hamdy, O., Horton, E. S. und McKinlay, J. B. (2000). Testosterone, sex hormon-binding globulin, and the developement of type 2 diabetes in middle-aged men:prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. In: *Diabetes Care* 23, S. 490–494.

Strauß, B., Brähler, E. und Kentenich, H. (2004). Fertilitätsstörungen – Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie. Schattauer, Stuttgart.

Stronks, K., Mheen, H. V. D., Looman, C. E. N. und Mackenbach, J. P. (1998). The importance of psychological stressors for socio-economic inequalities in perceived health. In: *Social Science and Medicine* 46, S. 611–623.

Swan, S. H., Elkin, E. P. und Fenster, L. (1997). Have sperm densities declined? A Reanalysis of global trend data. In: *Environmental Health Perspectives* 105, S. 1228–1232.

Tempel, G., Hoopmann, M. und Meschewsky-Schneider, U. (1991). Sozial selektive Erreichungsgrade in der gemeindeorientierten Intervention – Eine Analyse der Beteiligung an Gesundheitsaktionen der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP). In: *Sozial- und Präventivmedizin* 36, S. 74–78.

Thomas, F., Teriokhin, A. T., Renaud, F., Meeus, T. de und Guegan, J. F. (2000). Human longevity at the cost of reproductive success: evidence from global data. In: *Journal of Evolutionary Biology* 13, S. 409–414.

Tomassini, C., Kalogirou, S., Grundy, E., Fokkema T. Martikainen, P., Groenou, M. Broese van und Karisto, A. (2004). Contacts between elderly parents and their children in four European countries: current patterns and future prospects. In: *European Journal of Aging* 1, S. 54–63.

Toppari, J., Kaleva, M. und Virtanen, H. E. (2001). Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadiasis, and methodological limitations of registry-based data. In: *Human Reproduction Update* 7, S. 282–286.

Tsai, E. C., Matsumoto, A. M., Fujimoto, W. Y. und Boyko, E. J. (2004). Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistence: influence of sex hormone-binding globulin and body fat. In: *Diabetes Care* 27, S. 861–868.

Tüttelmann, F. und Nieschlag, E. (2009). Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Hrsg. von E. Nieschlag, H. M. Behre und S. Nieschlag. Springer-Verlag, Heidelberg.

Tüttelmann, F., Werny, F., Cooper, T. G., Kliesch, S., Simoni, M. und Nieschlag, E (2010). Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. In: *International Journal of Andrology* 33, S. 1–8.

Weitoft, G. R., Burström, B. und Rosen, M. (2004). Premature mortality among lone fathers and childless men. In: *Social Science and Medicine* 59, S. 1449–1459.

Westendorp, R. G. J. und Kirkwood, T. B. L. (1998). Human longevity at the cost of reproductive success. In: *Nature* 396, S. 743–746.

WHO (1999). WHO Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. Hrsg. von Übersetzung von E. Nieschlag, S. Nieschlag, M. Bals-Pratsch, H. M. Behre, U. A. Knuth, D. Meschede, M. Niemeier und A. Schick. Springer-Verlag.

— (2010). Laboratory manual for the examination and processing of human semen.

Wienke, A. (2002). Vererbbarkeit der Todesursache: ein "correlated frailty"Model angewand auf dänische Zwillinge, geboren 1870-1930. In: *Lebenserwartung und Mortalität, Jahrestagung 2002 der Deutschen Gesellschaft für Demographie in Rostock*.

Wilmoth, J. (2000). Demography of longevity:past, present and future trends. In: *Experimental Gerontology* 35, S. 1111–1129.

Wu, F. C., Tajar, A., Pye, S. R., Silman, A. J., Finn, J. D., O'Neill, T. W., Bartfai, G., Casanueva, F., Forti, G., Giwercman, A, Huhtaniemi, I. T., Kula, K., Punab, M., Boonen, S., Vaderschueren, D. und Group, E. M. A. S. (2008). Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Aging Male Study. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 93, S. 2737–2745.

Anhang

A Überleben ab Untersuchung

A.1 Cox-Regression

Tabelle 72: Cox-Regression. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
fertil/subfertil	0,222	0,132	2,843	1	0,092	1,249	0,965	1,616
ferne Lebenserw.	-0,004	0,048	0,007	1	0,936	0,996	0,907	1,094
Alter bei Untersuch.	0,108	0,049	4,892	1	0,027	1,114*	1,012	1,225

Fertile: n=975, Subfertile: n=225; Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840

