

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
Direktor: Universitäts-Professor Dr. med E. Nieschlag

**Klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit
von männlicher Kontrazeption mit Testosteron-
Undecanoat und Norethisteronazetat**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Kathrin Krüger
aus Marburg/Lahn
2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Universitäts-Professor Dr. med H. Jürgens

1.Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med Axel Kamischke

2.Berichterstatter: Professor Dr. med G. F. Weinbauer

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2004

**Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Nieschlag.
Referent: Priv.-Doz. Dr. A. Kamischke
Koreferent: Prof. Dr. G. F. Weinbauer**

Zusammenfassung

Klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von männlicher Kontrazeption mit Testosteron-Undecanoat und Norethisteron: Anwendbarkeit und Effektivität des oralen Norethisteronazetats als Gestagenkomponente einer Androgen-Gestagen-Medikation

Autor: Kathrin Krüger

Die Kombination des langwirksamen Testosteronesters Testosteron-Undecanoat (TU) mit dem Gestagen Norethisteronenanthat (NETE) zeigte in einer Vorläuferstudie eine gute Effektivität und Verträglichkeit in der Anwendung als männliches Kontrazeptivum. In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde in einer klinischen Phase II-Studie an 14 gesunden Männern über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen die Anwendung von 1000 mg TU i.m. in den Wochen 0, 6, 12 und 18 mit der Addition von 10 mg Norethisteronazetat (NETA) täglich per os untersucht. Das Augenmerk lag auf der Erreichung einer möglichst starken Spermien-suppression und den Auswirkungen der Therapie auf die Sexualhormone, besonders die Gonadotropine. Ebenso sollten die Nebeneffekte der Anwendung festgestellt werden.

Es kam zu einer ausgeprägten Suppression der Gonadotropine und dementsprechend zu einer signifikanten Unterdrückung der Spermatogenese. Von den 14 Probanden erreichten 12 eine Azoospermie und die übrigen beiden eine schwere Oligospermie $\square 0,1 \times 10^6/\text{ml}$. An Nebeneffekten konnte eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet werden, ein Abfall des HDL-Cholesterins und der alkalischen Phosphatase, eine Zunahme der Thrombozyten zu einigen Zeitpunkten und eine klinisch unbedeutende signifikante Erhöhung des Leberenzym LDH und eine nichtsignifikante Erhöhung der GPT im Behandlungszeitraum.

Diese Studie beweist erneut die hohe Effektivität der Kombination des TU i.m. mit dem NET bei einem vertretbaren Nebenwirkungsspektrum. Die Anwendung des oralen NETA liefert vergleichbare Ergebnisse wie das injizierbare NETE, jedoch ist in dieser Form eine Beeinflussung der Leber zu beobachten. In Kombination mit einem effektiven oralen Androgen oder einem Androgengel eignet sich NET-A als Additivum für eine rein orale Kombinationstherapie zur männlichen Kontrazeption.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.11.2004

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite
1.1 Problemstellung	1
1.1.1 Bevölkerungswachstum und Familienplanung	1
1.1.2 Das Ziel „Resproductive Health“	4
1.1.3 Möglichkeiten der männlichen Kontrazeption	5
1.1.4 Akzeptanz einer hormonellen männlichen Verhütungsmethode	9
1.2 Physiologische Grundlagen zur hormonellen Kontrazeption	10
1.2.1 Aufbau und Funktion des Hodens	10
1.2.2 Hormoneller Regelkreis	12
1.2.3 Androgene und ihre Wirkung	15
1.3 Stand der Forschung und Zielsetzung	18
1.3.1 Stand der Forschung und bisherige Studien	18
1.3.1.1 Wirkung der Androgene	18
1.3.1.2 GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten	24
1.3.1.3 Androgen-Gestagen-Kombinationen	25
1.3.1.4 A-Reduktasehemmer	30
1.3.1.5 Östrogen	30
1.3.2 Zielsetzung	31
2. Probanden und Methoden	
2.1 Effektivitäts- und Beobachtungsparameter	32
2.1.1 Primäre Effektivitätsparameter	32
2.1.2 Sekundäre Effektivitätsparameter	32
2.2 Studiendesign und Durchführung	32
2.2.1 Studiendesign	32
2.2.2 Zeitlicher Ablauf	33
2.3 Probanden	35
2.3.1 Rekrutierung	35
2.3.2 Einschlusskriterien	36
2.3.3 Ausschlusskriterien	36
2.3.4. Möglichkeiten des Studienabbruchs	38
2.3.5 Aufwandsentschädigung und Versicherung	38
2.4. Medikation	39
2.4.1 Darreichungsform	39
2.4.2 Testosteron-Undecanoat	39
2.4.3 Norethisteron-Azetat	40
2.4.4 Mögliche Nebenwirkungen	41
2.5 Untersuchung und Evaluation	41
2.5.1 Ejakulat	41
2.5.2 Hormone	43
2.5.3 Hämatologie und Klinische Chemie	45

2.5.4 Sonografie	46
2.5.5 Evaluation	46
2.6 Statistische Auswertung	48

3. Ergebnisse

3.1 Ejakulat	49
3.1.1 Spermienkonzentration	49
3.1.2 Spermienmotilität	51
3.1.3 Spermienmorphologie	52
3.1.4 Ejakulatvolumen und pH-Wert	53
3.2 Hormone	54
3.2.1 FSH	54
3.2.2 LH	55
3.2.3 SHBG	56
3.2.4 Testosteron	57
3.2.5 Östradiol	58
3.2.6 DHT	59
3.2.7 Prolaktin	60
3.3 Hämatologie und Klinische Chemie	61
3.3.1 Hämatologie	61
3.3.2 Klinische Chemie	63
3.3.3 Gerinnung	68
3.3.4 Lipide	68
3.4 Hoden und Prostata	71
3.4.1 Hoden	71
3.4.2 Prostata	72
3.4.3 PSA	72
3.5 Befindlichkeit und Sexualfragebögen	73
3.5.1 Sexualfunktionen	73
3.5.2 Psyche	75
3.6 Körperliche Untersuchung und Nebenwirkung	82
3.6.1 Blutdruck und Puls	82
3.6.2 Körpergewicht und Body-Maß-Index	83
3.6.3 Nebenwirkungen	85

4. Diskussion

4.1 Vergleich der verschiedenen zur männlichen Kontrazeption anwendbaren Androgene	86
4.1.1 oral	86
4.1.2 transdermal	88
4.1.3 Implantate	89
4.1.4 intramuskulär	90
4.2 Möglichkeiten der Verbesserung der Azoospermieraten mit Gestagenen	97
4.2.1 Cyproteron-Azetat	100
4.2.2 Medroxyprogesteron-Azetat	102

4.2.3 Levonorgestrel	106
4.2.4 Desogestrel/ Etonorgestrel	106
4.2.5 Dienogest	116
4.2.6 Norethisteron	117

5. Literaturverzeichnis	122
--------------------------------	-----

6. Anhang

6.1 Studienverlaufsblatt	
6.2 Einverständniserklärung	
6.3 Evaluationsbögen	
6.4 Rohdaten	
6.5 Danksagung	
6.6 Lebenslauf	

ANOVA – analysis of variance
AP - alkalische Phosphatase
CPA – Cyproteronazetat
BMI – Body-Mass-Index
DHT – Dihydrotestosteron
DMPA – Depot-Medroxyprogesteronazetat
DSG - Desogestrel
FSH – Follikel stimulierendes Hormon
GH – Growth-Hormon
GnRH – Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT - Aspartat-Aminotransferase
GPT - Alanin-Aminotransferase
 γ -GT - Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
HDL-C – High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
HIV – human immunodeficiency virus
IgA – Immunglobulin A
IgG – Immunglobulin G
i.m. – intramuscular
LDH - Laktatdehydrogenase
LDL-C – Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LH – luteotrophes Hormon
LNG – Levonorgestrel
Lpa – Lipoprotein a
MAR – Mixed Antiglobulin Reaction
MCH – mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC – mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV – mittleres korpuskuläres Volumen
MENT - 7α -Methyl-19-Nortestosteron
MPA – Medroxyprogesteronazetat
NET – Norethisteron
NETA – Norethisteronazetat
NETE – Norethisteronenanthat
PTT – partielle Thromboplastinzeit
PSA – Prostataspezifisches-Antigen
SHBG – Sexual-Hormon-Bindendes-Globulin
TB – Testosteron-Buziklat
TE – Testosteron-Enanthat
TPZ - Thromboplastinzeit
TU – Testosteron-Undecanoat
WHO – World Health Organisation
ZNS – Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Problemstellung

1.1.1 Bevölkerungswachstum und Familienplanung

Seit gut 200 Jahren wird das starke Anwachsen der Weltbevölkerung mit kritischen Augen betrachtet. In dem Bewusstsein, dass die natürlichen Ressourcen des menschlichen Lebensraumes begrenzt sind, wirft sich das Problem auf, wie das Bevölkerungswachstum auf ein an die Lebensgrundlagen angepasstes Maß beschränkt werden kann. Die Daten der United Nations Population Division (Revision 2000) zeigen, dass die Weltbevölkerung immer noch in bedrohlichem Maße wächst und nach neueren Berechnungen sogar stärker zunimmt als noch zwei Jahre zuvor geschätzt (siehe Abbildung 1.1). Während die Bevölkerungszahl weltweit 1950 noch bei 2,5 Milliarden lag, erreichte sie Mitte des Jahres 2000 6,1 Milliarden und nimmt jedes Jahr um etwa 1,2 % (77 Millionen Menschen) zu. Die Schätzungen für das Jahr 2050 liegen zwischen 7,9 Milliarden (niedrige Variante) bis 10,9 Milliarden (hohe Variante), als mittlere Variante bei 9,3 Milliarden. Die Revision 1998 schätzte diese Zahl noch auf 8,2 Milliarden. Diese Korrektur wurde notwendig, da die Fruchtbarkeitsrate in den weniger entwickelten Ländern in einem geringeren Maße abnahm als erwartet. Die durchschnittliche Fruchtbarkeit weltweit lag zwischen den Jahren 1995 – 2000 bei 2,82 Kindern pro Frau. Die weiter entwickelten Länder konnten in den Jahren 1995 – 2000 eine Fruchtbarkeitsrate von nur 1,57 Kindern pro Frau vorweisen, so dass die Bevölkerung in diesen Ländern abnimmt, da die Geburten die Sterbefälle zahlenmäßig nicht ersetzen. Die Fruchtbarkeitsrate in den weniger entwickelten Länder lag dagegen zwischen 1995 – 2000 bei 3,1 Kindern. Es wird zwar erwartet, dass sie bis 2050 auf 2,17 Kindern pro Frau absinkt; dennoch läge diese Zahl über der Sterberate, so dass auch dann noch kein Ende des Bevölkerungswachstums erreicht wäre. Einige Länder mit besonders hoher Fertilität wie Afghanistan, Niger oder Jemen zeigen bisher jedoch keine Anzeichen eines Geburtenrückgangs.

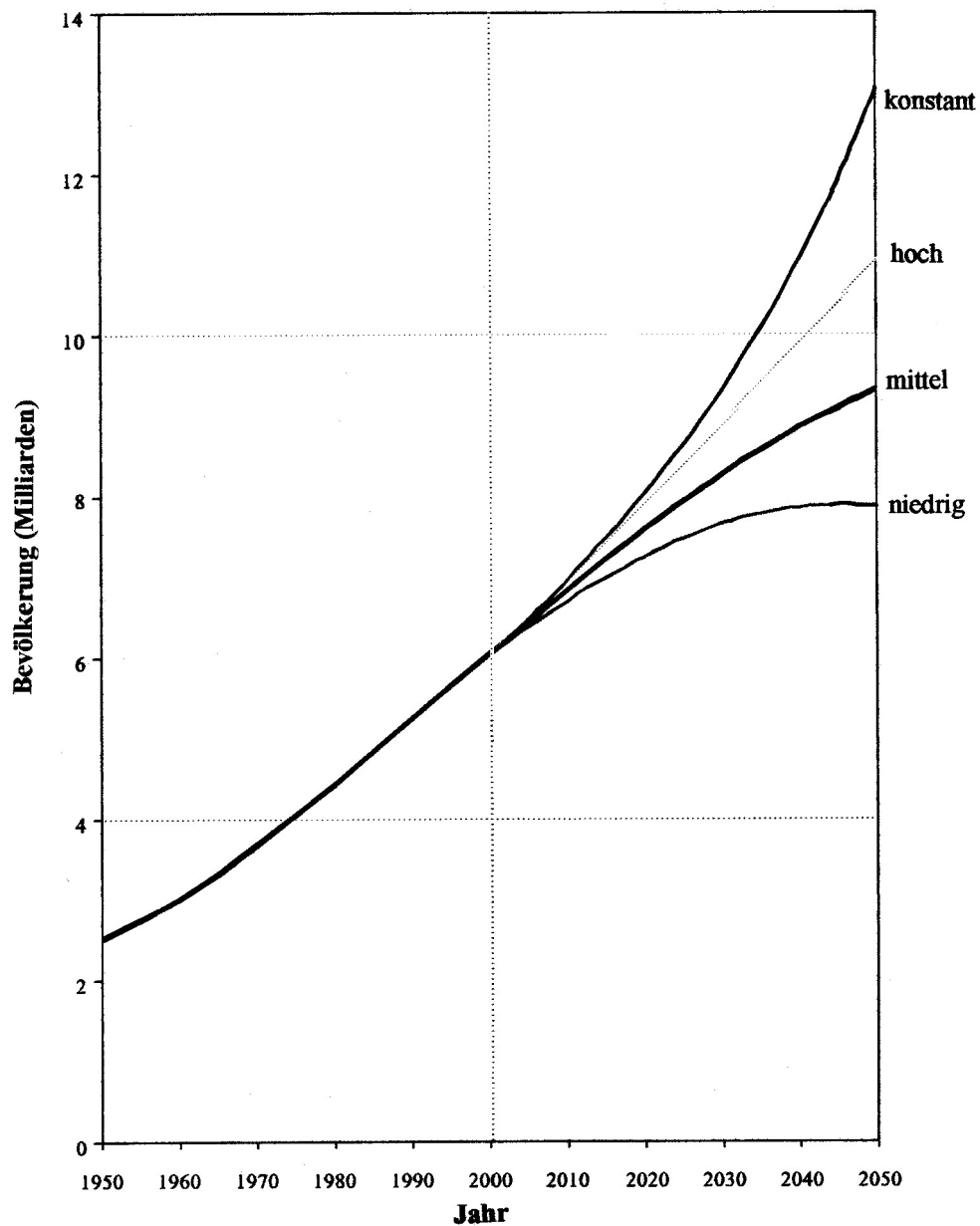


Abbildung 1.1 geschätzte und projizierte Weltbevölkerung mit Projektionsvariationen (bei konstantem, niedrigem, mittlerem und starkem Wachstum), 1950-2050 (United Nations Population Division 2000)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das starke Bevölkerungswachstum vor allem auf die hohen Fertilitätsraten der weniger entwickelten Länder zurückzuführen ist. Weltweit gesehen sind von zehn Schwangerschaften ungefähr

ein Viertel nicht geplant (Alan Guttmacher Institute 1999). Von 133 Millionen Geburten pro Jahr sind 33 Millionen Kinder nicht geplant. Dazu kommen ca. 46 Millionen Abtreibungen pro Jahr. Die World Health Organisation schätzt, dass von diesen fast 80 Millionen unerwünschten Schwangerschaften zwischen 8 und 30 Millionen durch fehlerhaft angewandte Verhütungsmittel oder durch Versagen des Verhütungsmittels bedingt sind (WHO 1998a). Zwischen 125000 und 170000 Frauen sterben nach Schätzungen der WHO jährlich an den Folgen eines Schwangerschaftsabbruches unter unsicheren Bedingungen. Die Abbildung 1.2 stellt die relative Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche für einige Länder im Vergleich dar.

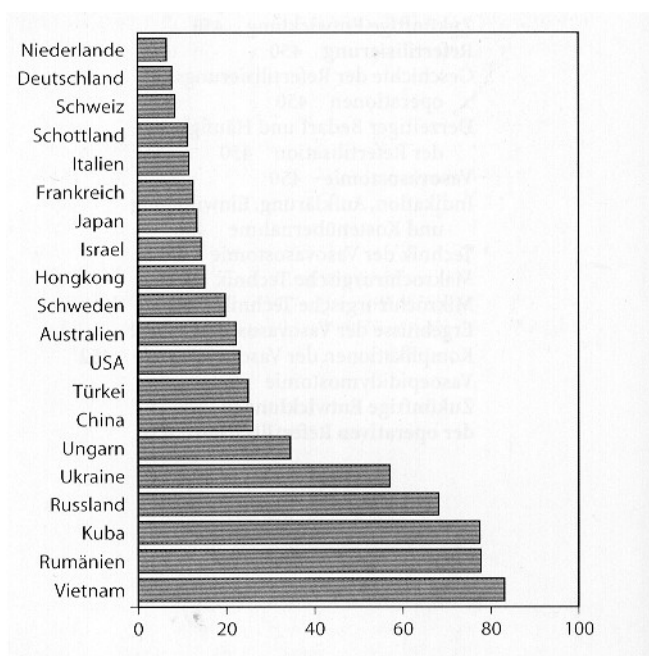


Abbildung 1.2 Anzahl der jährlich vorgenommenen legalen Schwangerschaftsabbrüche pro Tausend Frauen in einigen Ländern (Nieschlag et al. 2000)

Ein mathematisches Modell der amerikanischen Wissenschaftler Bongaarts und Westhoff untersucht, inwieweit die Verfügbarkeit und Effektivität von Verhütungsmitteln einen Einfluss auf die Abtreibungsraten hat. Nach ihren Berechnungen müsste im Durchschnitt jede Frau, die keine Form von Kontrazeption anwendet, aber nur zwei Kinder gebären möchte, ca. zwölf Abtreibungen durchführen lassen. Geht man von einer Bevölkerung aus, in der die

Hälfte aller unerwünschten Schwangerschaften abgebrochen wird, so würde nach den Berechnungen eine Verbesserung der Erreichbarkeit von Verhütungsmitteln um 10 % (mit einer geschätzten Effektivität von 95 %) ungefähr 0,45 Abtreibungen pro Frau weniger bedeuten. Schon geringe Verbesserungen der Verfügbarkeit und Effektivität der Kontrazeptiva könnten somit die Abtreibungsraten deutlich senken (Population Council 2000).

1.1.2 Das Ziel „Reproductive Health“

Der von der WHO eingeführte Begriff der „Reproductive Health“ beschreibt nicht nur den Zustand der Abwesenheit von Krankheiten und eine ungestörte Funktion der Fortpflanzungsorgane, sondern geht weiter darüber hinaus, indem er einen idealen Zustand der Bevölkerungs- und Familienplanung beschreibt. Die Bevölkerung soll die Möglichkeit haben, sich fortzupflanzen, ihre Fertilität zu steuern und sexuelle Verbindungen zu genießen. Weiterhin sollen für jedes konzipierte Kind optimale Schwangerschafts- und Geburtsbedingungen herrschen. Zudem soll es in einer gesunden Umgebung aufwachsen und sich entwickeln können. Dies impliziert, dass Frauen nicht nur Schwangerschaft und Geburt sicher erleben sollen, sondern auch, dass Familienplanung ohne Gefahr für die Gesundheit betrieben werden können muss (Fathalla 1994). Werden Kinder geplant gezeugt statt per Zufall, so verspricht dies eine Verbesserung der Gesundheit von Müttern und Kindern. Familien mit kleineren Kinderzahlen können mehr in die Entwicklung des Nachwuchses investieren und ihr Kind bestmöglich auf die Zukunft vorbereiten. Ein möglichst breites Angebot an effektiven Möglichkeiten zur Empfängnisverhütung soll helfen, dieses Ziel zu erreichen. Dazu gehört auch die Entwicklung von geeigneten Kontrazeptiva für den Mann.

1.1.3 Möglichkeiten der männliche Kontrazeption

Bislang liegt die Hauptverantwortung für die Verhütung größtenteils in den Händen der Frauen. Dennoch gibt es auch auf der Seite des Mannes eine Reihe von gängigen Möglichkeiten, seinen Beitrag zur Kontrazeption zu leisten:

Die nachfolgende Abbildung soll zunächst einen Überblick der weltweiten und der für Deutschland zutreffenden Häufigkeit der gebräuchlichsten Verhütungsmethoden für Mann und Frau darstellen, im folgenden werden die Methoden für den Mann im Einzelnen erläutert.