Tabelle 73: Cox-Regression. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	B	SE	Wald	df	p	HR	95 % CI für HR	
							untere	obere
Gesamtfertilität	-0,135	0,061	4,871	1	0,027	0,874*	0,775	0,985
ferne Lebenserw.	0,029	0,065	0,204	1	0,652	1,030	0,907	1,169
Alter bei Untersuch.	0,133	0,067	3,929	1	0,047	1,142*	1,001	1,303

n=894; Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627

A.2 Gompertz-Makeham-Modell

Tabelle 74: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	HR	SE	z	p	95 % CI für HR	
					untere	obere
fertil/subfertil	1,245	0,164	1,67	0,096	0,962	1,610
ferne Lebenserw.	1,001	0,047	0,03	0,979	0,913	1,098
Alter bei Untersuch.	1,120*	0,054	2,35	0,019	1,019	1,230

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840; Log likelihood=-608,11701; Prob > χ^2=0,0000

Tabelle 75: Gompertz-Makeham-Modell. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	HR	SE	z	p	95 % CI für HR	
					untere	obere
Gesamtfertilität	0,878*	0,053	-2,14	0,032	0,779	0,989
ferne Lebenserw.	1,031	0,065	0,49	0,625	0,912	1,166
Alter bei Untersuch.	1,144*	0,074	2,08	0,038	1,008	1,299

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627; Log likelihood=-451,42266; Prob > χ^2=0,0000

A.3 Accelerated Failure Time-Modelle

A.3.1 Exponential-AFT-Modell

Tabelle 76: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	Coef.	SE	z	p	95 % CI für Coef.	
					untere	obere
fertil/subfertil	-0,121	0,131	-0,92	0,358	-0,378	0,137
ferne Lebenserw.	0,286*	0,041	7,03	0,000	0,206	0,365
Alter bei Untersuch.	0,217*	0,041	5,33	0,000	0,137	0,297
Konstante	-14,684	3,097	-4,74	0,000	-20,754	-8,614

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840; Log likelihood=-635,61895; Prob > χ^2=0,0000

Tabelle 77: AFT-Modell. Exponential-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
Gesamtfertilität	0,117*	0,060	1,96	0,050	0,000	0,235
ferne Lebenserw.	0,290*	0,057	5,09	0,000	0,178	0,402
Alter bei Untersuch.	0,226*	0,058	3,86	0,000	0,111	0,340
Konstante	-15,164	4,391	-3,45	0,001	-23,770	-6,557

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627; Log likelihood=-611,90427; Prob > χ^2=0,0000

A.3.2 Weibull-AFT-Modell

Tabelle 78: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,066	0,042	-1,60	0,110	-0,148	0,015
ferne Lebenserw.	0,025	0,015	1,67	0,094	-0,004	0,054
Alter bei Untersuch.	-0,008	0,015	-0,54	0,590	-0,036	0,021
Konstante	3,240	1,110	2,92	0,004	1,064	5,417

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840; Log likelihood=-635,61895; Prob > χ^2=0,0000

Tabelle 79: AFT-Modell. Weibull-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
Gesamtfertilität	0,039*	0,019	2,10	0,036	0,003	0,076
ferne Lebenserw.	0,021	0,019	1,12	0,264	-0,016	0,058
Alter bei Untersuch.	-0,008	0,019	-0,42	0,678	0,045	0,029
Konstante	3,383	1,431	2,36	0,018	0,577	6,189

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627; Log likelihood=-469,15712; Prob > χ^2=0,0000

A.3.3 Log-normal-AFT-Modell

Tabelle 80: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,069	0,064	-1,08	0,282	-0,195	0,057
ferne Lebenserw.	0,071*	0,021	3,37	0,001	0,030	0,113
Alter bei Untersuch.	0,026	0,021	1,24	0,214	-0,015	0,066
Konstante	0,190	1,591	0,12	0,905	-2,928	3,309

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=844; Log likelihood=-651,45151; Prob > χ^2=0,0000

Tabelle 81: AFT-Modell. Log-normal-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
Gesamtfertilität	0,071*	0,027	2,60	0,009	0,018	0,125
ferne Lebenserw.	0,048	0,027	1,77	0,077	-0,005	0,102
Alter bei Untersuch.	0,007	0,028	0,26	0,792	-0,047	0,061
Konstante	1,758	2,094	0,84	0,401	-2,346	5,861

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627; Log likelihood=-518,53734; Prob > χ^2=0,0000

A.3.4 Log-logistic-AFT-Modell

Tabelle 82: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss des Fertilitätsstatus auf die Überlebenszeit ab Untersuchung. Fertile=Ref.

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
fertil/subfertil	-0,057	0,045	-1,25	0,211	-0,146	0,032
ferne Lebenserw.	0,022	0,016	1,41	0,159	-0,009	0,053
Alter bei Untersuch.	-0,013	0,015	-0,82	0,412	-0,043	0,017
Konstante	3,435	1,177	2,92	0,004	1,129	5,742

Unzensierte: n=360, Zensierte: n=840; Log likelihood=-651,45151; Prob > χ^2=0,0000

Tabelle 83: AFT-Modell. Log-logistic-Verteilung. Einfluss der Gesamtfertilität auf die Überlebenszeit ab Untersuchung

	Coef.	**SE**	**z**	**p**	**95 % CI für Coef.**	
					untere	**obere**
Gesamtfertilität	0,048*	0,021	2,35	0,019	0,008	0,089
ferne Lebenserw.	0,021	0,020	1,03	0,305	-0,019	0,061
Alter bei Untersuch.	-0,010	0,020	-0,51	0,609	-0,051	0,030
Konstante	3,402	1,549	2,20	0,028	0,366	6,438

Unzensierte: n=267, Zensierte: n=627; Log likelihood=-478,69635; Prob > χ^2=0,0000

B Spermiogramme und Leichenschauscheine

Anbei sind Beispiele von Spermiogrammen unterschiedlicher Untersuchungsjahre sowie zwei verschiedene Leichenschauschein-Formulare abgebildet. Die Spermiogramme stammen aus den Jahren 1962 (B.1, S. 160), 1971 (B.2, S. 161) und 1992 (B.3, S. 162). Der erste Leichenschauschein ist ein altes heute nicht mehr benutztes Formular. Der zweite Leichenschauschein entspricht einer aktuelleren Version, wobei zu berücksichtigen ist, dass diese Formulare je nach Bundesland voneinander abweichen können.

Dermatologische Univ.-Klinik
Marburg an der Lahn
Fertilitätslabor

Datum 62

Spermaanalyse

Name: ..... Vorname: .....

Geb.-Dat.: ..... K.-Nr.: ..... Einsender: .....

Kurze Anamnese (Infektionskrankheiten, Operationen, Kriegsgefangenschaft o. ä.):

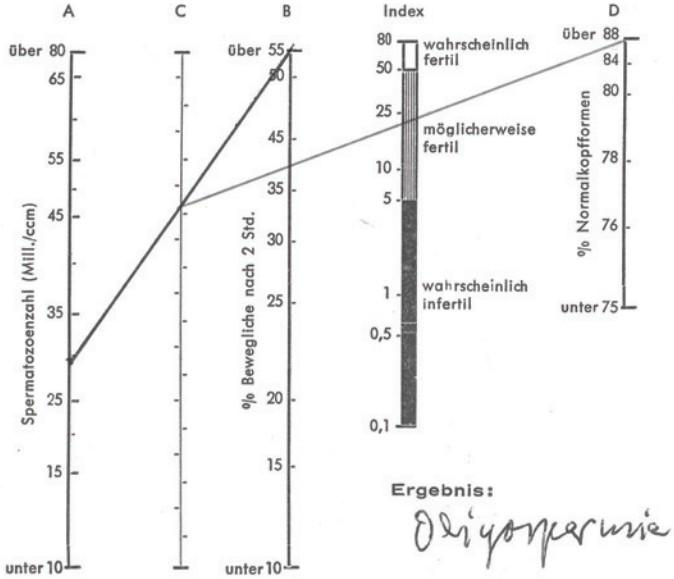
1 Jahr kinderlose Ehe

Kurzer organischer Befund: o. B.

Dauer d. sex. Abstinenz: 10 Tage ca. 1 Tag. Zeitpunkt d. Ejakul.: 10 15

Nomogramm zur Beurteilung der Fertilität

auf Grund von Zahl, Vitalität und Morphologie der Spermatozoen (nach PAGE und HOULDING)



Ergebnis: Oligospermie II

Präp. Nr. .....

Befund

A) Makroskopisch

Volumen 3 ccm pH 7.5 Besonderheiten .....

B) Mikroskopisch

1) Spermatozoenanzahl / ccm 29 Mill

Beimengungen .....

2) Motilität des überwiegenden Spermatozoenanteils 2 Std. post ejakul. und bei Zimmertemperatur.

keinerlei Bewegungen / träge Schwanzbewegung ohne Vorwärtsbewegung / herabgesetzte, langsame Vorwärtsbewegungen / lebhafte vorwärtsschreitende Bewegungen / abnorm gesteigerte Beweglichkeit

3) Vitalität

a) Anteil bewegl. Spermatozoen im Nativpräparat

Std. p. ejak.	% Bewegl.
2	69
24	

b) Eosintest

Std. p. ejak.	ungefärbt (lebend) beweglich	ungefärbt (lebend) unbeweglich	gefärbt (tot)
2	70.1	11.7	18.2

4) Morphologie (fixierter, gefärbter Ausstrich)

Normalkopfformen	Fehlformen
90	10

Spermatozoen	Spermiog. Zellen
	2

7

Dermatologische Univ.-Klinik
und Poliklinik

Andrologie / Fertilitätslabor

Marburg, den 71

Protokoll Nr. ...

Hauptbuch-Nr. ./.71

1.

S p e r m i o g r a m m

Name: ... . Vorname: .. geb.:.