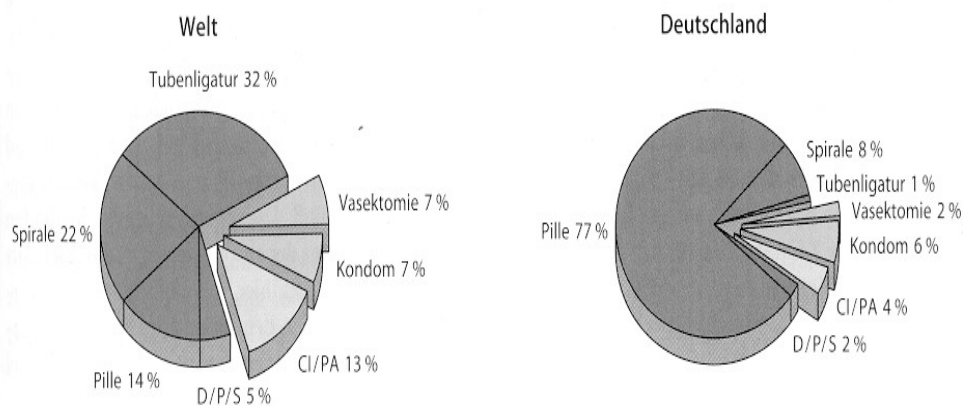


Abbildung 1.3 Verwendung kontrazeptiver Methoden weltweit (linke Abbildung) und in Deutschland (rechte Abbildung). D/P/S = Diaphragma, Portiokappe, Spermizide etc., CI/PA = Coitus interruptus, periodische Abstinenz (Nieschlag et al. 2000)

Coitus Interruptus

Die älteste Methode der männlichen Verhütung hat den Vorteil, dass weder Kosten noch Nebenwirkungen auftreten. Die Nachteile, dass die Freude am Sexualakt deutlich eingeschränkt ist und vor allem die große Unsicherheit des Verfahrens (bei 18/100 Paaren kommt es im ersten Anwendungsjahr zu einer Schwangerschaft (Trussel et al. 1990)) überwiegen jedoch wohl bei weitem.

Kondom

Das Kondom stellt die am häufigsten angewendete Methode männlicher Verhütung dar. Die Vorteile sind neben der Nebenwirkungsarmut vor allem der Schutz vor sexuell übertragbaren Krankheiten. Verschiedene Studien ergaben ein unterschiedliches Ausmaß dieser Schutzwirkung. So versagte es in Bezug auf die Verhinderung einer HI-Virusübertragung in 31% (Weller 1993) bis 50 % (April et al. 1993). Auch Untersuchungen des Department of Preventive Medicine and Community Health der Universität Texas, Galveston ergaben, dass die Schutzwirkung des Kondoms in Bezug auf eine HIV-Übertragung mit schätzungsweise 87% geringer sind als die Werte in Bezug auf die Verhütung einer Schwangerschaft sind (Davis et al. 1999). Da das Kondom bei jedem Geschlechtsakt zur Verfügung stehen muss und seine Anwendung jedes Mal eine Unterbrechung bedeutet, wählen viele Paare auf Dauer eine andere Art der Verhütung. Zudem liegt die Versagerquote mit einer Schwangerschaftsrate von 12 % (Trussel et al. 1990) recht hoch.

Vasektomie

Die Sterilisation des Mannes ist im Vergleich zu dem entsprechenden Eingriff bei der Frau die risikoärmere Methode. Das Verfahren der Vasektomie ist gegenwärtig die sicherste Methode mit Schwangerschaftsraten $< 1\%$ (Trussel et al. 1990). Der Nachteil ist die nur bedingt mögliche Reversibilität (nach einem Refertilisationseingriff liegt die durchschnittliche Schwangerschaftsrate bei 47 % (Deindl 1990)). Mitverursacht wird die mangelhafte Reversibilität auch durch die Bildung von Spermiantikörpern (Silber 1989). So kommt diese Methode vorwiegend für Männer mit abgeschlossenem Kinderwunsch in Frage. Neben der chirurgischen Vasektomie wird auch die Möglichkeit der nicht-chirurgischen Vasektomie mit Hilfe einer Injektion von Stoffen wie Polyurethan-Elastomeren (Zhao, 1990) oder SMA (Styrene Maleic Anhydride) (Guha 1998) in das Vas deferens des Hodens erforscht.

Andere Möglichkeiten der männlichen Kontrazeption befinden sich noch im Experimentierstadium. Dazu gehören:

Physikalische Methoden

Durch Erhöhung der Temperatur im Hoden kann eine Unterdrückung der Spermatogenese erreicht werden (Kandeel et al. 1988). Studien, die sich mit einer leichten Temperaturerhöhung im Skrotalbereich durch eine isolierende Verpackung des Hodens befassten, lieferten unterschiedliche Ergebnisse (Shafik et al. 1992, Wang et al 1997). Neuere Ansätze erwägen einen Ansatz, eine hormonelle Medikation mit Testosteron mit dieser physikalischen Methode zu kombinieren. Versuche an Ratten verliefen erfolgversprechend (Lue et al. 2000).

Andere Ansätze versuchen die Spermatogenese durch Verlagerung des Hodens in den Inguinalkanal zu unterdrücken (Mieusset et al. 1994). Dies ist jedoch eine sehr unbequeme Methode für den Mann, zudem Nebenwirkungen, wie z.B. ein erhöhtes Auftreten von Tumoren noch nicht abzuschätzen sind.

Die Anwendung von Ultraschall zur Unterdrückung der Spermatogenese ist möglich (Fahim et al. 1977) aber irreversibel.

Pharmaka

Produkte der chinesischen Volksmedizin verschiedener Regionen, z.B. *Trypterygium wilfordii* zeigen durchaus eine effektive kontrazeptive Wirkung (Quian et al. 1986, Lue et al. 1998), die Wirkung und Nebenwirkung dieser Substanz müssen aber noch weiter erforscht werden. Eine andere Substanz ist das Gossypol, ein Polyphenol, welches aus der Baumwollpflanze (*Gossypium* sp.) gewonnen wird. Es stoppt die Spermatogenese beim Mann schon in recht niedrigen Dosierungen. Erste Studien mit diesem Medikament wurden in den siebziger Jahren in China durchgeführt. Zwei schwerwiegende Nebeneffekte traten dabei auf. Dies war einmal das Auftreten von Hypokaliämie und zum anderen die Irreversibilität des kontrazeptiven Effektes bei einem Teil der Anwender (Quian 1980). Während sich die Gefahr einer Hypokaliämie in weiteren Studien beim Menschen nicht bestätigte, blieb der Aspekt der Irreversibilität der Behandlung in mehr als 20 %, so dass diese Substanz durchaus

anwendbar wäre, jedoch nur für Männern mit abgeschlossenem Kinderwunsch (Coutinho 2002). Aufgrund seiner toxischen Wirkung, die sich in Versuchen mit Ratten und Affen zeigte, beschloss die WHO die Entwicklung in diese Richtung nicht weiter zu unterstützen (Waites 1998).

Alkylierende Substanzen, wie sie in der Chemotherapie eingesetzt werden, Nitroimidazolderivate, die klassisch als Antibiotika verwendet werden, oder das Colitis-ulcerosa-Medikament Sulfasalazin haben alle eine supprimierende Wirkung auf die Spermienproduktion oder –reifung, aber auch hier verbietet sich ihr Einsatz als Kontrazeptivum aufgrund der Toxizität (Nieschlag et al. 2000).

Inhibition der Funktion des Nebenhodens

Im Nebenhoden findet die notwendige Reifung der Spermien statt. Verschiedene Studien untersuchten Mechanismen, die an dieser Stelle kontrazeptiv angreifen können (Anderson 2002).

Induktion von Autoantikörpern

Spermienautoantikörper, wie sie bei Männern nach Verletzungen, Operationen oder Infektionen vorkommen können, setzen die Möglichkeit des Auftretens einer Schwangerschaft deutlich herab. Die Idee einer „Immunkontrazeption“ ist sowohl auf der männlichen wie auch auf der weiblichen Seite Gegenstand der Forschung. Mögliche Ziele von Antikörpern können dabei spezifische Spermienantigene aber auch Hormone wie FSH, LH, GnRH oder Proteine des Nebenhodens sein (Anderson 2002).

Hormonelle männliche Kontrazeption

Verschiedene hormonelle Methoden sind seit ungefähr vierzig Jahren Gegenstand der Forschung und sind auch durchaus erfolgsversprechend. Es gibt mehrere Möglichkeiten, die dafür notwendigen Hormone zu applizieren: Die Injektion, das Implantat, die orale Verabreichung, die transdermale Aufnahme mit Hilfe eines Pflasters oder Gels. Da diese Dissertation sich mit einer Möglichkeit der hormonellen Kontrazeption befasst, gehen die folgenden Abschnitte genauer auf

die hormonellen Art des Eingreifens in den Reproduktionsprozess des Mannes ein.

1.1.4 Akzeptanz einer hormonellen männlichen Verhütungsmethode

Ein brauchbares Verhütungsmittel soll mehrere Kriterien erfüllen. Es muss sicher, reversibel, leicht zu handhaben, kostengünstig und nebenwirkungsarm sein. Dazu muß es sowohl von der Seite des Mannes als auch seiner Partnerin akzeptiert werden. Um den Bedarf für ein hormonelles männliches Kontrazeptivum einzuschätzen, muss auch berücksichtigt werden, inwieweit es von der Bevölkerung angenommen werden würde. Multicenter-Studien in Edinburgh, Cape Town, Shanghai und Hongkong mit jeweils > 450 Teilnehmern, bzw. n = > 150 in Cape Town untersuchten die männliche Bereitschaft zur Kontrazeption. Die Mehrheit der befragten Männer zeigte sich demgegenüber aufgeschlossen, 44-83 % gaben an, dass sie eine „Pille für den Mann“ anwenden würden. Im Ganzen gesehen ließ sich die Bevorzugung einer oralen Verabreichung gegenüber einer injizierbaren Form feststellen, wobei allerdings deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Kulturen vorhanden waren (Martin et al.2000). Die weibliche Sicht untersuchten Studien in Schottland, China und Südafrika mit jeweils 450, 900 und 544 befragten Frauen. Die Mehrheit (65 %) beklagte sich, dass die Familienplanung zu sehr in der Verantwortung der Frauen läge. Zwischen 40 und 78 % meinten, dass sie eine „Pille für den Mann“ verwenden würden und nur 2% gaben an, dass sie ihrem Partner nicht vertrauen würden, eine „Pille“ zuverlässig anzuwenden (Glasier et al. 2000).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bereitschaft, sich auf die Möglichkeit eines hormonellen männlichen Kontrazeptivums einzulassen, sowohl bei Männern als auch Frauen mehrheitlich vorhanden ist. Die Praktikabilität und Art der Verabreichung spielen dabei eine große Rolle. Orale Verabreichungsformen oder langwirksame Injektionspräparate sind akzeptable Möglichkeiten. Viele Männer würden jedoch die orale Form eines Kontrazeptivums vorziehen, da sie in diesem Fall die persönliche Kontrolle über das Medikament behalten und die Therapie

jederzeit stoppen können. Zudem erfordert eine „Pille“ keinen schmerzhaften Eingriff, wie er im Falle von Injektionen oder Implantaten der Fall wäre.

1.2 Physiologische Grundlagen zur hormonellen Kontrazeption

Ein kurzer Überblick über den Aufbau und die Funktion des Hodens sowie die hormonelle Regulation der Reproduktionsfähigkeit des Mannes soll der Darstellung der Wirkungsweise der hormonellen Kontrazeption beim Mann vorausgehen.

1.2.1 Aufbau und Funktion des Hodens

Der Hoden ist die Produktionsstätte der Spermien. Eine gute Übersicht über die Histologie eines Hodenquerschnittes gibt Abbildung 1.4. Der Hoden setzt sich aus zwei Kompartimenten zusammen. Das interstitielle Kompartiment enthält neben dem lockeren Bindegewebe, Blutgefäßen, Nerven, Lymphgefäßen, Lymphozyten und Makrophagen die wichtigen testosteronproduzierenden Leydig-Zellen. Das tubuläre Kompartiment ist der Ort der Spermatogenese. Es enthält die Keimzellen, die peritubulären Zellen (Myofibroblasten) und die Sertolizellen. Die peritubulären Zellen bilden zusammen mit einer Basalmembran und einer Kollagenfaserschicht die Lamina propria um ein Samenkanälchen herum. Die Sertolizellen sind das Stützgerüst des Keimepithels. Sie funktionieren mit Hilfe von Tight-Junctions als Blut-Hoden-Schranke und bilden durch Produktion und Sekretion von Flüssigkeit das Tubuluslumen. Entlang dieser steroidhormon- und proteinproduzierenden Zellen geschieht die Reifung der Keimzellen bis zum Spermium.

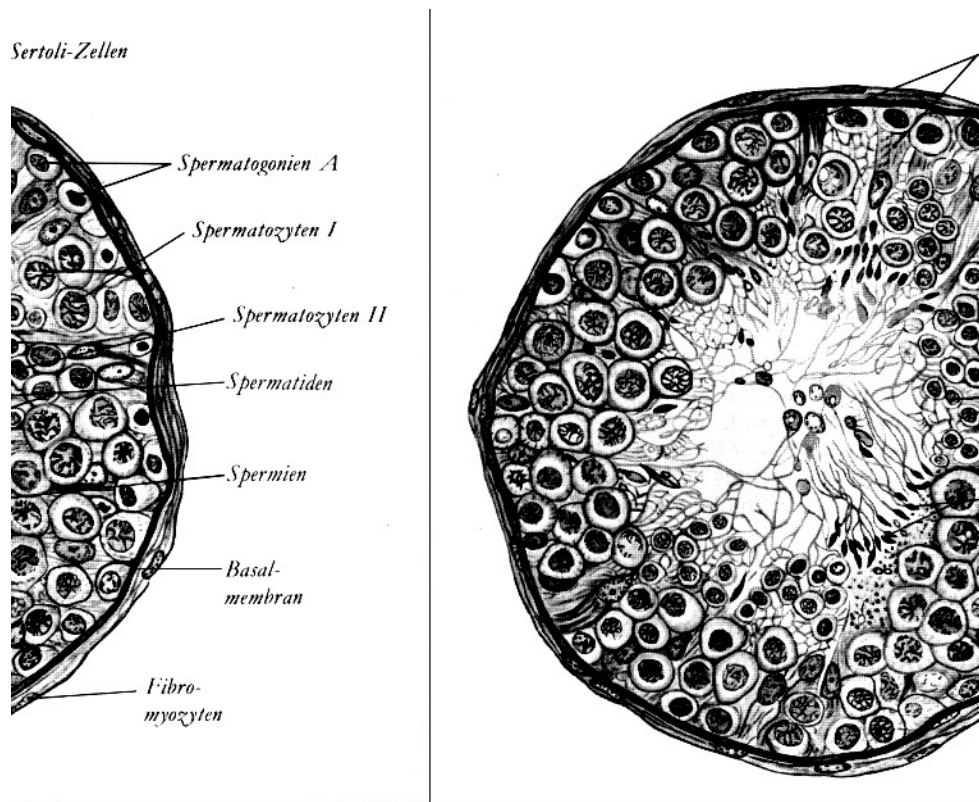


Abbildung 1.4 : Schnitt durch ein Hodenkanälchen (Waldeyer et al. 1993)

Die Gesamtdauer der Spermatogenese beim Menschen beträgt mindestens 64 Tage (Weinbauer et al. 1999). Sechs Stadien der Humanspermatogenese (siehe Abbildung 1.5) werden in 16 Tagen durchlaufen. Für die Differenzierung eines Spermiums müssen mindestens vier dieser Zyklen durchlaufen werden (Clermont, 1972). Die Entwicklung der Keimzellen geschieht ausgehend von der Basalmembran eines Tubulus in helikaler Form in Richtung Tubuluslumen. Die Stammzellen der Spermatogenese, die teilungsaktiven A-Spermatogonien, liegen basal im Keimepithel. Aus diesen entstehen die B-Spermatogonien, die sich zu tetraploiden primären Spermatozyten entwickeln. Nach der ersten meiotischen Teilung enthalten die sekundären Spermatozyten einen doppelten haploiden Chromosomensatz. Nach der zweiten meiotischen Teilung resultieren die haploiden Spermatoziden. Diese müssen den Prozess der Spermio-genese durchlaufen, bevor sie zum reifen, funktionsfähigen Spermium werden. Die Spermiation ist der letzter Schritt, die Spermien werden ins Tubuluslumen

freigesetzt. Pro Tag werden beim Mann im Durchschnitt 3-7 Millionen Spermien bezogen auf ein Gramm Hoden produziert (Weinbauer et al 2000).

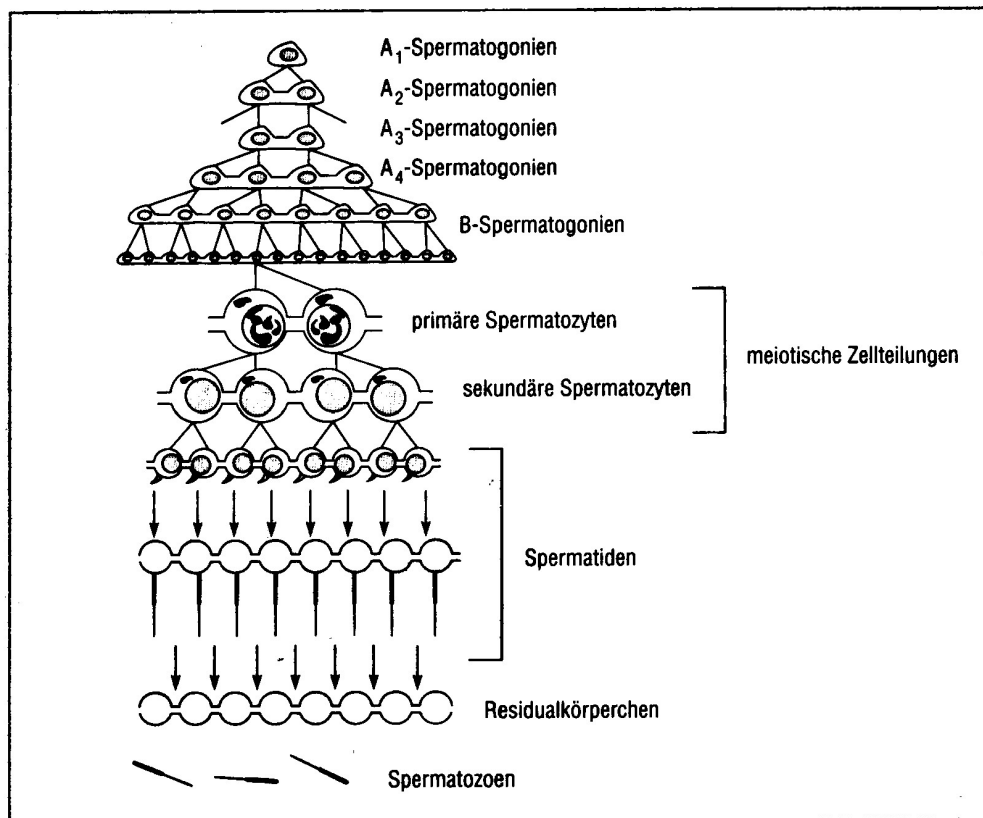


Abbildung 1.5 Spermatogenese beim Menschen (Greenstein et al. 1996)

1.2.2 Hormoneller Regelkreis

Die Funktion des Hodens unterliegt der Steuerung durch einen komplexen Feedback-Mechanismus des zentralen Nervensystems (siehe Abbildung 1.6). Die Gonadotropine luteotrophes Hormon (LH) und das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) spielen dabei eine Schlüsselrolle. Sie werden in der Hypophyse pulsatil sezerniert. Das FSH wirkt über einen spezifischen Rezeptor auf die Sertolizellen. Inwiefern das FSH für die Spermatogenese unabdingbar ist, ist nicht genau bekannt (Plant et al. 2001). Das LH wirkt primär auf die Leydigzellen und fördert dort die Testosteron-Produktion. Somit hat es keinen direkten Einfluss auf das Keimzellepithel, wirkt aber durch die Erhöhung des intratestikulären Testosteronspiegels über Androgenrezeptoren stimulierend auf die Sertolizellen, Leydigzellen und peritubulären Zellen (McLachlan et al 2002). Die LH- und FSH-

Sezernierung der Hypophyse wird durch das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) des Hypothalamus gesteuert. Die GnRH-Sekretion geschieht pulsatil mit variabler Frequenz. Gonadale Hormone können über zwei Achsen die Gonadotropinausschüttung beeinflussen. Sie können die GnRH-Pulsfrequenz im Hypothalamus verändern, aber auch direkt über die Hypophyse auf die LH- und FSH-Produktion wirken. Während das LH sowohl direkt über das Testosteron, als auch über das Östradiol, welches durch Aromatisierung des Testosteron entsteht, negativ gesteuert wird, scheint das FSH primär über das Östradiol beeinflusst zu werden (Hayes et al. 2001). Östradiol kann die Amplitude des LH-Pulses beeinflussen, verändert aber nicht seine Frequenz (Veldhuis et al 1984). Auch im Hoden finden sich sowohl Östrogenrezeptoren als auch die Aromatase. Östrogen spielt nicht nur eine Rolle in seiner Wirkung auf die Hypophyse sondern beeinflusst auch die Funktion des Nebenhodens, der Leydigzellen, der Sertolizellen und der Keimzellen (O'Donnel et al 2001). Ein anderer Metabolit des Testosterons, das Dihydrotestosteron (DHT), entsteht mit Hilfe des Enzyms α -Reduktase. DHT wirkt auf den gleichen Rezeptor wie Testosteron, jedoch mit einer höheren Affinität. DHT beeinflusst die LH-Pulsfrequenz, nicht jedoch seine Amplitude. Die bioaktiven FSH-Serumwerte werden durch das DHT nicht verändert (Urban et al. 1991). Auch Progesteron beeinflusst die Gonadotropine. Es vermindert die Frequenz und die Amplitude der LH-Sekretion und erniedrigt ebenfalls die FSH-Produktion (Anderson et al. 2002). Eine wichtige Rolle bei der Regulation des FSH spielen auch die para/autokrinen Faktoren Inhibin B, Aktivin und Follistatin (Ying 1988). Inhibin B wird in Abhängigkeit vom FSH von den Sertolizellen produziert und hat einen inhibitorischen Effekt auf die FSH-Sekretion (Anderson et al. 1997).