Grund der Untersuchung: 5 Jahre kinderlose Ehe

Bericht an : ...

Anamnese : o.B.

Genitalbefund: geringe li. Varikozele (minimal)

Ejakulatgewinnung: mitgebracht

Uhrzeit: 8³⁴ durch: p.m. G-Karenz: 3 Tage

1. Makroskopischer Befund :

Menge: 2,5 ccm ; pH: 7,5 ; Verflüssigung : ____ Min.

Farbe: weißgelblich, hellglasig, eitrig, blutig, rostfarben

Bemerkungen: ____

2. Mikroskopischer Befund: (Zählkammer, Nativpräparat, Ausstrich)

Spermiendichte: 22 Mill./ccm; Gesamtzahl ca. 60 Mill.

Motilität: nach 2 ~~Min.~~ Std.: 65 % ; nach ____ Std.: ____ %

qualitativ überwiegend: gut beweglich, träge, unbeweglich

Eosintest: gefärbte Spermien 24 % ;

Morphologie : Normale Spermien : ____ %

Fehlformen : 16 %

Spermiogenesezellen: ____ %

andere Zellen : ____

3. Spermafruktose in gamma/ccm : 7760 nach 2 Std ~~Min.~~

Diagnose: Oligospermie II

Sonstige Befunde: ____

Beurteilung : mäßig

A

Zentrum für Hautkrankheiten
Abteilung Andrologie

EJAKULATBEFUND

	Allgemeines		**Datum**	
	Abstinenz	6 Tage.	-92	
	Verflüssigungszeit	20'		
	Aussehen	weißgelblich		
	Konsistenz	flüssig		
	Volumen	3,0 ml		
	pH	7,5		
	Spermatozoen			
	Zahl/ml	32,2 mio/ml	gesamt	
	Vitalität	Eosin-positiv		
		Eosin-negativ		
	Motilität	gesamt	100%	
		lokal beweglich	11%	
		progressiv beweglich	39%	
		unbeweglich	50%	
		nach 2 h		
		nach 24 h		
	Morphologie	pathologisch	69%	
		Kopfdeformitäten	50%	
		Schwanzdeformitäten	19%	
X	Akrosomreaktion	vor Inkubation positiv	73%	
		nach Inkubation positiv	67%	
	Akrosin			
	Seminalplasma			
	Fruktose			
	saure Phosphatase			
X	Proteine	$IgG = 12,35$, $IgM = 2,23$, $C_3C = 0,78$, Coeruloplasmin = 0,41 mg/dl		
	Rundzellen			
	Differenzierung			
	Erythrocyten			
	sonstiges			
	Antikörperfixationstest		☐	Bakterien
X	Penetraktest		☐	Scmc-Test
	sonstiges	MTR, Schnelltest, Anilinbl. 75% 3%		

Angaben über den umseitigen Sterbefall:

VI. Todesursache: [1])

Herzstillstand . . . . [ ] Marasmus . . . . . [ ]

Der Tod trat ein unter:

Koma . . . . . [ ] Atemlähmung . . . . [X] Kreislaufversagen . . . [ ] Verblutung . . . . . [ ]

	Zeitdauer zwischen Krankheitsbeginn und Tod
1. Welches Leiden hat den Tod unmittelbar herbeigeführt? Herzversagen	
2. Welche Krankheiten od. äußeren Ursachen sind dem Leiden ursächlich vorausgegangen? Hirntumor	
3. Andere wesentliche Krankheitszustände, die z. Z. des Todes bestanden haben:	

D432

4. Bei Unfall, Berufskrankheit, Vergiftung oder Gewalteinwirkung (Selbstmord)

a) Zustandekommen (äußere Ursache) des Schadens: .....

b) Medizinische Diagnose des Schadens und seiner Komplikationen: .....

c) Unfallkategorie (Dienst- oder Arbeitsunfall, Unfall im Bergbau, Verkehr, Sport, Haushalt usw.): .....

5. Bei Totgeburten und gestorbenen Kindern unter 1 Jahr

a) Wo erfolgte die Geburt? ..... (Ort)

in einer Krankenanstalt[1]) [ ] zu Hause [ ] wo sonst? .....

b) Gewicht und Größe bei der Geburt ..... g ..... cm;

c) Stammt der Säugling aus einer standesamtlich meldepflichtigen Mehrlingsgeburt?[1]) ja [ ] nein [ ]

6. Bei Frauen:[1])

Ist Ihnen

a) das Vorliegen einer Schwangerschaft bekannt? ja [ ] ..... Monat nein [ ]

b) bekannt, ob in den letzten 3 Monaten eine Entbindung erfolgte? ja [ ] Datum ..... nein [ ]

[1]) Zutreffendes im entsprechenden Kästchen [ ] ankreuzen!

Zuerst Seitenteile nach innen falzen, dann von unten nach oben umschlagen!