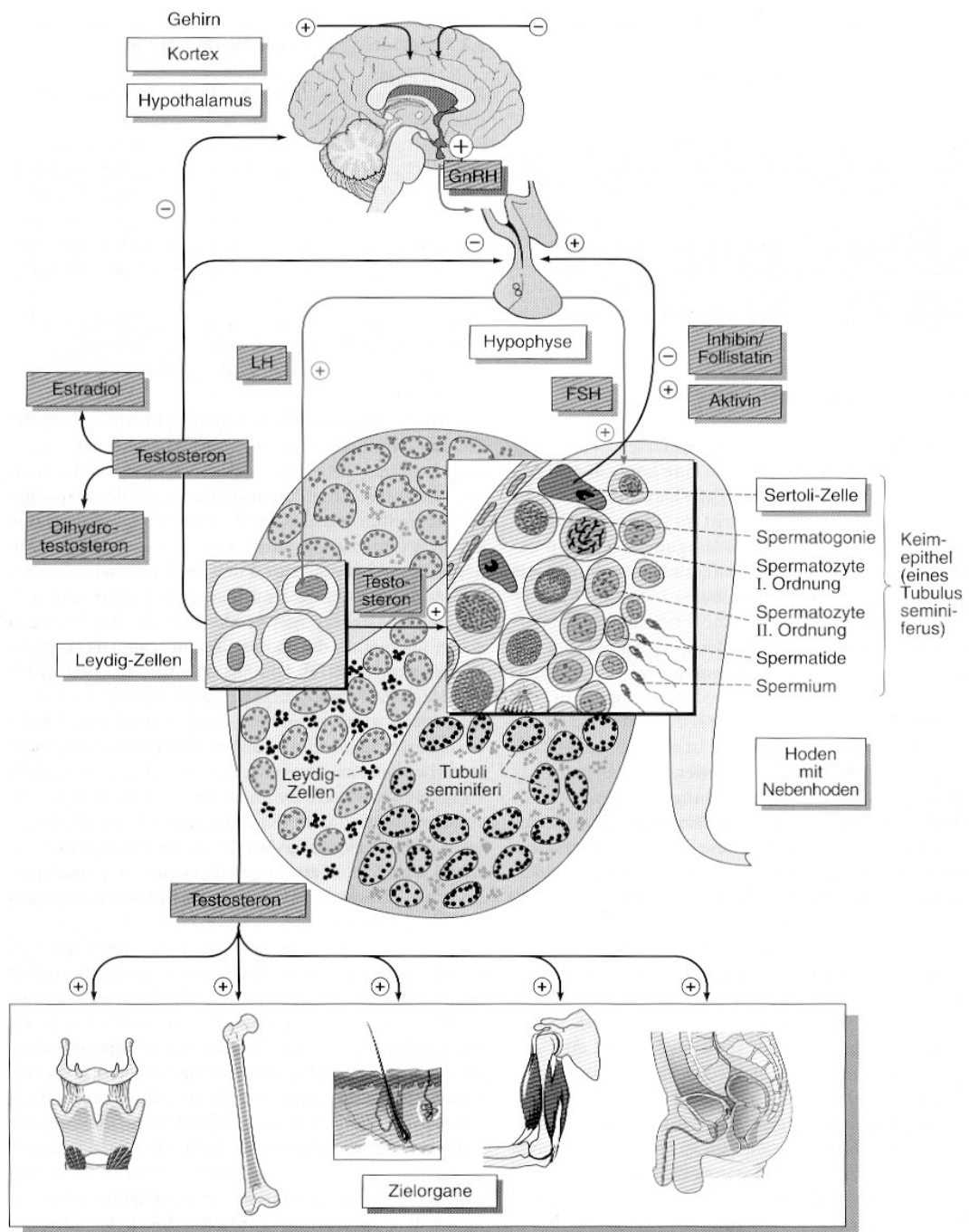


Abbildung 1.6 Hormoneller Regelkreis (Weinbauer et al. 2000)

1.2.3 Androgene und ihre Wirkung

Das wichtigste Androgen ist das Testosteron, welches zu >95 % in den Leydigzellen des Hodens produziert wird und in geringerem Maße in der Nebenniere. Die Testosteronsynthese in den Leydigzellen geschieht immer de novo, da die Zellen das Hormon nicht speichern können. Grundbaustein ist das Cholesterin, welches über die Zwischenprodukte Pregnenolon, Progesteron und Androstendion zum Testosteron umgebaut wird. Ein Metabolit des Testosterons ist das Dihydrotestosteron, es entsteht in extratestikulären Geweben und vermutlich auch intratestikulär. Ebenfalls aus dem Androstendion und dem Testosteron werden die Estrogene gebildet. Bei hohen Testosteronspiegeln steigt auch der Estrogenspiegel.

Der Transport des Testosterons im Blutplasma geschieht mit Hilfe des Sexual-Hormon-Bindenden-Proteins (SHBG) und dem Albumin und in geringen Mengen in freier Form. Das freie Testosteron wird durch das hepatisch sezernierte SHBG reguliert. Ein SHBG-Anstieg bewirkt kurzfristig eine Verringerung des freien Testosterons, stimuliert aber gleichzeitig die Testosteronsynthese. Biologisch aktiv ist das freie Testosteron (Weinbauer et al 2000).

Es besteht ein großer Unterschied zwischen dem physiologischen intratestikulären Testosteronspiegel und dem Testosteronspiegel im Serum. Der Wert im Hoden liegt bei 400-600 ng/g (Morse et al. 1973), im Serum dagegen bei 6 ng/ml. Testosteron wirkt auf die meisten Gewebe des Körpers. In den verschiedenen Geweben wird Testosteron zu unterschiedlichen Substanzen konvertiert, die dann für die Wirkung verantwortlich sind. So wirkt das DHT vor allem auf die Reproduktionsorgane. Auf die Muskelzellen wirkt überwiegend Testosteron. Im Fettgewebe, bestimmten Nuklei im ZNS und anderen Geweben wirkt das Testosteron auch über die Aromatisierung zu Östradiol (Mooradian, et al.1987). Voraussetzung für die Wirkung der Androgene ist ihre Bindung an die Androgenrezeptoren der Zielzellen. Diese Rezeptoren befinden sich in fast jedem Gewebe, besonders aber im Hoden, Nebenhoden, Prostata, Samenblase und Muskel. Testosteron und Dihydrotestosteron wirken über den gleichen Androgenrezeptor, wobei das DHT eine ungleich höhere Affinität zu dem Rezeptor hat und als das potentere Androgen bezeichnet wird (Chen et al. 1994).

Testosteron reguliert im Hoden die Spermatogenese und wirkt daneben auf die peritubulären Zellen. Es wirkt selbst auch auf die Leydigzelle und deren Expression von Androgenrezeptoren. Für die Funktion von Prostata, Nebenhoden und Samenblase sind neben dem Testosteron vor allem die Metaboliten DHT und Östradiol notwendig. Die Prostata zeigt ein androgen-abhängiges Wachstum. Die benigne Prostatahypertrophie korreliert mit den Spiegeln von Testosteron und den Metaboliten. Testosteronmangel bewirkt im Nebenhoden, Samenbläschen und Samenleiter eine sekretorischen Regression, es kann zur Aspermie kommen (Weinbauer et al. 2000). Auf die Skelettmuskulatur hat das Testosteron einen anabolen Effekt; es vergrößert die Muskelmasse durch Hypertrophie und steigert den Sauerstoffverbrauch. Dabei sprechen Muskelgruppen des Rückens, der Schultern und des Kopfes besonders stark auf Androgene an. Im Gewebe des Herzmuskels finden sich höhere Androgenkonzentrationen, die morphologische und biochemische Veränderungen induzieren. Nichtmyofibrilläre Filamente nehmen zu, die als eine Art Zytoskelett wirken könnten; das über das Wachstumshormon GH gesteuerte Herzwachstum wird verstärkt. Androgene wirken auch auf das ZNS, die Leber, Niere, und das blutbildende System und das Immunsystem. Im ZNS befinden sich Rezeptoren sowohl für Androgene als auch für Östrogene. Testosteron und seine Metabolite wirken psychotrop. Das Vorhandensein und die Häufigkeit von sexuellen Phantasien, morgendlichen Erektionen, Masturbation und sexueller Aktivität sind von dem Testosteron-Serumspiegel abhängig (O'Carroll et al. 1985). Die Auswirkungen des Testosteronspiegels auf die Aggressivität sind umstritten. Androgene wirken sich auf die Persönlichkeit, kognitive Fähigkeiten (z.B. räumliches Vorstellungsvermögen), den Antrieb und die Emotionen aus (Hubert et al 1990). In der Leber kann Testosteron rezeptorunabhängig verschiedene Oxidasen und Cytochrom P450-Enzyme beeinflussen oder über die Hypothalamus-Hypophysenachse auf das Enzymsystem der Leber wirken (Mooradian et al.1987). In seiner Wirkung auf die Niere spielt die Stimulation der Erythropoetinsekretion durch Androgene eine wichtige Rolle. Testosteron bewirkt eine Zunahme der roten Blutzellmasse. Es kann im Knochenmark die Erythropoese induzieren. Auch die Produktion von Häm und Globin wird

gesteigert. Eine ähnlich stimulierende Wirkung hat Testosteron auf die Granulopoese und Thrombozytenbildung. Der Effekt der Androgene auf den Lipidhaushalt ist besonders von Interesse, da die Lipoproteine in Zusammenhang mit dem Atheroskleroserisiko stehen. Androgene bewirken eine Verminderung des High-density-lipoprotein-Cholesterins (HDL-C).

Im Fettgewebe wird Testosteron hauptsächlich zu Östrogenen aromatisiert. Hochphysiologische Testosteronspiegel vermindern die Fettgewebmassen und die Aktivität des Enzyms Lipoproteinlipase. Sexualhormone scheinen auch für die proportionale Fettverteilung verantwortlich zu sein, wobei bei Männern das Fett mehr oberhalb am Körper (Taille) sitzt. In der Haut und in den Talgdrüsen wirkt vor allem der Metabolit DHT. Androgene steuern die Entwicklung und die sekretorische Aktivität der Talgdrüsen. Hohe Androgenspiegel in der Haut können Ursache für Akne vulgaris sein. Auch auf das Haar wirken die Androgene, wobei unterschieden werden muss zwischen Sexualbehaarung und anderem Haar. Haarfollikel metabolisieren Testosteron zu DHT und Androstendion. Neben genetischen Faktoren bewirken Androgene die Gesichtsbehaarung des Mannes. Eine hohe α -Reduktaseaktivität ist in dem Haupthaarbereich nachweisbar, welches eine temporale Regression zeigt. Ein anderer Androgeneffekt ist die Erhöhung der Knochendichte durch verstärkte Mineralisation und Trabekelbildung (Mooradian et al 1987).

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Wirkung von Testosteron auf bestimmte Gewebe.

Tabelle 1.1 extragenitale Testosteronwirkung bei erwachsenen Männern

Muskulatur	anabol, Hypertrophie der Muskelfibrillen
Knochendichte	verstärkte Mineralisation
Haut- und Anhangsorgane	vermehrtes Wachstum der Talgdrüsen, vermehrte Sebumproduktion
Haarentwicklung	Wachstum von Achsel-, Scham-, Brustbehaarung und Bart
Haupthaar	Rückgang des frontotemporalen Ansatzes (abhängig von der 5 α -Reduktaseaktivität)
ZNS	psychotrop, positive Wirkung auf Antrieb, Libido, Stimmung, Aggressivität, Konzentration,
Leber	antagonistische (SHBG) und synergistische (α 1-Antitrypsin) Effekte auf die hepatische Enzymproduktion
hämatopoetisches System	Erythropoetinsynthese \square , Erythrozytenbildung \square , Synthese von Häm und Globin \square
Fettstoffwechsel	HDL \square
Gerinnung	Expression von Thromboxan A2-Rezeptoren auf Thrombozyten \square , vermehrte Aggregabilität in der primären Phase der Blutgerinnung, bei Suppression erhöhte Spiegel des Plasminogen-Aktivator Typ I

1.3 Stand der Forschung und Zielsetzung

1.3.1 Stand der Forschung und bisherige Studien

1.3.1.1 Wirkung der Androgene

Exogen zugeführtes Testosteron wirkt durch den negativen Feed-back-Mechanismus des Testosterons und seiner Metabolite auf die Sekretion von LH und FSH in der Hypophyse. Dadurch kommt es zu einer reversiblen Hemmung der Spermienbildung im Hoden. Inwiefern das FSH für die Aufrechterhaltung der Spermatogenese unabdingbar ist, ist nicht genau bekannt (Plant et al. 2001), für eine quantitativ normale Spermienproduktion ist jedoch das Vorhandensein beider Gonadotropine notwendig. Eine Studie an Affen konnte darlegen, dass durch

Testosteron bewirkte Veränderungen des bioaktiven FSH-Spiegels direkte Auswirkung auf die Hodengröße und die Spermienzahl haben, während der testikuläre Androgenspiegel nicht mit der Spermienzahl korreliert (Weinbauer, 2001). Anhand von Hodenbiopsien bei Männern, deren Spermien mit Hilfe von Testosteron supprimiert wurden, konnte festgestellt werden, dass hauptsächlich die Reifung der A-Spermatogonien zu B-Spermatogonien unterbrochen wird. Es müssen jedoch noch weitere Mechanismen eine Rolle spielen, vor allem auch die Freisetzung und das Überleben von elongierten Spermatisden (Zhengwei et al. 1998). Eine Unterbrechung der Spermatogenese ohne Hemmung der Androgene ist aufgrund der engen Verknüpfung von Spermienproduktion und testikulärer Testosteronsekretion auf diesem Weg nicht möglich. Extratestikulär muss jedoch ein physiologischer Androgenspiegel vorliegen, damit es nicht zu systemischen Androgenmangelercheinungen kommt. Um die androgenabhängigen extratestikulären Organfunktionen weiterhin zu gewährleisten, muss das exogen zugeführte Testosteron im Serum im physiologischen Bereich liegen. Studien, die sich mit der körpereigenen Testosteronproduktion befassten, ergaben Werte von $3,7 \pm 2,2$ mg/d (Vierhapper et al. 1997). In Hinsicht auf diese Ergebnisse und Erfahrungen mit Substitutionsstudien an hypogonadalen Männer scheinen ungefähr 5 mg Testosteron pro Tag die angemessene Dosis für eine kontrazeptive Hormontherapie im physiologischen Bereich zu sein (Anderson et al. 2002).

1.3.1.1.1 Testosteron-Propionat

Frühere Kontrazeptionsstudien wurden mit Testosteron-Propionat durchgeführt. Es handelt sich um eine kurzwirksame Substanz. Maximale Testosteronspiegel werden 14 Stunden nach der intramuskulären Injektion beobachtet, die Halbwertszeit liegt bei 0,8 Tagen und die mittlere Verweildauer im Serum bei 1,5 Tagen (Behre et al 1990). Tägliche Injektionen von 25 mg/Tag führten nach 60 Tagen bei 7/7 Probanden zu einer Azoospermie (Reddy et al 1972). Natürlich ist ein Präparat, welches täglich i.m. injiziert werden muss, weit davon entfernt, als praktikables Verhütungsmittel eingeführt zu werden.

1.3.1.1.2 Testosteron-Enanthat

Seit den siebziger Jahren wird die empfängnisverhütende Wirkung des wichtigsten Sexualhormon des Mannes, dem Testosteron, erforscht. Weitgreifende Erkenntnisse zeigte aber erst 1990 die Veröffentlichung einer großangelegte Multicenter-Studie der WHO, die weltweit mit 655 Teilnehmern auf vier Kontinenten durchgeführt wurde. Diese Studie untersuchte die Effektivität des Testosteronesters Testosteron-Enanthat (TE), welcher in einwöchigen Intervallen als 200 mg Dosis i.m. über einen Zeitraum von sechs Monaten verabreicht wurde. Es entwickelten ungefähr zwei Drittel der Probanden eine Azoospermie, die übrigen eine Oligospermie. Eine Anzahl von 157 Freiwilligen, die in dem halben Jahr Azoospermie erreicht hatten, wendete über ein weiteres Jahr dieses Verfahren als einzige Empfängnisverhütung an. In diesem Zeitraum kam es nur zu einer Schwangerschaft (WHO, 1990). Weitere Multicenterstudien befassten sich mit der Frage, inwieweit die Oligospermie vor einer unerwünschten Schwangerschaft schützt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Spermienzahlen mindestens einen Wert unter 3×10^6 /ml erreichen müssen, um bessere Ergebnisse als z.B. das Kondom zu erreichen (WHO 1996). Interessanterweise erkannte man bei diesen Studien, dass asiatische Männer im Vergleich zu kaukasischen Männern schneller und stärker auf die Therapie reagierten. So erreichten ca. 90 % der asiatischen Männer, aber nur 60-70% der kaukasischen Männer eine Azoospermie (vgl. Abbildung 1.7).