WICHTIG!

Bei der Anzeige des Ster... des Auszug aus dem Familienbuch oder, wenn noch kein Familienbuch angelegt ist, Heiratsurkunde (Stammbuch der Familie), bei ledig Verstorbenen Geburtsurkunde, sowie Bundespersonalausweis des Verstorbenen zum Standesamt mitbringen!

Vom Standesbeamten auszufüllen!

Sterbebuch-Nr.: 624

Vormerkliste-Nr.: ..... –

Standesamt: ....

LEICHENSCHAUSCHEIN (auch für Totgeborene)

647

I. .... JO 5111

Familienname (ggf. auch Geburtsname) Vornamen (Rufnamen unterstreichen)

männlich, geboren am ..... in .....

Geschlecht

Wohnung 27A

Ort und Kreis Straße und Hausnummer

Ort des Todes ....

Ort (ggf. Name der Anstalt)

Zeitpunkt des Todes 19 1100

Tag Monat Jahr Stunde–Uhrzeit 0-24 Uhr

Bei Kindern, die am Tage der Geburt oder am Tage darauf gestorben sind, Angabe der Lebensdauer in Stunden: .....

II. Bei Totgeburten: Gewicht bei der Geburt ..... Gramm.

III. Todesart: [1]) natürlicher Tod . . . . . [X] Tötung . . . . . [ ]

Unglücksfall . . . . . [ ] Verdacht einer strafbaren Handlung [ ]

Selbstmord . . . . . [ ] nicht aufgeklärt . . . . . [ ]

Eine meldepflichtige übertragbare Krankheit nach dem Bundesseuchengesetz liegt

Dr. med. E...

Arzt für Allgemeinmedizin - Sportmedizin

IV. Zuletzt behandelnder Arzt: .....

Name und A... ...ress...

V. Wer hat die Todesursache festgestellt? [1])

Behandelnder Arzt . . . . . [X]

ärztl. Leichenschauer nach Angaben des behandelnden Arztes . . . . [ ]

ärztl. Leichenschauer ohne Angaben des behandelnden Arztes . . . . [ ]

Der Leichnam wurde von mir heute sorgfältig untersucht; an ihm wurden sichere Zeichen des Todes von mir wahrgenommen. – Diese sowie die umseitigen Angaben auf Grund des von mir gewonnenen Urteils nach bestem Wissen gemacht zu haben, bezeuge ich durch eigenhändige Unterschrift.

....., den .....

(ärztlicher Leichenschauer)

Dr. med

Arzt für Allgemeinmedizin - Sportmedizin

[1]) Zutreffendes im entsprechenden Kästchen [ ] ankreuzen!

...den!

Blatt 1: Gesundheitsamt

Leichenschauschein

– Vertraulicher Teil –

☒ Zutreffendes bitte ankreuzen!

Personalangaben

Familienname, ggf. Geburtsname, Vorname [redacted] ID 5571

Straße, Hausnummer [redacted]

PLZ, Wohnort, Kreis [redacted] 91 Jahre

Wird vom Standesamt ausgefüllt

Standesamt [redacted]

Nr.

Eintragung vorgemerkt. Vormerkliste Nr.

Geburtsdatum Tag Monat Jahr [redacted]

Geburtsort [redacted]

Geschlecht ☐ männlich ☐ weiblich

☒ Zeitpunkt des Todes ☐ Zeitpunkt der Leichenauffindung *Falls Sterbezeitpunkt unbekannt bzw. tot aufgefunden*

Tag Monat Jahr Std. Min. [redacted]

Letzte Behandlung durch: Ärztin oder Arzt, Krankenhaus, Hausärztin oder Hausarzt

Name, Straße, Hausnummer, PLZ, Ort, Telefon, Telefax [redacted]

Sichere Zeichen des Todes

☒ Totenstarre ☒ Totenflecke ☐ Fäulnis ☐ Verletzungen, die nicht mit dem Leben vereinbar sind ☐ Hirntod

Reanimationsbehandlung ☐ ja ☒ nein

Todesursache/Klinischer Befund

Bitte nur eine Todesursache pro Feld, nicht Endzustände wie Atemstillstand, Herz-Kreislaufversagen, Kachexie usw. eintragen

		Zeitdauer zwischen Krankheitsbeginn und Tod	ICD-Code
I. Unmittelbar zum Tode führende Krankheit	a) unmittelbare Todesursache: Dekomp. Herzinsuff.	Tage	
Vorangegangene Ursachen. Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grundleiden)	b) als Folge von: Tumoranämie	Monate-Jahre	
	c) als Folge von (Grundleiden): Prostata Ca C61.	Jahre	
II. Andere wesentliche Krankheiten. Krankheiten, die zum Tode beigetragen haben, ohne mit der unmittelbaren Todesursache oder dem Grundleiden im Zusammenhang zu stehen	Chr. Bronchitis		

Obduktion angestrebt? ☒ ja ☒ nein

Nähere Angaben zur Todesursache und zu Begleiterkrankungen (Epikrise)

Pat in mex red. AZ bei Prostata-Ca, COPD, Herzinsuff.

Weitere Angaben zur Klassifikation der Todesursache

Z.B. bei Unfall, Vergiftung, Gewalteinwirkung, Selbsttötung sowie bei Komplikationen medizinischer Behandlung

Äußere Ursache der Schädigung (Angaben über den Hergang)

Bei Vergiftung: Angabe des Mittels

ICD-Code E

Unfallkategorie (bitte nur eine Untergruppe ankreuzen)

☐ Schulunfall (ohne Wegeunfall) ☐ Arbeits- oder Dienstunfall (ohne Wegeunfall) ☐ Verkehrsunfall

☐ häuslicher Unfall ☐ Sport- oder Spielunfall (nicht in Haus oder Schule) ☐ sonstiger Unfall

Verdacht auf Vorliegen einer Berufskrankheit — Angabe der Krankheit

Bei Kindern unter einem Jahr sowie bei Totgeborenen — Mehrlingsgeburt ☐ ja ☐ nein; Länge bei Geburt ___ cm; Geburtsgewicht ___ g

Bei Neugeborenen, verstorben innerhalb der ersten 24 Stunden — Frühgeburt ☐ ja; Schwangerschaftswoche ___; Lebensdauer ___ vollendete Stunden ☐ unbekannt

Bei Frauen — Liegt eine Schwangerschaft vor? ☐ ja, im ___ -ten Monat ☐ nein ☐ unbekannt

Erfolgte in den letzten 3 Monaten eine Entbindung, eine Interruptio, ein Abort? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Anhaltspunkte für einen nicht-natürlichen Tod

☐ ja Erläuterung, wenn möglich ☐ Todesart ungeklärt

Ärztliche Bescheinigung

Aufgrund der von mir sorgfältig und an der unbekleideten Leiche durchgeführten Untersuchung bescheinige ich hiermit den Tod und die oben gemachten Angaben.

[redacted]

Ort, Datum und Zeitpunkt der Leichenschau

[redacted]

Unterschrift und Stempel der Ärztin oder des Arztes

Leichenschauschein (Hessen). Bestell-Nr. 15/705 20 9 8 7 Verlag für Standesamtswesen GmbH, Frankfurt am Main · Berlin

Summary

The intention of this study was the investigation of a potential association between the overall and cause-specific mortality on the one hand and male fertility on the other. The database were medical records of men with normal and low sperm counts, measured in the outpatient facility of the Department of Andrology at Marburg University Hospital from 1949 onwards. All medical records of men born before January 1, 1942 were included. The follow-up-period ended on December 31, 2006. The vitality status of the included cases was detected via registration offices. It was determined whether the former patients were deceased or still alive on December 31, 2006. If a case was deceased, the date of death was noted. For the analyses, all cases with azoospermia - that is the total absence of sperm in the ejaculate - were excluded (n=206). Overall, 1202 cases could be located and 360 (30.0 %) of them were deceased until the end of follow-up. In county public health agencies, copies of the death certificates of the deceased cases with the causes-of-death noted by the physician were asked for. Overall, 330 death certificates could be collected. The causes-of-death noted on the death certificate were coded to the ICD-10 by an employee of a Statistisches Landesamt. The cases were classified into different fertility groups according to their sperm concentration. The classification was conform with the reference values for a healthy spermogram published by the WHO (2010). According to these reference limits, men with a sperm concentration of $\geq 15 \times 10^6$/ml are classified as fertile (normozoospermic) and men with a sperm concentration of $< 15 \times 10^6$/ml are classified as subfertile (oligozoospermic). About 81.1 % of the cases with known vitality status were in compliance with these guidelines classified as fertile and normozoospermic, respectively. 18.9 % of the cases were subfertile and oligozoospermic, respectively.

It could be assumed that the group of cases is positively selected by social and family status. A generalisation of the results for the general population is therefore complicated.

In addition to the comparison of fertile and subfertile cases, a comparison of cases and fecund controls was accomplished. To this end, men were chosen who had a similar age as the cases and who fathered a child around the examination date of the cases. For the analyses, 569 controls with known vitality status were paired with a similar number of cases who were born before January 1, 1938. The evaluations of vitality status and death certificates were done analogously to the procedure for the cases.