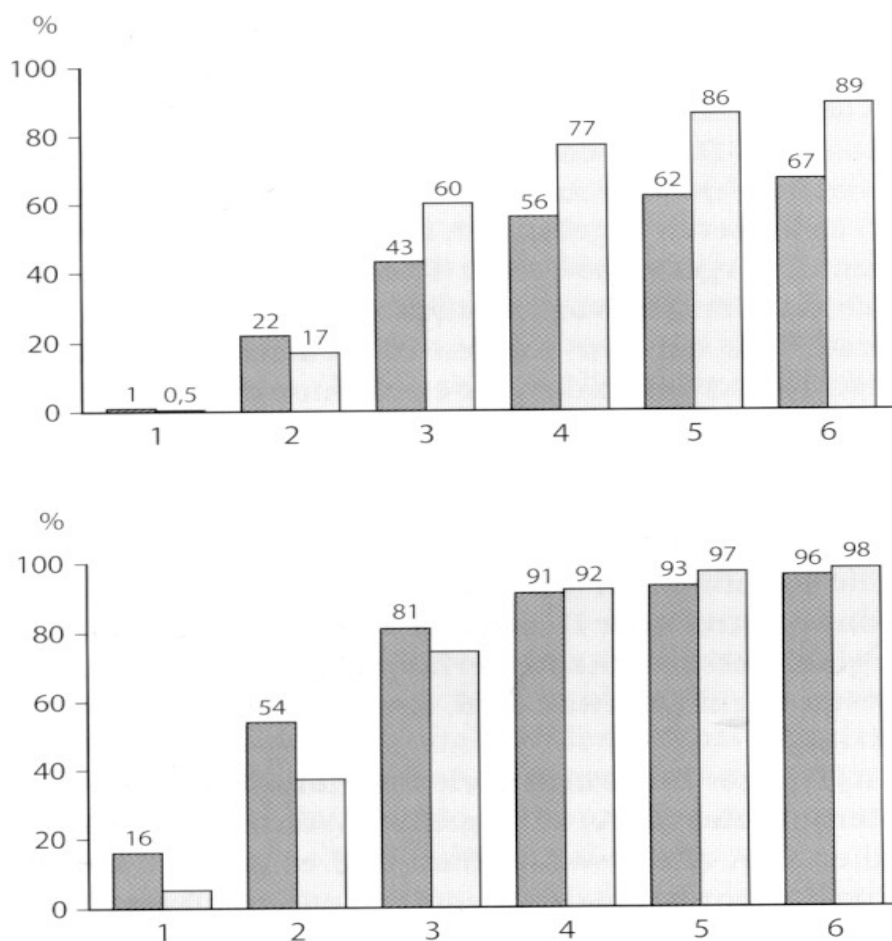


Abbildung 1.7 monatliche Azoospermie- (obere Abbildung) und Oligospermie-Raten (untere Abbildung) bei Kaukasiern (dunkle Säulen) und Ostasiaten (helle Säulen), (Nieschlag et al. 2000)

Im Hinblick auf diese abweichenden Ergebnisse wurde das Augenmerk auf mögliche Ursachen für dieses Phänomen gerichtet. Genetische und ernährungsbedingte Faktoren könnten von Relevanz sein. Asiatische Männer unterscheiden sich nicht nur in ihrer Reaktion auf die hormonellen Kontrazeptiva von den Kaukasiern, sondern auch in der Prävalenz des klinisch bemerkbaren Prostataneoplasmas, wobei das präklinische Stadium in beiden Gruppen gleichermaßen häufig vorkommt. Faktoren wie niedrigere α -Reduktasespiegel, verminderte Spiegel des Ketosteroidprecursors der α -Reduktase-reduzierten Metaboliten, geringeres Vorkommen der p53-Mutation, eine Differenz der CAG-repeat-Länge des Androgenrezeptors, möglicherweise größeres Ausmaß an

körperlicher Bewegung und Unterschiede in der sexuellen Aktivität wurden dabei als möglicherweise relevant eingeschätzt. In Bezug auf die differente Reaktion auf eine Steroidmedikation wurden mögliche Ursachen in einer unterschiedlichen Hodenstruktur und geringerem spermatogenem Potential, in einem unterschiedlich schnellem peripheren Testosteronmetabolismus in Betracht gezogen. Diätetische Faktoren (mehr Phytoöstrogene) könnten einen Einfluss auf das Ausmaß der zirkulierenden Androgene haben (van Houten et al. 2000). Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, welche Ursachen der rassenunabhängigen Variabilität der Spermiensuppression bei Männern unter Testosterontherapie zugrunde liegen könnten, warum einige Individuen eine Azoospermie erreichen, während andere in unterschiedlichem Ausmaß oligosperm werden. Während einige Untersucher das DHT als die für die Variabilität verantwortliche Substanz verdächtigten (Anderson et al. 1996), konnte der Zusammenhang der Variabilität mit den DHT-Spiegeln in anderen Studien nicht bestätigt werden. Das Ausmaß der Spermiensuppression scheint weder mit den LH-Serumspiegeln noch mit den intratestikulären Androgenspiegeln zusammenzuhängen, zeigt aber eine enge Verbundenheit mit dem FSH (Narula et al 2002).

1.3.1.1.3 19-Nortestosteron-Hexoxyphenylpropionat

Da Injektionsintervalle von einer Woche zu eng sind, um das TE als akzeptable Methode einzuführen, und die Testosteronspiegel im Serum relativ stark schwanken (ein Gipfel nach der Injektion, eine Senke vor der folgenden Gabe) richtete sich die Suche darauf, ein Präparat mit einer günstigeren Pharmakokinetik zu finden. Mit dem Präparat 19-Nortestosteron-Hexoxyphenylpropionat werden maximale Serumspiegel 23 Stunden nach der i.m. Injektion erreicht, die Halbwertszeit des Esters liegt bei 20,1 Tagen und die mittlere Verweildauer bei 29,1 Tagen (Behre 1990). Mit diesem Ester konnten mit dreiwöchigen Intervallen zufriedenstellende Ergebnisse erreicht werden (Knuth et al. 1985). Da die Ausweitung der Intervalle auf drei Wochen jedoch nur eine geringe Verbesserung bedeutet, richtet sich das Augenmerk auf die Testosteronester, mit denen noch weitere Abstände der Injektionen erreichbar sind.

1.3.1.1.4 Testosteron-Buziklat

Der langwirksame Testosteronester Testosteron-Buziklat (TB) zeigte in Studien mit hypogonadalen Männern zur Untersuchung der Pharmakokinetik eine längere Wirksamkeit (Behre et al. 1992). Ebenso wurde dessen Effektivität über einen Zeitraum von drei bis vier Monaten in einer Kontrazeptionsstudie beobachtet (Behre et al. 1995). Leider konnte diese Entwicklung aufgrund fehlender industrieller Unterstützung nicht weiterverfolgt werden.

1.3.1.1.5 Testosteron-Undecanoat

Das Testosteron-Undecanoat (TU) ist schon lange bekannt als oral zu verabreichendes Präparat. Es wird zur Substitution als Andriol®-Kapsel bei Androgenmangel eingesetzt. Eine orale Form der Verabreichung entspräche am ehesten den Wünschen der meisten potentiellen Anwender. Das TU wurde zunächst auch oral in Kontrazeptionsstudien eingesetzt (Nieschlag et al. 1978). Leider zeigte diese Form nicht den gewünschten Erfolg (nur 1/7 Probanden wurde azoosperm). Ein weiterer Versuch mit oralem TU in Kombination mit Cyproteronazetat (CPA) erzielte ebenfalls unbefriedigende Ergebnisse mit einer Azoospermierate von nur 1 von 11 Freiwilligen (Merrigiola et al. 1997). TU als injizierbare Form in öliger Lösung wurde zunächst in pharmakokinetischen Studien mit hypogonadalen Männern getestet. Es zeigte sich, dass mit diesem Ester Injektionsintervalle von sechs bis acht Wochen ausreichend sind (Zhang et al. 1998) und die Medikation allgemein recht verträglich ist (Nieschlag et al. 1999). Eine erste Kontrazeptionsstudie wurde 1999 mit TU (gelöst in Tee-Öl) an 32 gesunden chinesischen Männer durchgeführt. Die Probanden erhielten monatliche Injektionen von je 500 mg bzw. 1000 mg. Die Ergebnisse waren sehr erfolgversprechend: In der 1000 mg-Gruppe erreichten alle Probanden eine Azoospermie, in der Gruppe mit 500mg immerhin noch 11 von 12, während die einzige übrige Person mit $<1 \times 10^6$ /ml eine schwere Oligospermie aufzeigte (Zhang et al. 1999). Die Anwendung des TU (gelöst in Erdnussöl) als Kontrazeptivum bei kaukasischen Männer mit Injektionen von 1000 mg alle sechs Wochen ergab eine Azoospermie bei 8/14 Probanden. Zwei der Übrigen erreichten eine schwere

Oligospermie ($<3 \times 10^6/\text{ml}$) und zwei weitere blieben mit ihren Spermienkonzentrationen oberhalb dieses Wertes. Die Studie zeigte aber auch, dass nach drei Zyklen die Injektionsintervalle noch weiter gefasst werden könnten (Kamischke et al. 2000). TU zeigte sich daher als sehr zukunftssträngig i.m.-Substanz zur männlichen hormonellen Kontrazeption und wurde für diese Studie als Androgen gewählt.

1.3.1.1.6 7α -Methyl-19-Nortestosteron

7α -Methyl-19-Nortestosteron (MENT) ist ein sehr potentes synthetisches Androgen, welches nicht 5α reduziert werden kann, so dass geringere Auswirkungen auf Prostata und Samenblase zu erwarten sind. Intramuskulär gegeben eignet es sich von seinen Eigenschaften her gut als Androgen in der Substitutionstherapie hypogonadaler Männer und als Kontrazeptivum (Suvisaari et al. 1997). Besonders interessant ist aber der Einsatz in Form eines Implantates. Der größte Vorteil eines Implantates sind die beständigeren Serumspiegel über längere Zeit, als nachteilig wird der notwendige kleine operative Eingriff und die Vorstellung, einen Fremdkörper unter der Haut zu tragen oder die Gefahr einer spontanen Ausstoßung empfunden. Eine Studie mit 34 kaukasischen Männern, die ein, zwei oder vier MENT-Implantate bekamen, lieferte Ergebnisse, die mit wöchentlichen TE-Injektionen oder sechswöchigen TU-Injektionen vergleichbar wären (Von Eckardstein et al. 2001)

1.3.1.2 GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten

Die Idee, die Gonadotropinsekretion direkt über das GnRH zu beeinflussen liegt nahe. Indem auf diese Weise ein künstlicher Hypogonadismus geschaffen wird, muss Testosteron auch eine substitutive Aufgabe erfüllen. GnRH-Agonisten stimulieren zunächst die Gonadotropine, bevor es dann durch eine Down-Regulation der GnRH-Rezeptoren zu einer Hemmung kommt. Studien, die mit den Agonisten Decapeptyl, Buserelin und Nafarelin durchgeführt wurden, waren jedoch nicht besonders überzeugend, sodass diese Richtung nicht weiter verfolgt wurde (Nieschlag et al. 2000). Für das Versagen könnte das Phänomen verantwortlich gemacht werden, dass nach einem initialen Abfall des

Gonadotropins FSH unter kontinuierlicher GnRH-Agonisten-Gabe die Serumwerte des FSH wieder zu steigen beginnen (Bhasin et al. 1994).

Gonadotropin-Antagonisten blockieren reversibel die GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse und supprimieren damit sofort die Gonadotropinsekretion und auf diese Weise die Spermatogenese. Versuche mit Affen zeigten die hohe Effektivität dieser Methode (Weinbauer et al. 1988). Die Anwendung des Gonadotropin-Antagonisten Nal-Glu in Kombination mit Testosteron beim Menschen bewirkte neben einer zufriedenstellenden Effektivität recht häufig lokale Nebenwirkungen (Bagatell et al. 1993). Besser verträglich war die Substanz Cetrorelix, die allerdings tägliche subkutane Injektionen erforderte (Nieschlag et al. 1996). Der Versuch, nach einer anfänglichen Kombinationstherapie mit alleiniger Testosterongabe auszukommen, war nicht befriedigend, da die Spermatogenese wieder einsetzte (Weinbauer et al. 1994, Behre et al. 2001). Mit der Überlegung, dass eine stimulierende Wirkung von Testosteron auf die Spermatogenese weniger ausgeprägt stattfindet, wenn bereits eine Regression des Hodens stattgefunden hat, wurde die Methode eines Testosteron-freien Intervalls getestet. In Versuchen an Affen zeigte eine zeitlich verzögerte Androgengabe bessere Ergebnisse als eine gleichzeitige Verabreichung von GnRH-Antagonist und Testosteron (Weinbauer et al. 1988, 1989). Auch Versuche an Menschen zeigten eine bessere Effektivität durch das Testosteron-freie Intervall bei der Kombination mit einem GnRH-Antagonisten (Pavlou et al. 1991, Tom et al. 1992) gegenüber Studien mit einer simultanen Verabreichung beider Komponenten. Ein weiterer Nachteil der GnRH-Antagonisten sind ihre hohen Kosten.

1.3.1.3 Androgen-Gestagen-Kombinationen

Ein anderer Ansatz, einen additiven Effekt zu einer Testosterontherapie zu erzielen, ist die Verwendung von Gestagenen. Die spermiensupprimierende Wirkung von Progesteron ist schon lange bekannt (Frick et al 1976), wenn auch nicht deren Wirkweise. Versuche an Ratten konnten zeigen, dass Progesterone vermutlich nicht nur über die Gonadotropine auf die Spermatogenese und die Steroidgenese wirkt, sondern dass auch direkte testikuläre Effekte stattfinden könnten (Satyaswaroop et al. 1978). Unterschiedliche Gestagene, die in letzter

Zeit vermehrt in Studien erprobt wurden, stehen zur Auswahl und zeigen untereinander deutliche Unterschiede.

1.3.1.3.1 Cyproteronazetat

Cyproteronazetat (CPA) wird oral verabreicht und findet seine Anwendung als Kontrazeptivum und Antiandrogen bei Frauen mit Hirsutismus, aber auch bei Männern mit Prostatakarzinomen. Schon in den siebziger Jahren wurden Studien mit diesem Gestagen zu kontrazeptiven Zwecken durchgeführt. Zunächst waren dies Studien, die CPA allein anwandten (Morse et al. 1973, Føgh et al. 1979, Wang et al. 1980). Es zeigte sich aber, dass weder eine ausreichende Spermien-suppression zu beobachten war, noch die Nebenwirkungen des auftretenden Androgenmangels zu tolerieren waren. Die Kombination des Androgens TE mit CPA lieferte bessere Erfolge (Merrigiola et al. 1996, Merrigiola et al. 1998). Durch die antiandrogene Wirkung des Gestagens kam es allerdings zu einem dosisabhängigen Abfall des Hämoglobins und des Hämatokrits, wie auch einer Abnahme des Körpergewichtes. Sehr interessant im Hinblick auf die Entwicklung eines rein oral einnehmbaren Kontrazeptivums war der Versuch, das orale TU mit CPA zu kombinieren (Merrigiola et al. 1997). Auch hierbei kam es wieder zu den beschriebenen Veränderungen im Blutbild. Die Spermien-suppression konnte nicht ganz mit den Ergebnissen der TE/CPA-Studien mithalten, soweit man dies bei den kleinen Fallzahlen (n = 8) überhaupt beurteilen kann.

1.3.1.3.2 Desogestrel/Etonogestrel

Desogestrel (DSG) ist ein oral zu verabreichendes potentes Progesteron, welches in vivo zu der aktiven Substanz Etonogestrel konvertiert (Hasenack, et al. 1986). Die alleinige Verabreichung des Gestagens DSG über drei Wochen an 24 Männern verursachte eine Suppression von LH, FSH und Testosteron um jeweils 60 %, 48 % und 35 % (Wu et al 1999). Erst mit zusätzlicher Verabreichung des Testosteronesters TE wurden die Testosteron-Spiegel wieder in den physiologischen Bereich angehoben und die Serumspiegel der Gonadotropine unterhalb der Nachweisgrenze abgesenkt (Wu et al. 1999). Bei einer Dosierung von 50 mg TE und 300 mg DSG ergaben sich sehr gute Ergebnisse mit

Azoospermie bei 8/8 Probanden.. Es zeigten sich aber auch DSG-abhängige Veränderungen des Lipidhaushaltes. So sank unter alleiniger DSG-Gabe das Gesamtcholesterin, das HDL-C und das LDL-C, die Addition des TE ergab einen weiteren Abfall nur des HDL-C. Eine andere Studie, die ebenfalls die Kombination TE mit DSG in unterschiedlicher Dosierung verwendete, konnte ebenfalls gute Ergebnisse aufweisen. Ein Abfall des HDL-C wurde auch dort beobachtet. Es traten leichte Gewichtszunahmen auf (Anawalt et al. 2000). Eine Studie mit der Kombination von Testosteronimplantaten und DSG in verschiedenen Dosierungen konnte allerdings die Veränderungen im Lipidhaushalt nicht bestätigen (Martin et al. 2000), während in einer anderen Studie, in der ebenfalls ein Depot-Testosteron mit verschiedenen oralen DSG-Dosierungen kombiniert wurde, wiederum einen HDL-C-Abfall an einigen Probanden festgestellt werden musste, der jedoch nur bei 15% der kaukasischen nicht aber an asiatischen Männern auftrat (Kinniburgh et al. 2002). Zudem kam es zu leichten Gewichtszunahmen. Die Ergebnisse in Bezug auf die Spermien-suppression waren vor allem über einen längeren Zeitraum von 24 Wochen sehr gut. Die gleiche Medikation wurde mit einer etwas größeren Probandenzahl an zwei afrikanischen Zentren durchgeführt; eine Azoospermie wurde dort in 83 von 98 Männern erreicht und es wurden keine signifikanten Abweichungen der Lipoproteine oder des Hämoglobinhaushaltes festgestellt (Anderson et al 2002). Deutlich schlechtere Ergebnisse lieferte die transdermale Anwendung von Testosteron in Kombination mit verschiedenen Dosierungen von DSG (Hair et al. 2001), was sicherlich der Applikationsform des Testosterons zuzuschreiben ist. Mit der Vorstellung, dass die Verabreichung nicht nur der Testosteronkomponente sondern auch der Progesteronkomponente in Depot-Form geringere Dosierungen erfordert und physiologischere Hormonspiegel mit geringeren Schwankungen bewirkt, wurden Etonogestrel-Implantate (Implanon) mit Testosteronimplantaten in einer Studie angewandt. Tatsächlich zeigten sich keine signifikanten Abweichungen des Körpergewicht, der Hämatologie oder des Lipidhaushaltes. Die Azoospermieraten waren zwar befriedigend, aber noch verbesserungswürdig mit 64 % der Probanden mit einem Etonogestrel-Implantat und 75 % derjenigen mit zwei Implantaten (Anderson et al. 2002).

1.3.1.3.3 Levonorgestrel

Levonorgestrel (LNG) wird in oraler und implantierbarer Form (Norplant) häufig zur Kontrazeption bei Frauen eingesetzt. Die Kombination von TE mit oralem LNG ließ eine deutliche Überlegenheit gegenüber der reinen TE-Medikation bei gesunden Männern in Bezug auf die Azoospermieraten und auch die Geschwindigkeit, mit der diese erreicht wurden erkennen (Bebb et al 1996, Anawalt et al. 1999), wobei dosisabhängige Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme und HDL-Erniedrigung auftraten. Die Verabreichung von oralem LNG zusammen mit TU-Injektionen konnte dagegen keine Verbesserung der Azoospermieraten durch das Progesteron erreichen (Kamischke et al. 2000). Zudem wirkte es sich zusätzlich nachteilig auf die Lipoproteine aus. Mit der Absicht, ein selbst zu applizierendes Kontrazeptivum zu entwickeln, wurde eine transdermale Testosteron-Applikation mit oralem LNG kombiniert (Büchter et al. 1999). Unter dieser Anwendung zeigte sich eine nur unbefriedigende Azoospermierate (2/11). Jüngere Studien beschäftigten sich mit LNG-Implantaten (Pöllänen et al. 2001, Gonzalo et al. 2002). Dabei zeigten sich bei der Kombination mit TE-Injektionen sehr gute Ergebnisse (Azoospermie in 93%), leichte Gewichtszunahme und eine Erniedrigung des HDL-C traten jedoch entsprechend der TE + LNG oral-Kombination auch auf.

1.3.1.3.4 Medroxyprogesteronazetat

Medroxyprogesteronazetat (MPA) kann sowohl oral als auch in Depotform (DMPA) appliziert werden. Eine Studie, die verschiedene Dosierungen von Testosteronimplantaten mit und ohne eine einmalige DMPA-Gabe verglich, konnte eine verstärkte Spermiensuppression, wenn auch nicht unbedingt höhere Azoospermieraten mit dem Progesteron beobachten (Handelsmann et al. 1996). Ähnliche Ergebnisse lieferte die Gegenüberstellung einer reinen i.m. TE-Medikation mit einer TE/DMPA-Kombination (McLachlan et al 2002). Zwar kam es mit dem Progesteron zu einer schnelleren Gonadotropinsuppression und zu früheren Auswirkungen auf die Spermienentwicklung, im Endeffekt aber unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Therapien weder in der Zahl der Keimzellen noch in der Spermienzahl.

1.3.1.3.5 Norethisteron

Das Progesteronderivat Norethisteron (NET) ist für seine gute, langwirkende Gonadotropinsuppression bei Frauen bekannt. Welche Mechanismen dies bewirken ist noch relativ unklar. NET bindet mit einer Affinität an Androgenrezeptoren, die 45 % der von Testosteron entspricht und hat dabei eine androgene Aktivität, die 10 % der des Testosterons entspricht (Couzinnet et al. 1996). Der Metabolit 5α -Norethisteron zeigt eine Affinität zu dem Androgenrezeptor vergleichbar mit dem DHT, hat dabei aber eher antiandrogene Wirkung (Lemus et al. 1997). Der antiandrogene Effekt kommt bei Frauen über Progesteron- (Couzinnet et al. 1996) und Östrogenrezeptoren (Flores et al. 1986) zustande. Bei postmenopausalen Frauen wird das NET auch zu Ethinyl-Östradiol abgebaut (Kuhn et al. 1997). Studien an Männern mit Prostatakarzinom (Szendroi 1984) und gesunden Männern (Kamischke et al. 2000) zeigten, dass es auch hier zu einer starken Suppression der Gonadotropine kommt, wenn auch der Effekt nicht ebenso lang anhält wie bei Frauen. Versuche an Ratten, denen man in epididymale Fettpolster jeweils eines Hodens ein NET-Implantat einsetzte, konnten jedoch zeigen, dass es auch eine direkte Wirkung des NET und seiner Abbauprodukte auf die Leydig-Zellen geben muss. Während sich der kontralaterale Hoden kaum beeinflusst zeigte, reagierte der behandelte Hoden mit einer starken Abnahme von Größe, Gewicht und Spermienproduktion (Srivastava et al. 1980). Diese direkte Wirkung könnte auch die Ursache der beobachteten starken Unterdrückung der Testosteronserumspiegel bei Anwendung des NET bei gesunden Männern sein (Kamischke et al. 2000).