Under application of the Kaplan-Meier-Estimator, the survival functions of the fertility groups were displayed. For this, the actual life span of the deceased cases and the estimated life span of the cases that were still alive were consulted. Via Log-Rank-, Breslow- and Tarone Ware-test, the survival functions were tested for statistical differences. Upon the examination of all cases, no differences between fertile and subfertile cases could be found. In cases where the sample was separated by the median of the birthdate (October 6, 1935), a difference in the mortality between fertile and subfertile cases of the early cohort could be detected. For the late cohort no such effect could be discovered. In addition, semi-parametric and parametric methods were adopted. The semi-parametric cox-regression was able to detect disparities in the mortality between the fertility groups of he early cohort. Subfertile men, thus, showed a mortality risk that was 1.5 times higher than the mortality risk of fertile men. The parametric Gompertz-Makeham-model and the Accelerated Failure Time-models (AFT-model), but not the Exponential-AFT-model, could confirm this result. As already done in the forerunner-study of Groos (2006), in which all cases born before January 1, 1938 were included, the present study could prove a lower mortality of subfertile compared to fertile men. This finding was restricted to the early cohort.

Beside the fertility status (fertile vs. subfertile), a total fertility index (so-called factor and component) was extracted using factor analysis (method: Principal component extraction), in which die variables total fertility index, total number of sperms, sperm motility, and sperm morphology were included in the analyses according to their factor loading. Using the same semi-parametric and parametric methods, which had been used for the investigation of the fertility status, an interrelation ship between the total fertility and the survival time with in the total control sample could be found. The mortality risk decreased with a increasing total fertility index.

The semi-parametric and parametric methods have been applied besides the above-mentioned investigations for the total life span also for the observation of the life time beginning with the start point of investigation. This resulted in comparable findings, i.e. no differences with respect to the survival time for fertile and sub-fertile cases could be stated. The total fertility, however, turned out as new predictor of the survival time.

For the investigation of possible differences in respect of the causes-of-death between the fertility groups, the cause-of-death were comprised to groups. The died cases have died mainly from cancer (n=106; 32.1 %), diseases of the coronary blood circulation system (n=132; 40.0 %) as well as from diseases of the pulmonary system (n= 29; 8.8 %). Because other causes-of-death were rare within the examined collective, no separate analyses were conducted. For these groups. Using bi-variate and multi-variate methods, no differences between the fertility groups with respect to the three most frequent causes-of-death could be stated.

A comparison of cases and controls did not result in mortality differences between the two groups. In the pairwise inspection (as combined samples) as well as in the group-wise analysis no differences in respect to the causes-of-death "canceränd diseases of the coronary system could be detected.

The subsumption of the actual results into the state of the respective research is hampered by the fact that apparently only two studies in internationally accessable journals have focused on the examination of potential correlation between the mortality of men and their fertility. These are the dissertation of Groos (2006), the set of data of which is the basis of the present study as well as the comprehensive register study by Jensen et al. (2009). The few known publications, however, arrive at similar results, i.e. an inter correlation between fertility status and survival time under certain conditions has been stated. So far, no differences in the causes-of-death were found.

Explanations for the differences in the survival time of fertile and sub-fertile men may be found in influencing social factors. Childlessness has negative influences on the health attitude and the morbidity. The social integration into the society by the living together of children, is an important factor with respect to the life time. The divorce rate is higher for

childless couples, whereby men are influenced more negatively by a divorce than women. These explanations could possibly also hold for explanations of differences in the causes-of-death. An increased incidence of cause-of-death, which are related to risky and/or health damaging behaviour as e.g. aftermaths of accidents, lung cancer or liver cirrhosis are conceivable. Furthermore, biological aspects such as genetic dispositions and influences in early childhood or already in utero could contribute to an explanation. Different influences could at the same time affect the general state of health and the fertility negatively.

The present study evaluated a correlation between fertility dysfunctions, expressed by subnormal sperm parameters, and the mortality of infertility patients. This evidence as well as the results of other study allow an assumption with respect to a marker function of the reproductive courses of events of men for the general health status. For more precise examinations of these correlations, in extended examinations, information on the morbidity and on aspects of the vitae of the infertility patients should be included.

Danksagung

Für die Unterstützung in den vergangenen Jahren, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat, möchte ich mich bei verschiedenen Menschen bedanken.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Mueller für die Themenstellung und die Promotionsstelle. Er hat mir bei vielen wissenschaftlichen Fragestellungen beigestanden und so zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Ferner danke ich ihm für die technische Hilfestellung bei der Neuzuordnung der Kontrollen.

Herrn Prof. Dr. Brandl danke ich dafür, dass er mich als „Adoptivdoktorandin“ aufgenommen und damit auch nicht zuletzt eine Promotion ermöglicht hat. Auch danke ich ihm für sein Interesse an meiner Arbeit.

Des Weiteren Danke ich Prof. Walter Krause für die Bereitstellung der Spermiogramme, sowie den fachlichen Rat.

Besonderer Dank gilt Prof. Stefan Schlatt für die Ermöglichung eines Praktikums im Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie an der Universität Münster. Überdies danke ich Prof. Schlatt und seinen Mitarbeitern sowie Prof. Nieschlag für Kritik und Ratschläge zu meiner Arbeit.