Norethisteron steht als Norethisteronenanthat (NETE) in injizierbarer Form und als Norethisteronazetat (NETA) in oraler Form zur Verfügung. Eine gute Effektivität wurde für das NETE in Kombination mit dem langwirksamen TU i.m. beobachtet (13 von 14 Probanden erreichten eine Azoospermie im Gegensatz zu 8 von 14 unter einer reinen TU-Therapie in der Kontrollgruppe (Kamischke et al. 2000)). Das NETA lieferte in einer Studie, in der es in Kombination mit einer perkutanen Testosteronanwendung verabreicht wurde, gute Ergebnisse (Guerin et al. 1988). Interessant ist die Frage, ob das Norethisteronazetat in Kombination mit

dem Testosteronester TU ebenso gut als Kontrazeptivum geeignet ist wie das NETE.

1.3.1.4 α -Reduktasehemmer

Versuche an Ratten zeigten, dass die Spermatogenese durch sehr niedrige Spiegel von dem Testosteronmetaboliten DHT unterhalten werden kann (Chen et al. 1994). Ebenfalls an Ratten wurde nachgewiesen, dass eine α -Reduktasehemmung unter der Bedingung einer reduzierten Testosteronkonzentration die Wiederaufnahme der Spermatogenese verringern kann (O'Donnel et al 1996). Da in Kontrazeptionsstudien nur einige Männer eine Azoospermie und andere nur eine Oligospermie erreichten, wurde in Erwägung gezogen, ob dieser Effekt einer höheren α -Reduktase-Aktivität dieser Individuen zuzuschreiben sei (WU et al. 1993). Aufgrund dieser Beobachtungen könnte vermutet werden, dass auch beim Menschen DHT unter bestimmten Bedingungen bei niedrigen intratestikulären Testosteronspiegeln als Verstärker wirkt, sodass ein α -Reduktasehemmer diesen Mechanismus vermindern könnte. In einer Studie, in der der α -Reduktasehemmer Finasterid zusätzlich zu einer Kombinationstherapie mit Desogestrel und Testosteron an Männern eingesetzt wurde, konnte jedoch keine verbesserte Wirkung bestätigt werden (Kinniburgh et al. 2001). Auch die Kombination von Testosteronimplantaten mit einem 5α -Reduktasehemmer konnte keine verbesserte Effektivität beweisen (McLachlan 2000).

1.3.1.5 Östrogen

Hinter einer Kombinationstherapie mit Östrogen steht die Überlegung, sich den Umstand zunutze zu machen, dass Östradiol zusätzlich die FSH-Sekretion supprimiert (Hayes et al. 2001). Frühere Tierversuche konnten zeigen, dass die Addition einer niedrigen Dosis Östradiol zu einer Testosteronmedikation bessere Ergebnisse in Bezug auf die Spermiensuppression bewirkte als die alleinige Testosterontherapie (Ewing et al. 1983). Eine Studie, in der subkutane Implantate mit Östradiol und Testosteron beim Menschen angewandt wurden, konnte zwar eine signifikante Verminderung der Gonadotropine und auch eine zusätzliche Spermiensuppression demonstrieren; diese entsprach jedoch nicht den WHO-

Kriterien für Kontrazeption. Dieser Ansatz zeigte auch die enge therapeutische Breite der Medikation, bevor östrogen-typische Nebenwirkungen auftraten (Handelsmann et al. 2000). Interessant ist, ob der Östrogeneffekt allein durch die Wirkung auf die Gonadotropine zustande kommt oder ob zusätzlich direkte Effekte auf die Hodenfunktion eine Rolle spielen. Da unterschiedliche Androgenpräparate in verschiedenem Ausmaß zu Östrogenen aromatisiert werden, ist die Wirkung von Östrogenen eventuell auch dann von Bedeutung, wenn eine Therapie ohne eine exogene Östrogenapplikation gewählt wird.

1.3.2 Zielsetzung

Ziel der Studie war ein weiterer Schritt hin zu der Entwicklung eines marktfähigen, akzeptablen, gut verträglichen, reversiblen hormonellen Kontrazeptivums mit befriedigender Wirksamkeit. Norethisteron hat sich als NETE injezierbarer Form (200 mg/sechs Wochen) in Kombination mit sechswöchigen Injektionen von 1000 mg TU i.m. als effektiv und nebenwirkungsarm erwiesen. In dieser Studie sollte nun im direkten Vergleich untersucht werden, ob sich das Norethisteronazetat in Dosierungen von 10 mg täglich oral ebenso gut für eine Kombinationstherapie mit dem TU i.m. eignet, ob die Effektivität vergleichbar und das Nebenwirkungsprofil ähnlich niedrig ist. Das große Ziel ist die Entwicklung eines rein oralen Verhütungsmittels für den Mann. Bestätigt sich die Arbeitshypothese, dass das NETA ein ebenso geeignetes Gestagen für kontrazeptive Zwecke ist wie das NETE, so ist zu diesem Ziel ein Schritt getan. Weitere Schritte werden die Entwicklung eines oralen effektiven Androgens sein und die Ermittlung von Langzeiteffekten der Medikation.

2 Probanden und Methoden

2.1 Effektivitäts- und Beobachtungsparameter

2.1.1 Primärer Zielparameter

Primärer Zielparameter war die Bestimmung der Spermienkonzentration.

2.1.2 Sekundäre Zielparameter

Sekundäre Zielparameter waren die Spermienmotilität und die Spermienmorphologie entsprechend dem WHO Laboratory Manuals von 1999, die Serumspiegel von LH, FSH, Testosteron, Östradiol, SHBG, DHT und die Auswirkung auf die sexuelle Aktivität und das Verhalten der Probanden. Unter dem Aspekt der Sicherheit der Medikation wurde sowohl auf Veränderungen der hämatologischen Parameter, der klinischen Chemie, der Gerinnung, des Lipidstatus, der Hormone Prostataspezifisches-Antigen (PSA) und Prolaktin als auch auf sonografische Veränderungen des Hodens und der Prostata geachtet. Ebenso wurden Begleiterkrankungen erfasst.

2.2 Studiendesign und Durchführung

2.2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine klinisch kontrollierte, offene, randomisierte, wissenschaftliche Studie, die als Arm C mit 14 Probanden im Rahmen einer dreiarmigen Studie mit insgesamt 42 männlichen Freiwilligen durchgeführt wurde. Der Antrag auf Begutachtung des biomedizinischen Forschungsvorhabens am Menschen durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde am 06.07.1999 gestellt. Das Votum der Ethikkommission erlaubte die Durchführung der Studie.

Der zeitliche Rahmen setzte sich aus einer mehrwöchigen Voruntersuchungsperiode, einer 24-wöchigen Behandlungsperiode und einer 32-wöchigen Beobachtungsperiode zusammen. Die Versuchsteilnehmer wurden in

diesem Zeitraum von dem Projektleiter und seinen Mitarbeitern betreut. Die Dokumentation fand schriftlich in zweifacher Form statt. Zunächst wurden für jeden der Teilnehmer Probandenakten des Institutes für Reproduktionsmedizin angelegt. Anschließend wurden die Daten anonymisiert in Clinical Report Forms der Firma Schering eingegeben.

Die Studie umfasste drei Arme (siehe Anhang 6.1):

- Die 14 Probanden der Studiengruppe A erhielten ab Studienbeginn 200 mg Norethisteronenanthat in 1 ml öliger Lösung als i.m.-Injektion und zwei Wochen später eine i.m.-Injektion von 1000 mg Testosteron-Undecanoat in 4 ml öliger Lösung. Weiterhin wurde die gleiche Menge beider Substanzen in Studienwoche 6, 12, und 18 gegeben.
- Studiengruppe B erhielt jeweils i.m.-Injektionen von 1000 mg Testosteron-Undecanoat und 400 mg Norethisteronenanthat in den Wochen 0, 6, 12 und 18.
- Für Studiengruppe C waren i.m.-Injektionen von 1000 mg Testosteron-Undecanoat in den Studienwochen 0, 6, 12 und 18 vorgesehen. Zusätzlich nahmen die Probanden der Gruppe C täglich ab dem ersten Injektionstag über 24 Wochen 10 mg Norethisteronazetat in oraler Form ein.

Diese Dissertation befasst sich mit der Studiengruppe C.

2.2.2 Zeitlicher Ablauf

2.2.2.1 Voruntersuchungsphase

Die potentiellen Probanden nahmen innerhalb eines Zeitraumes von zwei Monaten an mindestens zwei Voruntersuchungen mit einem Abstand von wenigstens sieben Tagen teil. Die Bewerber wurden auf ihren klinischen und andrologischen Gesundheitszustand hin untersucht. Vor allem aber wurde geprüft, ob der Proband im Sinne der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe unten) an der Studie teilnehmen durfte. Im Rahmen der ersten Voruntersuchung A fand ein

ausführliches Aufklärungsgespräch mit dem Probanden statt. Dieses Gespräch diente unter anderem dazu, über Risiken und mögliche Nebenwirkungen zu informieren, zudem erhielt jeder Proband einen Einverständnisbogen zur Unterzeichnung (siehe Anhang 6.2), in dem alle wichtigen Informationen zu der Studie aufgeführt waren. Weiterhin wurde eine vollständige Anamnese erhoben. Der Proband erhielt einen Evaluationsbogen zum psychischen und sexuellen Befinden, den er auszufüllen hatte. Es wurde eine komplette körperliche Untersuchung durchgeführt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die andrologische Anamnese und die Untersuchung der Genitalien gelegt. Zusätzlich wurde nach einer venösen Blutentnahme klinisch–laborchemisch, hämatologisch und endokrinologisch auf Auffälligkeiten geachtet. Dazu gehörte auch noch eine Untersuchung des Ejakulates. Die zweite Voruntersuchung B bestand ebenfalls aus einer körperlichen Untersuchung, der Sonographie von Hoden und Prostata, den endokrinologischen Tests und der Untersuchung des Ejakulates. Bei Probanden, welche leichte Auffälligkeiten in den Voruntersuchungen aufwiesen, wurde durch eine eventuelle dritte Voruntersuchung geklärt, ob sie die Einschlusskriterien erfüllten.

2.2.2.2 Behandlungs- und Beobachtungsphase

Die Studienteilnehmer wurden am ersten Tag der Medikation randomisiert den drei verschiedenen Gruppen zugeteilt. Die Behandlungsphase erstreckte sich über 24 Wochen. Untersuchungen wurden alle vier Wochen durchgeführt. Die Beobachtungsphase beinhaltete weitere 28 Wochen (siehe Anhang 6.1). Die Untersuchungen entsprachen denen der Behandlungsphase. In diesem Zeitraum sollte sich die Spermienkonzentration wieder im Bereich der Ausgangswerte befinden. War dies nicht der Fall, so wurde in zwölfwöchigen Abständen weiterkontrolliert bis der Normalzustand erreicht war.

Während der Behandlungs- und der Beobachtungsphase wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Anamnese und Untersuchung der Probanden
- Befragung und Untersuchung auf mögliche Nebenwirkungen
- Erhebung eines standardisierten psychologischen Fragebogens zur sexuellen Aktivität und Befindlichkeit der Männer
- Ejakulatuntersuchung
- venöse Blutentnahme zur Bestimmung der Hormone Testosteron, Dihydrotestosteron, Östradiol, SHBG, LH, FSH und Prolaktin
- in den Wochen 12, 24, 36 und 52 zusätzlich Sonographie der Testes mit Volumenbestimmung und transrektale Sonographie der Prostata
- in den Wochen 12, 24, 36 und 52 zusätzlich klinisch-chemische und hämatologische Untersuchung einer venösen Blutprobe mit besonderem Augenmerk auf Leber- und Fettwerte.

2.3 Probanden

2.3.1 Rekrutierung

Da die hier beschriebene Studie im Rahmen eines dreiarmligen Projektes durchgeführt wurde, wurden Rekrutierung, Randomisation und Untersuchungen gesammelt durchgeführt. Insgesamt mussten für die drei Arme 42 Probanden rekrutiert werden. Jeder Arm erforderte eine Anzahl von 14 Teilnehmern. Diese wurden mit Hilfe von Anzeigen in der lokalen Presse und Aushängen im Bereich des Universitätsgeländes gesucht. Auch wurden Teilnehmer aus früheren Studien angesprochen. Bedingung dabei war, dass die Person innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Medikation an keiner anderen Studie teilgenommen hatte. Interessenten konnten sich telefonisch melden und bekamen eine erste Aufklärung über Art, Ablauf und Dauer der Studie, über Aufwandsentschädigung und Probandenversicherung. Ebenso erhielten sie Informationen über Sinn, Nutzen und Risiken sowie mögliche Nebenwirkungen der Therapie. Auch konnte abgeschätzt werden, ob der Betreffende für die Studie in Frage kam.

Profil der Probanden der Studiengruppe C:

- Anzahl der Probanden: 14
- Mittleres Alter: 30,7 Jahre, Spannweite 23-42 Jahre
- Mittlere Körpergröße: 182,6 cm, Spannweite 173-193 cm
- Mittleres Körpergewicht: 75,7 kg, Spannweite 60,9-87 kg

2.3.2 Einschlusskriterien

- gesunde junge Männer zwischen 20 und 45 Jahren
- ethnische Gruppe: Kaukasier
- normaler reproduktiver Status:
 - Spermienzahl $> 20 \times 10^6/\text{ml}$
 - progressive Spermien $\square 50\%$ und/oder normale Spermienmorphologie in $\square 15\%$ (WHO Laboratory Manual, 1999)
 - Gonadotropine und Testosteron im Normbereich
- Body-Maß-Index (BMI) zwischen 20 und 29 kg/m^2
- klinische Untersuchung ohne relevante pathologische Ergebnisse
- klinisch-chemische Untersuchungsergebnisse ohne Hinweis auf eine relevante Erkrankung
- Unterzeichnung der Einverständniserklärung

2.3.3 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Abstand weniger als 30 Tagen bis zum Studienbeginn
- gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
- Person im Zustand des Strafvollzugs
- ernsthafte organische oder psychische Erkrankung in der Anamnese oder bei der klinischen Untersuchung
- Erkrankungen, die eine Kontraindikation gegen eine Testosteroneinnahme bedeuten
- thrombembolische Erkrankungen in der Anamnese

- Hypertension; systolisch > 140 mmHg und/oder diastolisch > 90 mmHg in Ruhe
- unbehandelter Diabetes mellitus
- akute oder chronische Erkrankung der Leber
- manifeste Erkrankung der Niere mit renaler Dysfunktion
- schwere internistische Erkrankung, wie auch die Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie derselben
- klinisch relevante Abweichungen der biochemischen und/oder hämatologischen Laborwerte
- Alkoholkonsum > 40 g/d, Drogen- oder Medikamentenabusus
- Hinweise auf Unverträglichkeitsreaktionen, Allergien oder Überempfindlichkeiten auf Medikamente
- Anwendung eines Medikamentes, welches den Testosteronstoffwechsel beeinflusst, innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studie
- Einnahme von oralen Antikoagulanzen innerhalb von 28 Tagen vor Studienbeginn oder während der Studie
- Injektion oder Implantation eines langwirksamen Sexualhormons (außer der Studienmedikation) innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn oder während der Studie
- jede orale oder transdermale Hormonbehandlung (außer der Studienmedikation) innerhalb von acht Wochen vor Studienbeginn oder während der Studie
- akute oder chronische Hepatitis B
- schwere allergische Erkrankung (z.B. schweres Asthma, Ekzeme)

2.3.4 Möglichkeiten des Studienabbruchs

Jeder Freiwillige hatte zu jedem Zeitpunkt das Recht, ohne Angabe von Gründen sein Einverständnis zurückzunehmen und die Teilnahme zu beenden. War zu einem solchen Zeitpunkt schon ein Teil der Medikation erfolgt, so wurde dem Probanden geraten, weiterhin an Nachuntersuchungen teilzunehmen. Solange sich ein Proband noch in der Voruntersuchungsphase und vor der erstmaligen Anwendung der Medikation befand, bestand die Möglichkeit, ihn bei seinem Ausscheiden aus der Studie durch einen neuen Teilnehmer zu ersetzen. Schied ein Proband während der Behandlungsphase aus, so wurde sein Platz nicht erneut besetzt. Bei Auftreten von unverhältnismäßigen Nebenwirkungen oder in Fällen, in denen Krankheiten oder andere medizinische oder nichtmedizinische Gründe eine weitere Teilnahme verhinderten, sollte die Studie unterbrochen werden, ebenso falls im Studienverlauf eines der Ausschlusskriterien als zutreffend erkannt worden wäre.

2.3.5 Aufwandsentschädigung und Versicherung

Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 2000,00 DM. Von dieser Summe wurde ein Betrag von 700 DM in der Studienwoche 12 ausgezahlt, weitere 700 DM in der Woche 24 und die restlichen 600 DM nach Abschluss der Studie. Die Teilnehmer der Studie waren gegen in Zusammenhang mit der Studie auftretende Gesundheitsschäden über die Versicherungsgesellschaft Gerling Konzern Allgemeine Versicherungsaktiengesellschaft versichert. Der Umfang der Versicherung entspricht § 40 Absatz 3 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes.

2.4 Medikation

2.4.1 Darreichungsform

Die Behandlungsphase erstreckte sich über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Injektionen wurden entsprechend dem Studienprotokoll in den Wochen 0, 6, 12 und 18 durchgeführt, die orale Medikation erfolgte täglich ab dem ersten Injektionstag. Es wurden jeweils 1000 mg Testosteron-Undecanoat in 4 ml öliger Lösung vom Versuchsleiter in den Musculus gluteus maximus des Probanden injiziert. Ein Abweichen von dem festgesetzten Termin um ± 5 Tage wurde toleriert. Das Norethisteronazetat wurde in Glasfläschchen mit einem Inhalt von jeweils 30 Tabletten an die Probanden ausgegeben. Diese wurden dazu angehalten, die tägliche Einnahme in einem eigens dafür vorgesehenen Tagebuch zu dokumentieren.

2.4.2 Testosteron-Undecanoat

Dieses Testosteronpräparat zur i.m.-Injektion wird von der Firma Jenapharm GmbH, Jena, Deutschland, hergestellt. Testosteron-Undecanoat ist ein lipophiler ungesättigter saurer Ester des Testosterons mit aliphatischer Seitenkette (Strukturformel siehe Abbildung 2.1). Der Ester wird in öliger Lösung (1000 mg TU auf 4 ml ölige Lösung) verabreicht. Nach dem Übertritt in die Blutbahn wird der Ester abgespalten und das Testosteron kann seine Wirkung entfalten. Der abgespaltene Fettsäurerest des Esters wird im Fettsäurestoffwechsel abgebaut. Phase I- und Phase II-Studien zur Substitutionstherapie von hypogonadalen Männer zeigten, dass mit diesem Präparat Injektionsintervalle von 6 – 12 Wochen möglich sind (Behre et al. 1999, Nieschlag et al. 1999, Von Eckardstein et al. 2002). In Dosierungen von 250 – 1000 mg wurden in diesen Studien keine Nebenwirkungen festgestellt. Als orales Therapeutikum ist TU seit über 20 Jahren zugelassen (Andriol-Kapseln, Organon, Oberschleißheim, Deutschland). Für die intramuskuläre Substitutionstherapie bei hypogonadalen Männer hat die Firma Jenapharm TU Ende 2002 zur Zulassung eingereicht.

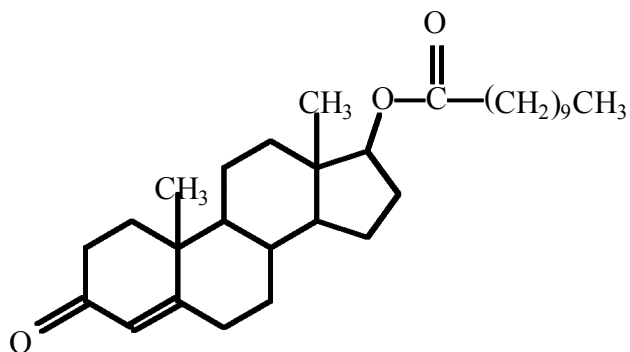


Abbildung 2.1 Testosteron-Undecanoat

2.4.3 Norethisteronazetat

Norethisteron (NET), bekannt unter dem Handelsnamen Noristerat (200 mg) als i.m.-Präparat und unter dem Handelsnamen Primolut-Nor (5 mg/10 mg) als orales Präparat, wird unter anderem von der Firma Schering, Berlin, Deutschland, hergestellt und wird seit vielen Jahren in der Klinik angewandt. Das Injektionspräparat liegt als Norethisteronenanthat (NETE) in öliger Lösung vor, das orale Präparat liegt als Norethisteronazetat (NETA) (Strukturformel siehe Abbildung 2.2) in Tablettenform à 5 und 10 mg vor. Vor dem Hintergrund einer früheren Studie zur männlichen Kontrazeption (Guerin et al. 1988) wurde eine Dosis von 10 mg täglich des NETA für diese Studie gewählt. NETA wird nach oraler Aufnahme im Intestinaltrakt und in der Leber zu NET hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 50 und 70 %. Das NET wird durch Reduktion der C4-C5 Doppelbindung und der Ketogruppe an C3 sowie durch Hydroxylierung metabolisiert. Die Metabolite werden zu etwa 40 % der Dosis renal und zu 60 % mit dem Stuhl ausgeschieden

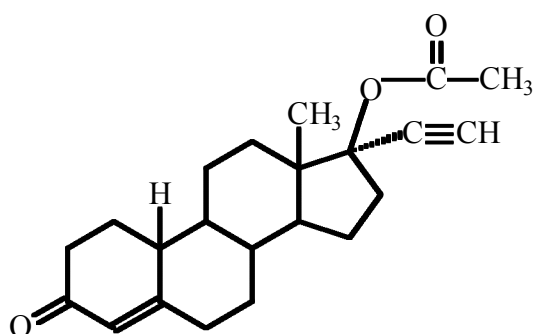


Abbildung 2.2 Norethisteronazetat

2.4.4 Mögliche Nebenwirkungen

- Entzündungen, Hämatome, Spritzenabszesse und Nervenreizungen, wie sie bei Blutentnahmen und intramuskulären Injektionen mit geringer Wahrscheinlichkeit auftreten können
- als spezifische Nebenwirkung der Testosterongabe:
 - selten Auftreten von Akne vulgaris, Gewichtszunahme, Gynäkomastie, sehr selten verlängerte Erektionen
- als spezifische Nebenwirkung des Norethisteron:
 - vermehrtes nächtliches Schwitzen nach der Injektion
 - eine mögliche Absenkung der HDL-C-Werte im Serum als Veränderung im Fettstoffwechsel
 - mögliches Auftreten von Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, depressive Verstimmung
 - gelegentlich Diarrhöe, Migräne, Schwindel, Gewichtsveränderung und Veränderungen der Libido

2.5 Untersuchungen und Evaluationen

2.5.1 Ejakulat

Der Auswertung des Ejakulates liegen die Richtlinien des WHO-Laborhandbuches zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion zugrunde (WHO Laboratory Manual, 1999). Die Probanden wurden angehalten, vor Abgabe des Spermas eine sexuelle Karenzzeit von 48 Stunden bis sieben Tage einzuhalten. Für die Beurteilung der kontrazeptiven Wirksamkeit der Medikation wurde besonders auf die Spermienkonzentration geachtet, daneben auch auf Motilität und Morphologie der Zellen. In Fällen von sehr niedriger Spermienkonzentration oder einer Azoospermie wurde das Ejakulat zentrifugiert, anschließend wurde das gewonnene Sediment analysiert. Eine Azoospermie wurde als solche bezeichnet, wenn sich nach der Zentrifugation im Sediment kein Spermium entdecken ließ. Spermienkonzentrationen von $\leq 3 \times 10^6/\text{ml}$ wurden als eine schwere Oligospermie

beurteilt. Weiterhin wurde Farbe, Volumen, Konsistenz und pH-Wert des Ejakulates betrachtet. Auch wurde auf andere zelluläre Elemente (Rundzellen) wie z.B. Epithelialzellen aus dem Urogenitaltrakt, Prostatazellen, immature Keimzellen und Leukozyten geachtet, deren Anzahl nicht über $5 \times 10^6/\text{ml}$ betragen sollte. Als Test auf membrangebundene Antikörper wurde der MAR-Test (Mixed-Antiglobin-Reaction-Test) auf IgG- und IgA-Antikörper durchgeführt. In einigen Fällen wurde eine Ejakulatkultur zur mikrobiologischen Untersuchung angelegt. In den Voruntersuchungen wurden zudem Markersubstanzen für die Funktion der Prostata (Zink), der Samenblase (Fruktose) und der Nebenhoden (Glucosidase) bestimmt. Sind sie erniedrigt, kann dies auf eine Obstruktion, eine verminderte Sekretionsleistung oder eine Infektion hinweisen. Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht über einige der untersuchten Parameter mit den zugehörigen Maßeinheiten und Normwerten:

Tabelle 2.1. Parameter der Ejakulatuntersuchung mit Normwerten

Volumen	ml	$\geq 2,0$
ph-Wert		7,2 – 7,8
Spermienkonzentration	$10^6/\text{ml}$	20
absolute Spermienzahl	$10^6/\text{Ejakulat}$	40
Spermienmotilität	a = schnell, progressiv b = langsam, progressiv c = lokal d = immotil	a $\geq 25\%$ a + b $\geq 50\%$
Spermienmorphologie		Normalformen $\geq 15\%$

2.5.2 Hormone

Die Proben des venösen Blutes, die zur endokrinologischen Untersuchung verwendet werden sollten, wurden mit 800 g zentrifugiert und bei -20°C bis zum Tag der Analyse gelagert. Zur Verminderung der Interassay Varianz wurden alle aufeinanderfolgenden Proben eines einzelnen Probanden in einem Assay analysiert. Die Werte für LH, FSH, Östradiol, Prolaktin, SHBG und PSA wurden mit hochspezifischen Fluoreszenzimmunoassays (Autodelfia, Perkin Elmer Wallac, Turku, Finnland) bestimmt. Testosteron wurde mit Hilfe der indirekten Enzymimmunoassay-Technik ELISA (DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany) bestimmt. DHT wurde mit dem Radioimmunoassay (DSL 9600, Diagnostic Systems Laboratories) gemessen.

2.5.2.1 FSH, LH, SHBG

Die Normwerte in dem Labor des Institutes für Reproduktionsmedizin waren:

- LH 2-4 IU/l
- FSH 1-7 IU/l
- SHBG 11-71 nmol/l

Die untersten Nachweisgrenzen waren:

- LH 0,25 IU/l
- FSH 0,12 IU/l
- SHBG 6,3 nmol/l

Die intra- und die interindividuellen Variabilitäten für die Assays waren:

- LH 1,4 bzw. 4,9 %
- FSH 1,4 bzw. 4,7 %
- SHBG 1,4 bzw. 8,3 %

2.5.2.2 Testosteron, Östradiol, DHT

Normwerte:

- Testosteron >12 nmol/l
- Estradiol <250pmol/l
- DHT < 3nmol/l

Unterste Nachweisgrenzen:

- Testosteron 0,24 nmol/l
- Östradiol 37 pmol/l
- DHT 0,14 nmol/l

Intra- und interindividuelle Variabilitäten:

- Testosteron 3,9 , bzw. 9,6 %
- Östradiol 4,8 , bzw. 8,4 %
- DHT 7,8, bzw. 32,2 %

2.5.2.3 PSA, Prolaktin

Normwerte:

- PSA < 4 µg/l
- Prolaktin < 500 mU/l

Die untersten Nachweisgrenzen waren:

- PSA 0,5 µg/l
- Prolaktin 1,4 mU/l

Die intra- und die interindividuellen Variabilitäten für die Assays waren:

- Prolaktin 1,0 bzw. 3,0 %
- PSA 1,4 bzw. 4,9 %

2.5.3 Hämatologie und Klinische Chemie

Die folgenden Untersuchungen wurden in der ersten Voruntersuchung und in den Wochen 12, 24, 36 und 52 im Zentrallabor des Universitätsklinikums der WWU Münster durchgeführt.

2.5.3.1 Hämatologie

Um Veränderungen oder Störungen des blutbildenden Systems festzustellen, wurde ein „kleines Blutbild“ durchgeführt mit einer Zählung der Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten, der Bestimmung des Hämoglobingehaltes, des Hämatokrits und der Parameter MCV (mittleres korpuskuläres Volumen eines Erythrozyten), MCH (mittlerer Hämoglobingehalt eines Erythrozyten) und MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration). Die Bestimmung der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit sollte Hinweise auf mögliche entzündliche Reaktionen oder Allgemeinerkrankungen im Körper der Probanden geben. Sie wurde an jedem Untersuchungstermin direkt im Labor des Instituts für Reproduktionsmedizin bestimmt.

2.5.3.2 Klinische Chemie

Es wurde ein Gesamtprofil erstellt, das Parameter des Elektrolytstatus, des Stoffwechsels, der Leber und der Niere enthielt. An Elektrolyten wurde der Serumspiegel für Natrium, Kalium, Kalzium, Chloridionen und Phosphationen bestimmt. Den Stoffwechsel betreffend wurde Glukose und die Harnsäure gemessen. Als Leberwerte wurden Bilirubin, die Enzyme GOT (Aspartat-Aminotransferase), GPT (Alanin-Aminotransferase), γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transpeptidase), AP (alkalische Phosphatase) und die LDH (Laktatdehydrogenase) getestet. Parameter, die die Nierenfunktion repräsentieren, waren neben den Elektrolytspiegeln der Harnstoff, das Kreatinin und die Proteine im Serum.

2.5.3.3 Gerinnung

Um den Gerinnungsstatus zu untersuchen, wurde die TPZ (Thromboplastinzeit), die PTT (partielle Thromboplastinzeit), Plasmathrombinzeit und das Fibrinogen im Plasma gemessen.

2.5.3.4 Lipide

Um den Lipidstatus zu bestimmen, wurden das Gesamtcholesterin, die Triglyceride, das HDL- (high-density-lipoprotein), das LDL- (low-density-lipoprotein) Cholesterin und das Lpa (Lipoprotein a) bestimmt. Das Verhältnis von Gesamtcholesterin zu dem HDL-Cholesterin wurde berechnet.

2.5.4 Sonographie

Die sonografische Messungen des Hodenvolumens und die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata wurden mit Hilfe des Ultrasound Scanner Type 2002 ADI, B&K Medical, Gentofte, Denmark durchgeführt. Die Untersuchungen fanden in der zweiten Voruntersuchung statt, weiterhin in den Studienwochen 12, 24, 36 und 52. Für die skrotale Untersuchung mit Bestimmung des Hodenvolumens wurde ein hochfrequenter, konvexer 7,5-Megahertz-Schallkopf verwendet. Gemessen wurde das Einzelvolumen und das Gesamtvolumen als Summe der Volumina des rechten und linken Hodens. Das Volumen der Prostata wurde transrektal mit einem biplanaren 7,5-Megahertz Sektorschallkopf (B&K Medical, Typ 8558/T) untersucht und mit der Ellipsoidformel berechnet. Neben der Volumenbestimmung wurde die Echogenität des Gewebes beurteilt. Zudem wurden auf Abnormalitäten im Bereich der Gefäße, besonders auf Varikozelen geachtet. Auch wurde eine mögliche Vergrößerung oder Veränderung des Nebenhodens beurteilt.

2.5.5 Evaluation

Die Probanden wurden an jedem Untersuchungstag über ihr körperliches und psychisches Wohlbefinden und das Auftreten von etwaigen Veränderungen oder Auffälligkeiten im Verhalten oder in ihrem Sexualleben befragt.

Zusätzlich erhielt jeder Proband zu jedem Termin einen Befindlichkeitsfragebogen, der eine Reihe vorgegebener Begriffe (siehe Tabelle 2.1) enthielt, deren Qualität der Betreffende für sich auf einer nicht skalierten zehn Zentimeter langen Linie von „0=gar nicht“ bis „10=sehr stark“ beurteilen sollte.

Tabelle 2.1 Begriffe des Befindlichkeitsfragebogens

Kontaktfreude	Lustlosigkeit	Müdigkeit
Konzentriertheit	Benommenheit	Ängstlichkeit
Erregtheit	Aktiviertheit	Gute Stimmung
Selbstsicherheit	Deprimiertheit	Aggressivität

Die Einschätzung sollte sich jeweils auf die vorangegangenen sieben Tage beziehen. Die Auswertung der Befindlichkeiten erfolgte mittels eines Lineals. Außerdem erhielten die Probanden einen Fragebogen zur sexuellen Aktivität, der ebenfalls die letzten sieben Tage umfasste. Hier sollte in Zahlen angegeben werden:

Anzahl der Ejakulationen (durch Geschlechtsverkehr, Masturbation, etc)

Anzahl der Erektionen

Anzahl der morgendlichen Erektionen

Ebenfalls mit Hilfe der Einteilung von „gar nicht“ bis „sehr stark“ wurde gefragt nach:

Häufigkeit von sexuellen Gedanken und Phantasien

Stärke des sexuellen Interesses bzw. Verlangen

Zufriedenheit mit dem eigenen Sexuelleben

Der Fragebogen zur Befindlichkeit und zur sexuellen Aktivität sind im Anhang 6.3 dargestellt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten dieser Studie wurden mit Hilfe der Statistischen Software GraphPadPrism für Windows version 2.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) analysiert. Die Normalverteilung der Variablen wurde mit Hilfe des Kolmogoroff-Smirnofftestes geprüft. Dieser Test eignet sich gut für kleinere Stichprobenumfänge, da hier Abweichungen von der Normalverteilung eher entdeckt werden. Die zeitlichen Varianzen innerhalb der Studiengruppen wurden mit der einfaktoriellen ANOVA (analysis of variance) für wiederholte Messungen berechnet. Ergab sich ein $p < 0,05$ in der Varianzanalyse, so wurden die Abweichungen zwischen dem Mittel der Ausgangswerte und den folgenden Zeitpunkten mit Dunns Multiple Comparison Test überprüft. Entsprachen die Daten nicht der Normalverteilung, so wurde eine Friedmann-ANOVA für wiederholte Messungen und anschließend Dunns Verfahren für multiple Vergleiche angewandt. Fehlte zu einem Zeitpunkt ein einzelner Wert, so konnte die ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt werden, indem dafür der jeweilige Mittelwert für den fehlenden Wert eingesetzt wurde. Fehlte mehr als ein Wert, so wurde eine einfache ANOVA verwendet. Zur Verhältnisanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test angewandt. Zweiseitige p-Werte von 0,05 wurden als signifikant angesehen. Alle Werte dieser Doktorarbeit werden als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Ejakulat

3.1.1 Spermienkonzentration

Eine signifikante Veränderung der Spermienkonzentration zeigte sich in den Wochen 4 bis 36 ($p < 0,05$). Dabei wurde bei 12 von 14 Probanden eine Azoospermie erreicht. Die übrigen beiden Männer hatten eine schwere Oligospermie mit einer Spermienkonzentration $< 0,1 \times 10^6/\text{ml}$. Die Zeitspanne bis die Azoospermie erreicht wurde lag im Mittel bei $16,0 \pm 1,9$ Wochen. Am Untersuchungstermin in Woche 24 waren die Azoospermieraten am ausgeprägtesten (siehe Abbildung 3.1). Der durchschnittliche Ausgangswert lag bei $263 \pm 34,4 \times 10^6/\text{ml}$ zu Studienbeginn. In der Woche 20 lag die mittlere Spermienkonzentration nur noch bei $0,12 \pm 0,07 \times 10^6/\text{ml}$ (siehe Abbildung 3.2). Sie stieg in den nächsten Wochen wieder an und zeigte bei der Abschlussuntersuchung einen Wert von $134,8 \pm 23,3 \times 10^6/\text{ml}$.

Abbildung 3.1 Azoospermie- und Oligospermieraten im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

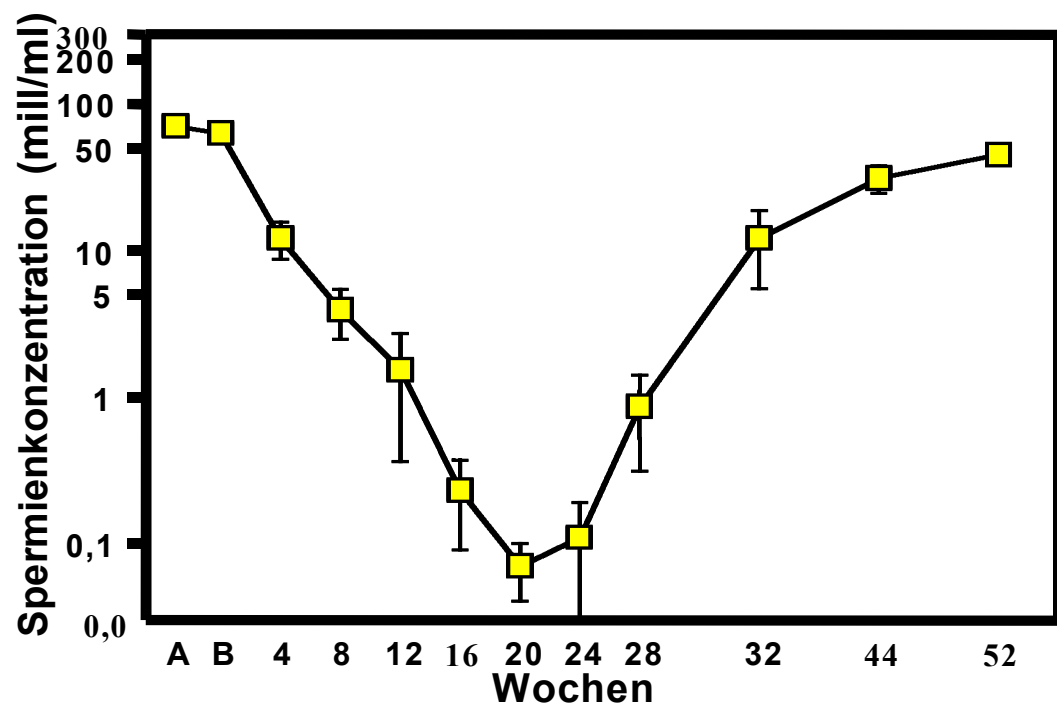


Abbildung 3.2 Spermienkonzentration im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.1.2 Spermienmotilität

Eine signifikante Verminderung der progressiven Spermienmotilität (WHO-Klasse a und b) gegenüber dem mittleren Ausgangswert von $55,4 \pm 1,5$ % fand sich in dem Zeitraum zwischen den Woche 12 bis 28 ($p < 0,01$). Der geringste Anteil an progressiv beweglichen Spermien ergab sich in Woche 20 mit $3,8 \pm 3,0$ %. Anschließend nahmen die Anteile der Klassen a und b wieder zu und lagen in der Woche 52 bei $55,5 \pm 1,2$ % (siehe Abbildung 3.3).