Dr. Martin Ernst vom Forschungszentrum Borstel danke ich für die Hilfestellung bei statistischen Fragen.

Auch möchte ich dem Leiter des Einwohnermeldeamtes Marburg, Stefan Krein, für die Ermöglichung der Recherche danken.

Meinen Kolleg(inn)en im Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin der Universität Marburg möchte ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre danken. Katharina Belting danke ich besonders für die gute Zusammenarbeit und ihre Freundschaft.

Ronny Westerman danke ich für die Berechnung der parametrischen Modelle und die hilfreichen Tipps zur Statistik. Markus Thiede danke ich dafür, dass er immer ein offenes Ohr hat!

Herzlicher Dank gilt Dr. Sabine Groos für die vielen Ratschläge, auch für die Kritik und vor allem für die Ermutigung.

Vielen Dank an Jana für die Korrekturen!

Meinen Eltern danke ich für ihre beständige Unterstützung, für ihr Vertrauen in mich und für das liebevolle Zuhause. Meinen Brüdern danke ich dafür, dass Sie immer für mich da sind.

Auch Freunde und Familie möchte ich hier erwähnen, die mich z.T. schon ewig kennen: Erika und Georg, Feli, Karina, Ilse, Joachim, Frauke, Barbara und die Wandergruppe.

Vielen Dank an Kai dafür, dass er für mich da ist, mich unterstützt und ermutigt. Danke für alles.

Lebenslauf

Ausbildung

10/2006-heute	**Philipps-Universität Marburg**; Institut für Medizinische Soziologie und Sozialmedizin; Wissenschaftliche Mitarbeiterin/Doktorandin
10/2003-06/2006	**Georg-August-Universität Göttingen**; Fortsetzung des Studiums; Schwerpunkte: Anthropologie/Soziobiologie, Zoologie, Rechtsmedizin; Abschluss: Diplom
10/2000-10/2003	**Christian-Albrecht-Universität Kiel**; Studium der Biologie; Vordiplom

Praktikum

11/2009	**Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie**, Münster; einwöchiges Praktikum

Weiterbildung

07/2007	**Master of Science Programme in Epidemiology**, Universität Mainz; Teilnahme an dem Modul „Molecular and Genetic Epidemiology“, Abschlussarbeit zum Thema „Linkage Analysen“

Originalarbeiten

- Hugill, N., Fink, B., Neave, N. and **Seydel, H.** (2009) Men's physical strength is associated with women's perceptions of their dancing ability. *Personality and Individual Differences*, 49(5):527-530.
- Fink, B., Neave, N. and **Seydel, H.** (2007) Male Facial Appearance Signals Physical Strength to Women. *American Journal of Human Biology*, 19(1):82-87.

- Fink, B., **Seydel, H.**, Manning, J.T. and Kappeler, P.M. (2007) A preliminary investigation of the associations between digit ratio and women's perception of men's dance. *Personality and Individual Differences*, 42(2):381-390.

- Fink, B., Thanzami, V., **Seydel, H.** and Manning, T. (2006) Digit ratio (2D:4D) and hand grip strength in German and Mizos men: Crosscultural evidence for an organizing effect of prenatal testosterone on strength. *American Journal of Human Biology*, 18(6):776-782.

Vorträge

- **Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie**, Münster, Vortrag zum Thema „Mortality of fertile and subfertile men: associations between sperm counts and causes-of-death", 11/2009

- **Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie**, Münster, Vortrag zum Thema „Todesursachen von Männern mit normalen und subnormalen Spermienkonzentrationen", 03/2009

Poster

- **Hanna Seydel**, Katharina Belting, Markus Thiede, Sabine Groos, Walter Krause and Ulrich Mueller (2010) Mortality of Fertile and Subfertile Men: Associations between Sperm Counts and Causes-of-Death. *Population Association of America, Annual Meeting, Dallas, USA.*

- Katharina Pyka, **Hanna Seydel**, Ronny Westerman, Sabine Groos, Walter Krause and Ulrich Mueller (2008) Reproductive History, Fertility and Morbidity. *Population Association of America, Annual Meeting, New Orleans, USA.*

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich bisher keine Promotion versucht habe. Des Weiteren versichere ich, dass ich die vorgelegte Dissertation *Überlebenszeit und Todesursachen fertiler und subfertiler Männer* selbst und ohne fremde Hilfe verfasst habe, mit Ausnahme zwei genau umschriebener technischer Hilfestellungen durch R. Westerman (siehe S. 58) und U. Mueller (siehe S. 51). Ich habe keine anderen als die in ihr angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäßen Zitate als solche gekennzeichnet und die Dissertation weder in der vorliegenden noch in einer ähnlichen Form bei einer anderen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht.

Marburg, den 04. August 2010

Dipl. Biol. Hanna Seydel