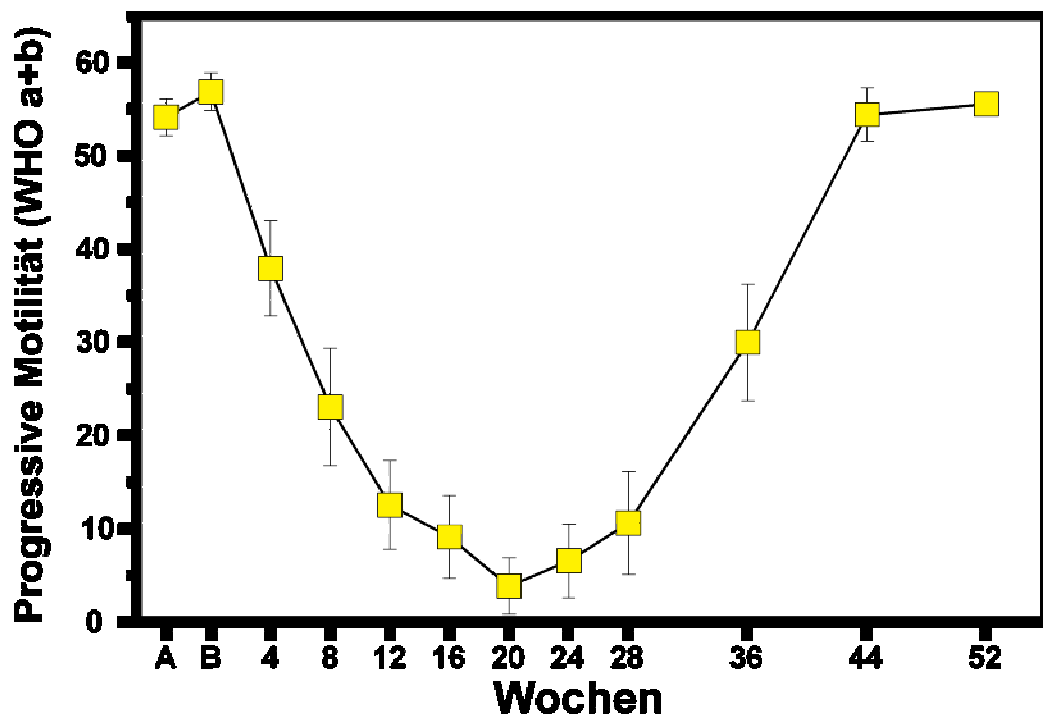
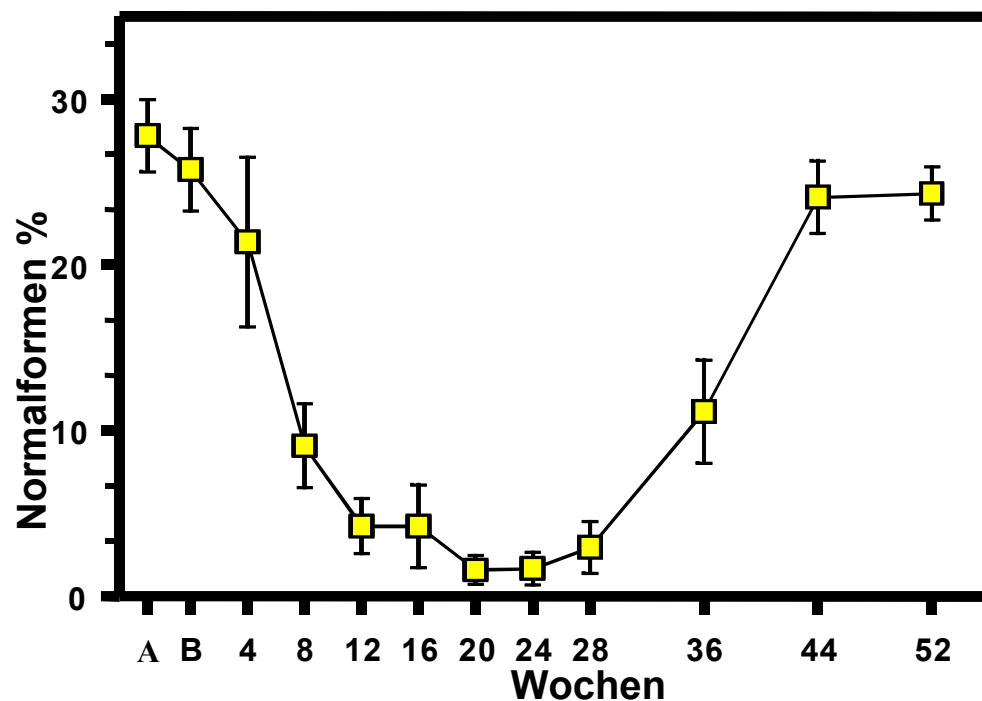


Abbildung 3.3 Progressive Motilität im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.1.3 Spermienmorphologie

Der prozentuale Anteil an normal geformten Spermien war in den Untersuchungswochen 8 bis 28 im Vergleich zu den Ausgangswerten von $26,8 \pm 2,2 \%$ zu Studienbeginn signifikant vermindert ($p < 0,05$). Der niedrigste Wert wurde in Woche 20 mit $1,6 \pm 0,9 \%$ gemessen, anschließend nahmen die Werte der Normalformen wieder zu und erreichten in Woche 52 einen Anteil von $24,3 \pm 1,6 \%$ (siehe Abbildung 3.4).

Abbildung 3.4 Normalformen der Spermien im Studienverlauf bei 14



Probanden unter TU-NETA

3.1.4 Ejakulatvolumen und pH-Wert

Das durchschnittliche Ejakulatvolumen der Studiengruppe C zeigte im Studienverlauf keine signifikante Abweichung von den zu Beginn gemessenen Basiswerten (siehe Tabelle 3.1). Auch der pH-Wert wies keine signifikanten Veränderungen während des Studienzeitraumes auf (siehe Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1 Mittelwerte mit Standardabweichung Ejakulatvolumen und pH-Wert bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Ejakulatvolumen (ml)	PH-Wert
Ausgangswert	3,95 ± 0,31	7,80 ± 0,05
Woche 4	4,25 ± 0,44	7,84 ± 0,04
Woche 8	3,76 ± 0,40	7,83 ± 0,02
Woche 12	4,28 ± 0,43	7,85 ± 0,04
Woche 16	3,74 ± 0,39	7,87 ± 0,02
Woche 20	3,82 ± 0,45	7,84 ± 0,03
Woche 24	3,86 ± 0,36	7,84 ± 0,05
Woche 28	3,19 ± 0,40	7,85 ± 0,04
Woche 36	3,19 ± 0,35	7,88 ± 0,04
Woche 44	3,39 ± 0,44	7,87 ± 0,03
Woche 52	3,03 ± 0,31	7,81 ± 0,04

3.2 Hormone

3.2.1 FSH

Die Konzentration des FSH war im Zeitraum zwischen der Studienwoche 4 und 28 signifikant supprimiert ($p < 0,05$). Zu diesen Zeitpunkten lagen die gemessenen Werte unterhalb des Normbereichs von 1-7 IU/ml. Der durchschnittliche Wert vor Studienbeginn lag bei $2,8 \pm 0,3$ IU/ml. Die Zeitpunkte, an denen mit $0,3 \pm 0,0$ IU/ml die minimalsten FSH-Konzentrationen erreicht wurden, waren die Woche 4, 8 und 16. Am letzten Untersuchungstag wurden Werte von $3,4 \pm 0,4$ IU/ml gemessen (siehe Abbildung 3.5). Neun der 14 Probanden hatten während der Behandlungsphase FSH-Werte, die ständig unterhalb der Nachweisgrenze lagen.

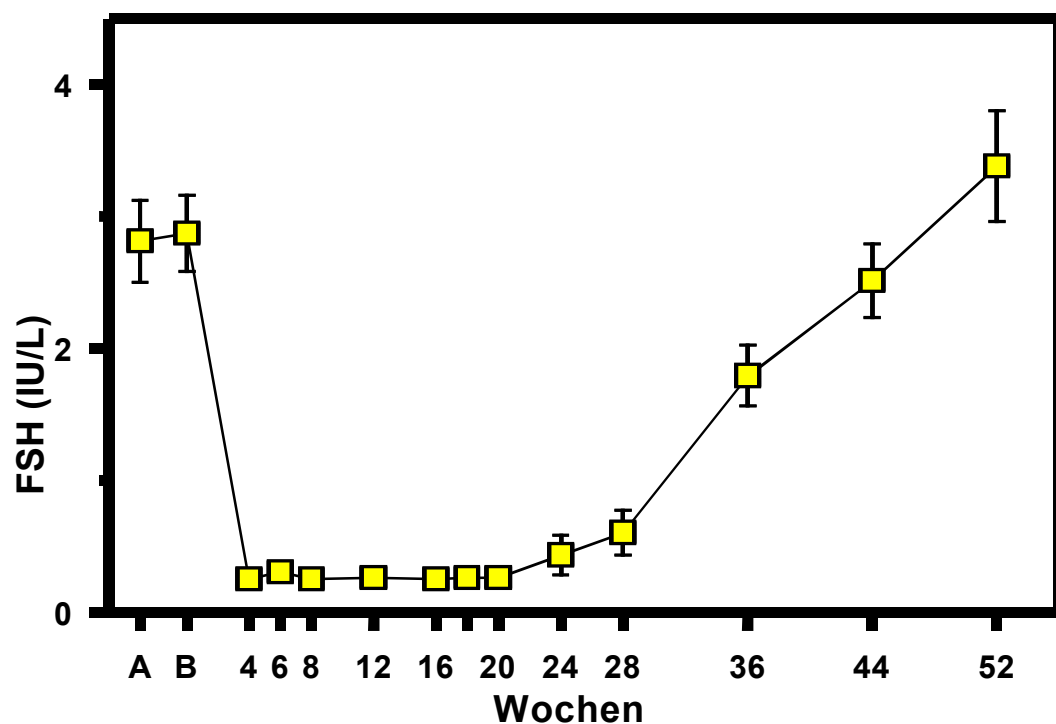


Abbildung 3.5 FSH-Serumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.2 LH

Eine signifikante Suppression gegenüber dem mittleren Ausgangswert von $4,0 \pm 0,4$ IU/ml zeigte sich für das luteotrophe Hormon zwischen den Wochen 4 bis 28 ($p < 0,01$). Die Werte lagen von Woche 4 bis 36 unterhalb des Normbereiches (2-4 IU/l). Die niedrigsten Konzentrationen ließen sich mit $0,1 \pm 0,0$ IU/ml in den Wochen 8, 16, 18 und 20 feststellen. In Woche 52 erreichten die LH-Spiegel wieder Werte von durchschnittlich $3,4 \pm 0,4$ IU/ml (siehe Abbildung 3.6).

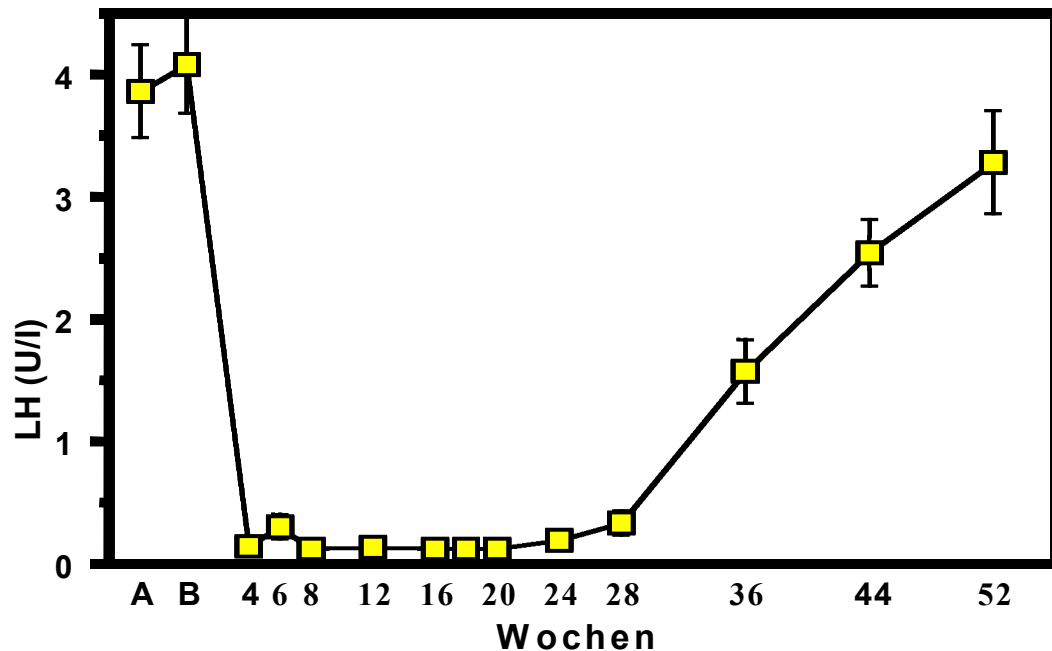


Abbildung 3.6 LH-Serumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.3 SHBG

Das Sexualhormon-bindende-Globulin zeigte gegenüber der Ausgangskonzentration von $38,2 \pm 4,4$ nmol/l einen signifikanten Abfall in den Wochen 4 bis 28 ($p < 0,05$). Diese Werte lagen alle im Normbereich von 11-71 nmol/l. Der niedrigste Wert trat in Woche 16 auf ($26,9 \pm 2,7$ nmol/l). Die letzte Untersuchung in Woche 52 ergab eine SHBG-Konzentration von $34,1 \pm 4,1$ nmol/l (siehe Abbildung 3.7).

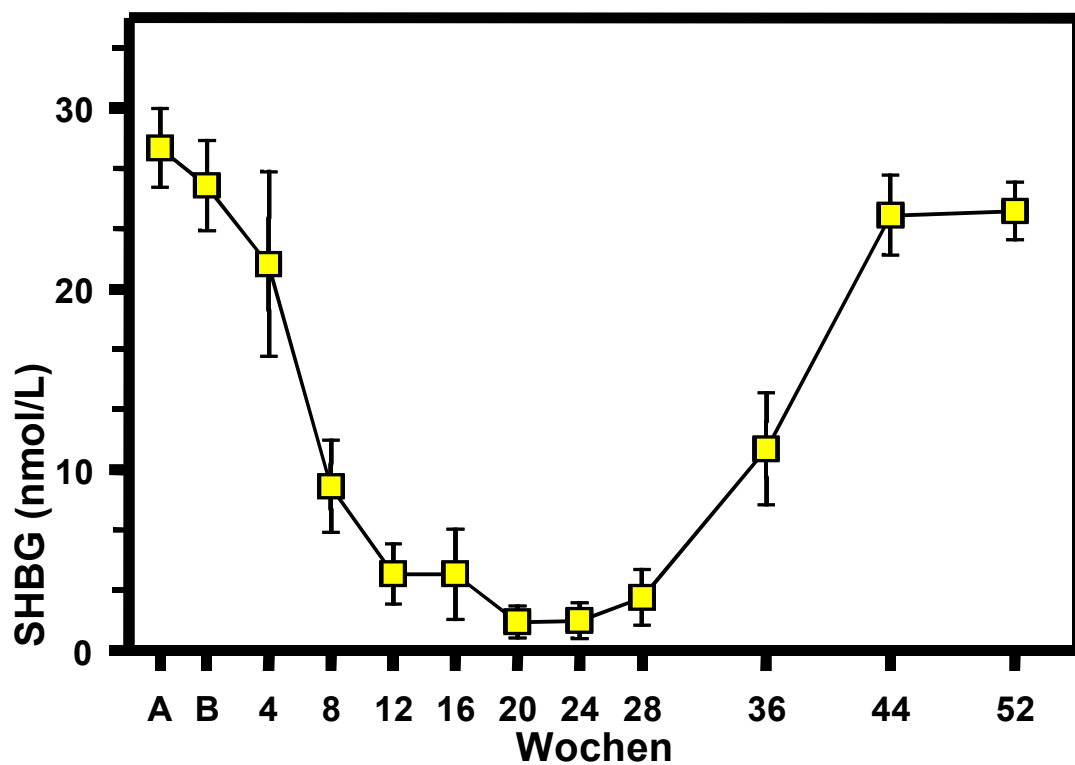


Abbildung 3.7 SHBG-Serumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.4 Testosteron

Vergleicht man die Testosteronspiegel mit den mittleren Ausgangswerten von $17,9 \pm 1,2$ nmol/l, so zeigt sich ein signifikanter Abfall der Konzentration in den Studienwochen 4 ($p < 0,05$), 6 ($p < 0,001$) und 12 ($p < 0,05$). Unterhalb der Norm (> 12 nmol/l) befand sich die Testosteronkonzentration mit dem niedrigsten Wert von $9,6 \pm 0,8$ nmol/l in Woche 6. In Woche 8 mit $24,7 \pm 1,8$ nmol/l ($p < 0,01$) und Woche 20 mit $25,5 \pm 2,0$ nmol/l ($p < 0,001$) lassen sich signifikant erhöhte Konzentrationen feststellen. Der Wert zu Studienende lag bei $16,70 \pm 1,09$ nmol/l (siehe Abbildung 3.8).

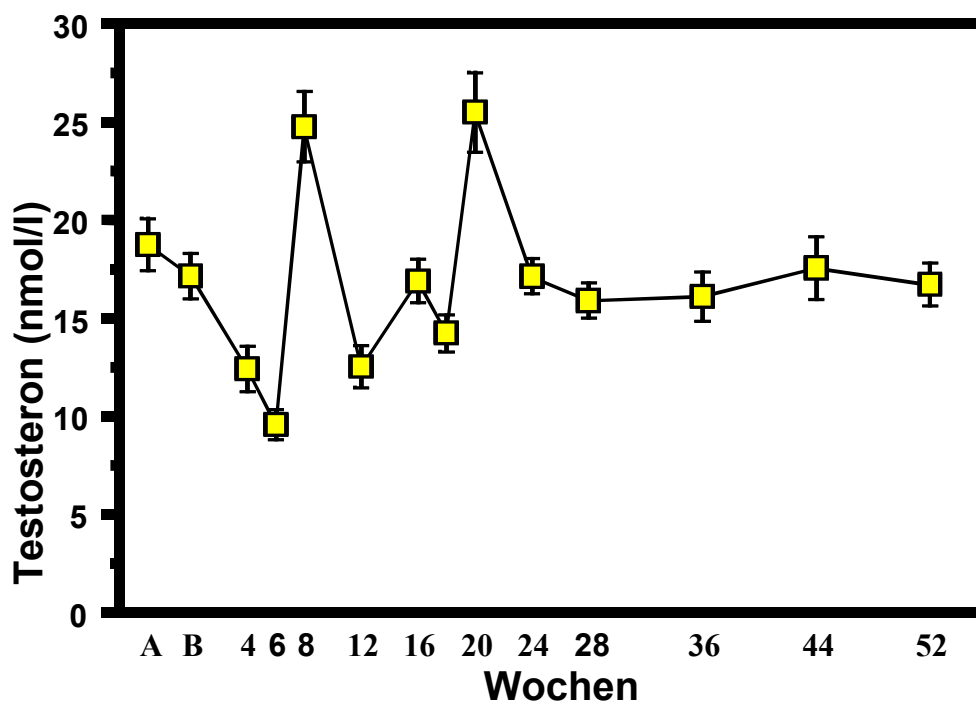


Abbildung 3.8 Testosteronserumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.5 Östradiol

Die Ausgangswerte der Östradiolkonzentration lagen durchschnittlich bei $68,7 \pm 3,7$ pmol/l. Einen signifikanten Abfall gab es in Woche sechs auf $47,0 \pm 3,6$ pmol/l ($p < 0,05$) und einen signifikanten Anstieg in Woche 20 auf $100,8 \pm 4,7$ pmol/l ($p < 0,001$). In Woche 52 ergab die Abschlussuntersuchung einen Östradiolspiegel von $61,3 \pm 4,2$ pmol/l (siehe Abbildung 3.9).

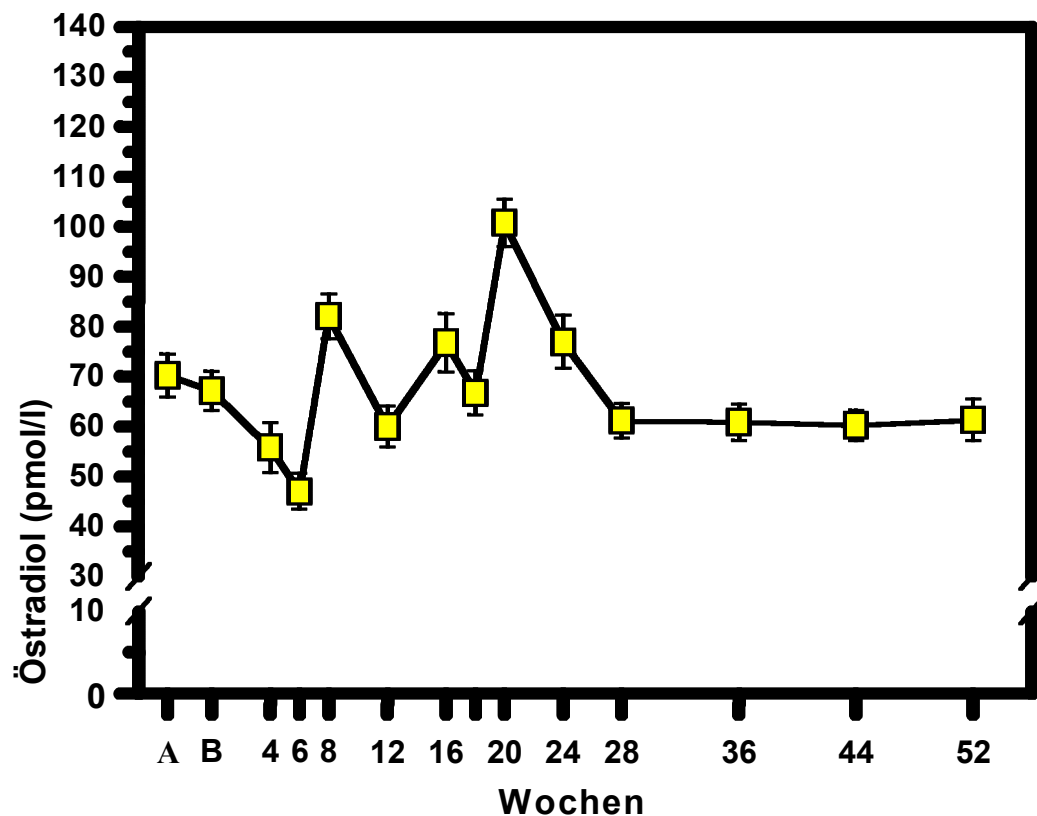


Abbildung 3.9 Östradiolserumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.6 DHT

Die Werte für DHT waren signifikant vermindert in Woche 4 ($p < 0,05$), Woche 6 ($p < 0,001$), Woche 12 ($p < 0,001$) und Woche 18 ($p < 0,01$). Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche Wert für das DHT bei $1,2 \pm 0,2$ nmol/l. Der niedrigste Wert wurde in Woche 6 mit $0,8 \pm 0,2$ nmol/l gemessen (siehe Abbildung 3.10).

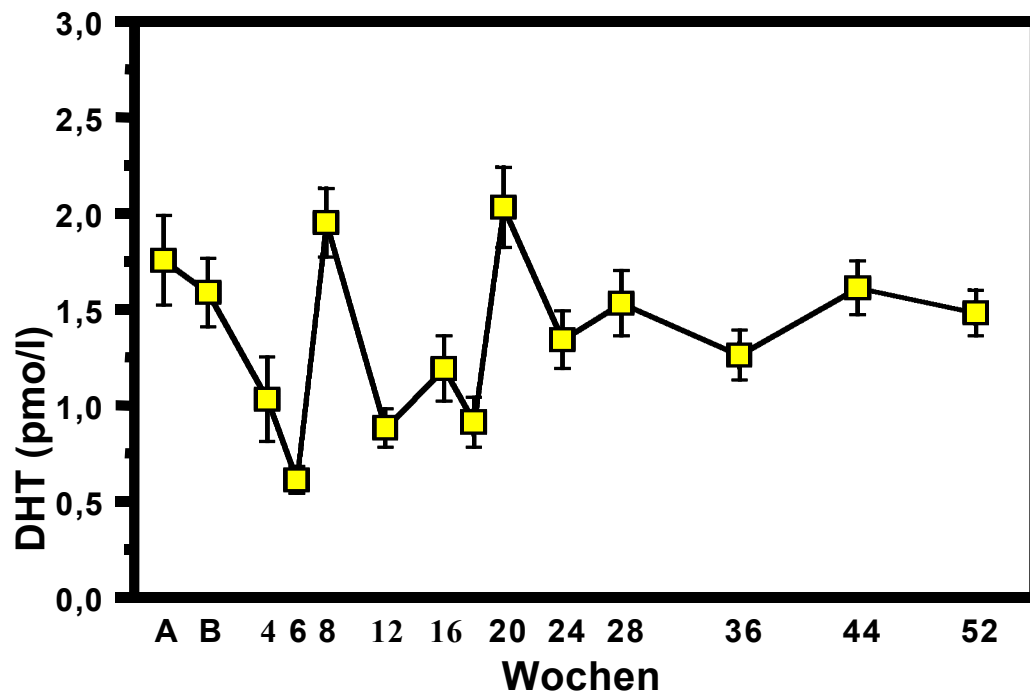


Abbildung 3.10 DHT-Serumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.2.7 Prolaktin

Die Prolaktinkonzentration zeigte im Studienverlauf einen reversiblen signifikanten Anstieg während der Studienwochen 4 bis 24 ($p < 0,01$). Zu Studienbeginn wurde eine durchschnittliche Prolaktinkonzentration von 211 ± 30 mU/l gemessen. Eine maximale Konzentration von 531 ± 99 mU/l ergab sich in der Woche 16. Außerhalb des Normbereichs (< 500 mU/l) lag der Prolaktinspiegel zu den Untersuchungsterminen in Woche 16, 18 und 20. Zum Studienende hin ergaben sich Werte von 233 ± 42 mU/l (siehe Abbildung 3.11).

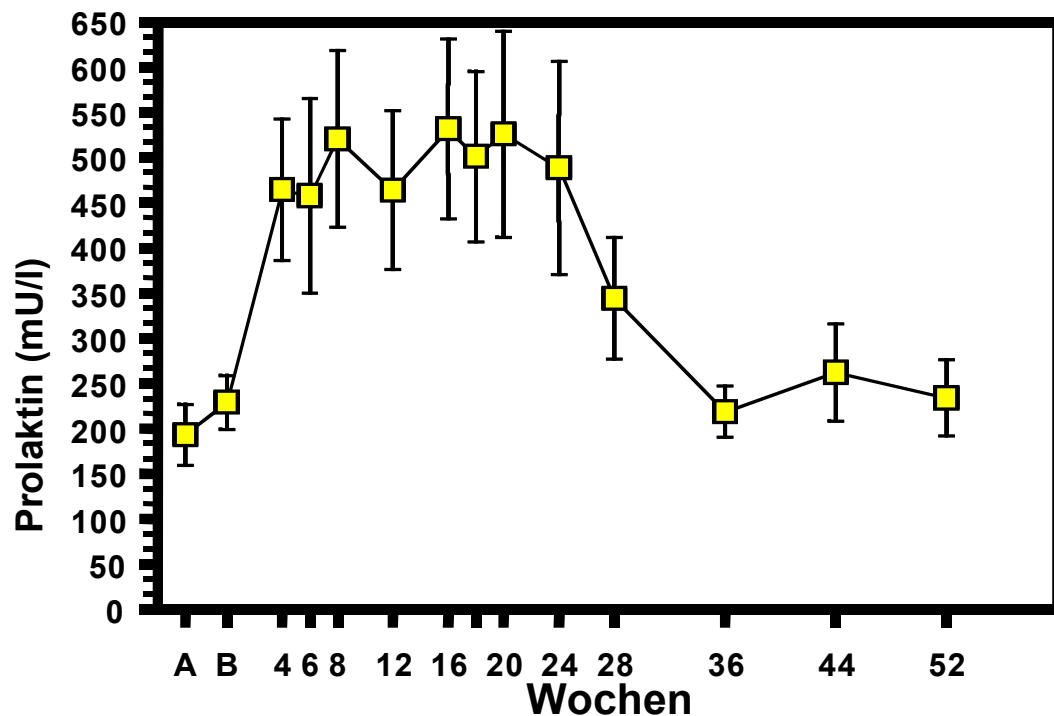


Abbildung 3.11 Prolaktin-Serumspiegel im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.3 Hämatologie und Klinische Chemie

3.3.1 Hämatologie

Die hämatologischen Untersuchungen ergaben keine signifikanten Veränderungen der Erythrozyten, weder in deren Anzahl (Normwert 3,9 – 5,9 Mio./ μ l) (siehe Tabelle 3.2), des Hämoglobingehaltes (Normwert 14,0 – 18,0 g/dl) oder des Hämatokrits (Normwert 42 – 52 %) (siehe Tabelle 3.3), noch in deren MCV (Normwert 83 – 103 fl), MCH (Normwert 28 – 34 pg), und MCHC (Normwert 32 – 36 g/dl) (siehe Tabelle 3.4). Auch die Leukozyten veränderten sich in ihrer Anzahl (Normwert 4,0 – 10,0 Tsd./ μ l) nicht signifikant (siehe Tabelle 3.2).

Tabelle 3.2 Mittelwerte und Standardabweichung Leukozyten und Erythrozyten bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Leukozyten ($10^3/\mu$ l)	Erythrozyten ($10^6/\mu$ l)
Ausgangswert	5,98 \pm 0,46	5,21 \pm 0,07
Woche 12	6,30 \pm 0,34	5,30 \pm 0,09
Woche 24	6,22 \pm 0,39	5,34 \pm 0,07
Woche 36	5,83 \pm 0,42	5,21 \pm 0,06
Woche 52	5,84 \pm 0,48	5,17 \pm 0,11

Tabelle 3.3 Mittelwerte und Standardabweichung Hämatokrit, Hämoglobin bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Hkt %	Hb (g/dl)
Ausgangswert	45,61 \pm 0,43	15,34 \pm 0,16
Woche 12	46,84 \pm 0,73	15,13 \pm 0,22
Woche 24	47,64 \pm 0,72	15,34 \pm 0,32
Woche 36	45,33 \pm 1,04	15,14 \pm 0,40
Woche 52	46,31 \pm 0,68	15,07 \pm 0,22

Tabelle 3.4 Mittelwerte und Standardabweichung MCV, MCH, MCHC bei 14 Probanden unter TU-NETA

	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Ausgangswert	87,61 ± 0,79	29,46 ± 0,30	33,63 ± 0,16
Woche 12	88,46 ± 1,22	28,61 ± 0,53	32,33 ± 0,28
Woche 24	89,41 ± 1,68	28,83 ± 0,72	32,18 ± 0,34
Woche 36	87,14 ± 2,08	29,11 ± 0,80	33,34 ± 0,30
Woche 52	89,76 ± 1,13	29,21 ± 0,40	32,56 ± 0,15

Die Thrombozyten (Normwert 150 – 350 /nl) zeigten einen signifikanten Anstieg in Woche 12 und 24 ($p < 0,01$). Der Ausgangswert lag bei $226,9 \pm 8,9$ /nl, in Woche 12 und 24 lagen die Werte bei $270 \pm 12,2$ /nl , bzw. $263,2 \pm 15,9$ /nl. Die Abschlussuntersuchung ergab in Woche 52 einen Wert von $237,2 \pm 14,1$ /nl (siehe Abbildung 3.12).

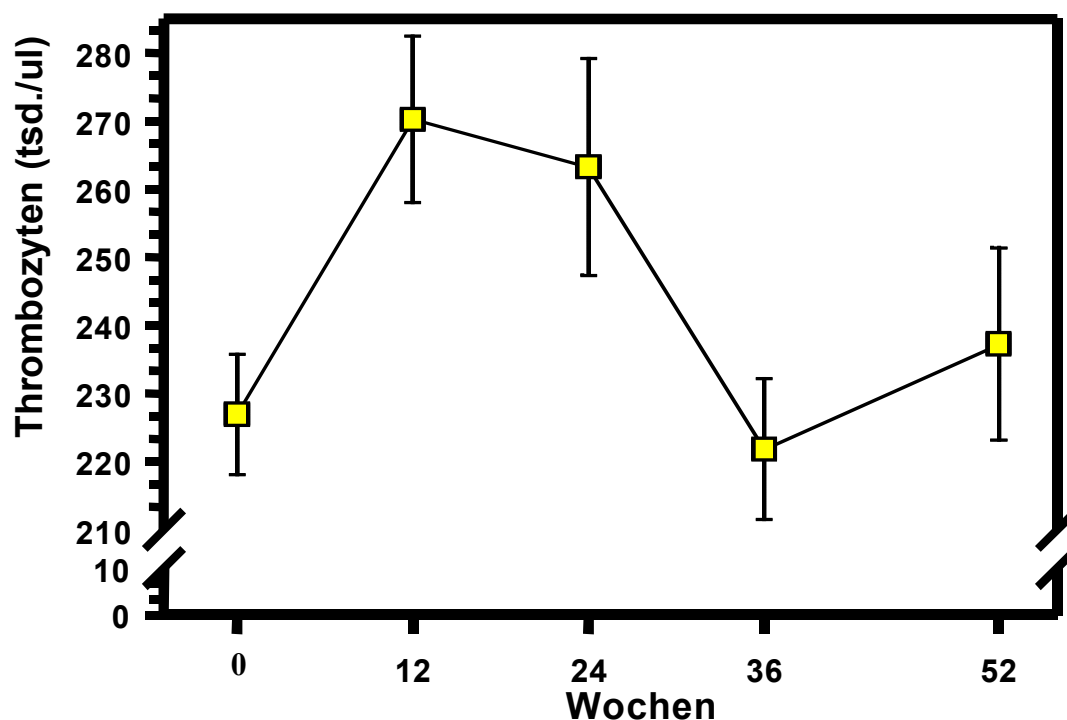


Abbildung 3.12 Thrombozyten im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.3.2 Klinische Chemie

3.3.2.1 Elektrolyte

Die Serumkonzentrationen der Elektrolyte Natrium (Normwert 132 – 155 mmol/l), Kalium (Normwert 3,5 – 4,8 mmol/l), Calcium (Normwert 2,1 – 2,9 mmol/l), Chlorid (Normwert 96 – 109 mmol/l) und anorganisches Phosphat (Normwert 2,5 – 4,5 mg/dl) zeigten im Studienverlauf keine signifikanten Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten (siehe Tabellen 3.5 und 3.6). Sie lagen zu jedem Zeitpunkt im physiologischen Bereich.

Tabelle 3.5 Mittelwerte und Standardabweichung Natrium, Kalium und Calcium bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)	Calcium (mmol/l)
Ausgangswert	138,29 ± 0,52	4,15 ± 0,04	2,44 ± 0,03
Woche 12	138,50 ± 0,47	4,54 ± 0,08	2,36 ± 0,02
Woche 24	138,21 ± 0,57	4,37 ± 0,05	2,36 ± 0,02
Woche 36	140,93 ± 0,52	4,54 ± 0,07	2,44 ± 0,02
Woche 52	140,00 ± 0,32	4,34 ± 0,06	2,42 ± 0,02

Tabelle 3.6 Mittelwerte und Standardabweichung Chlorid und anorganisches Phosphat bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Chlorid (mmol/l)	anorganisches Phosphat(mg/dl)
Ausgangswert	105,07 ± 0,55	3,65 ± 0,13
Woche 12	105,71 ± 0,65	3,36 ± 0,14
Woche 24	105,36 ± 0,53	3,36 ± 0,16
Woche 36	104,07 ± 0,54	3,72 ± 0,13
Woche 52	104,00 ± 0,65	3,61 ± 0,14

3.3.2.2 Nierenwerte

Die Werte für Eiweiß im Serum (Normwert 6,6 – 8,7 g/dl), Harnstoff (Normwert < 24 mg/dl) und Kreatinin (Normwert < 1,3 mg/dl) lagen an keinem Untersuchungstermin außerhalb der normalen Grenzen. Die Konzentrationen zeigten keine signifikanten Abweichungen von den durchschnittlichen Werten vor Studienbeginn (siehe Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7 Mittelwerte und Standardabweichung Eiweiß im Serum, Harnstoff und Kreatinin bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Eiweiß (g/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)
Ausgangswert	7,38 ± 0,09	14,00 ± 0,62	1,09 ± 0,03
Woche 12	7,36 ± 0,11	12,29 ± 0,75	1,12 ± 0,03
Woche 24	7,33 ± 0,10	13,21 ± 0,64	1,17 ± 0,03
Woche 36	7,26 ± 0,08	14,79 ± 0,75	1,18 ± 0,03
Woche 52	7,11 ± 0,12	14,21 ± 0,64	1,15 ± 0,03

3.3.2.3 Glukose, Harnsäure

Die Werte für Glukose (Normwert 60 – 110 mg/dl) und für Harnsäure (Normwert 3,6 – 6,5 mg/dl) lagen jederzeit im Normalbereich. Sie zeigten im Verlauf keine signifikanten Veränderungen.

Tabelle 3.8 Mittelwerte und Standardabweichung Glukose und Harnsäure bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Glukose (mg/dl)	Harnsäure (mg/dl)
Ausgangswert	86,50 ± 1,65	5,78 ± 0,19
Woche 12	86,21 ± 1,47	5,34 ± 0,26
Woche 24	87,14 ± 1,64	5,44 ± 0,20
Woche 36	91,86 ± 1,90	5,66 ± 0,26
Woche 52	83,36 ± 2,13	5,56 ± 0,32

3.3.2.4 Leberwerte

Die untersuchten Parameter befanden sich an jedem Untersuchungstermin innerhalb der jeweiligen Normbereiche. Die alkalische Phosphatase (Normwert 60 – 170 U/l) zeigte im Studienverlauf gegenüber dem durchschnittlichen Ausgangswert von $103,4 \pm 7,0$ U/l signifikant erniedrigte Konzentrationen im Serum in Woche 12, 24 ($p < 0,001$) und 36 ($p < 0,05$). Der niedrigste mittlere Spiegel wurde in Woche 12 mit $74,8 \pm 5,3$ U/l gemessen. Die Abschlussuntersuchung in Woche 52 ergab einen durchschnittlichen Wert von $99,1 \pm 7,1$ U/l (siehe Abbildung 3.13). Der durchschnittliche Serumspiegel des Enzyms Laktatdehydrogenase (Normwert < 240 U/l) nahm in der Studienwoche 24 signifikant zu ($p < 0,05$). Der Wert war gegenüber dem mittleren Ausgangswert von $153,1 \pm 6,1$ U/l auf $174,1 \pm 13,4$ U/l gestiegen. Am Ende der Studie betrug der Wert wieder $151,8 \pm 79$ U/l (siehe Abbildung 3.14). Der Serumspiegel der Alanin-Aminotransferase (GPT) (Normwert < 23 U/l) stieg im Studienverlauf nicht-signifikant an. Bei einer mittleren Ausgangskonzentration von $8,9 \pm 0,8$ U/l, lag der höchste durchschnittliche Wert in Woche 24 bei $14,1 \pm 2,1$ U/l. Bei der Abschlussuntersuchung in Woche 52 wurden mittlere Werte von $9,3 \pm 1,0$ ermittelt (siehe Abbildung 3.15). Die Enzyme Aspartat-Aminotransferase (GOT) (Normwert < 18 U/l) und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) (Normwert < 28 U/l), sowie das Bilirubin im Serum (Normwert $< 1,2$ mg/dl) zeigten im beobachteten Zeitraum keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 3.9).

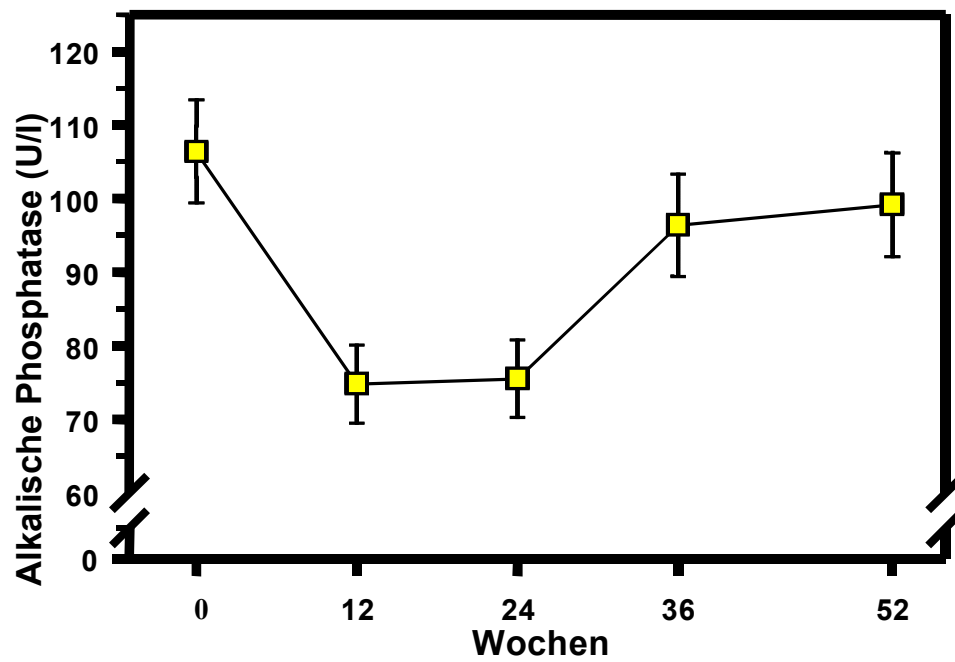


Abbildung 3.13 Alkalische Phosphatase im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

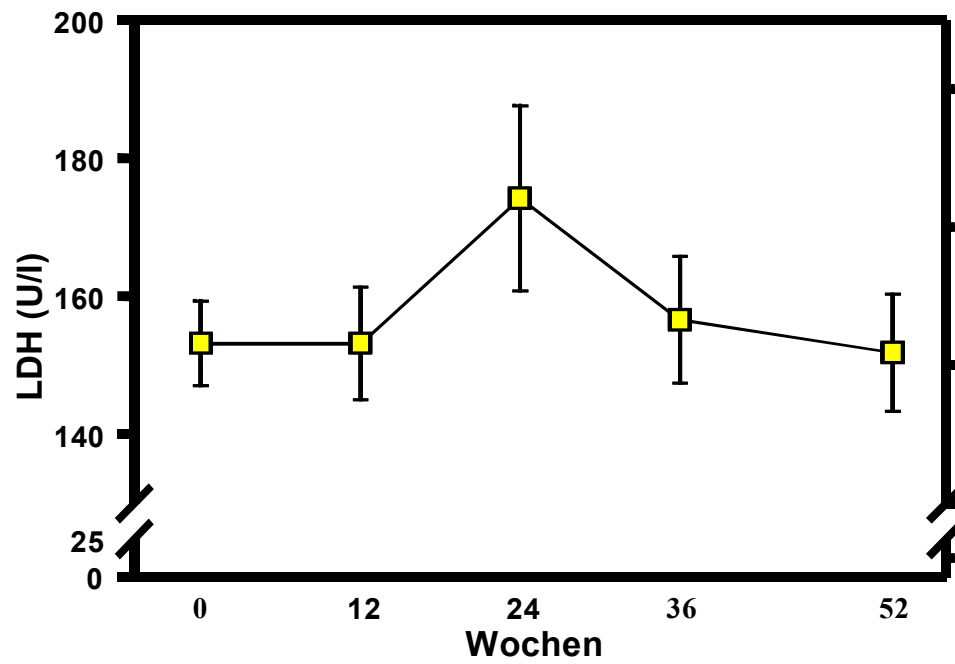


Abbildung 3.14 LDH im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

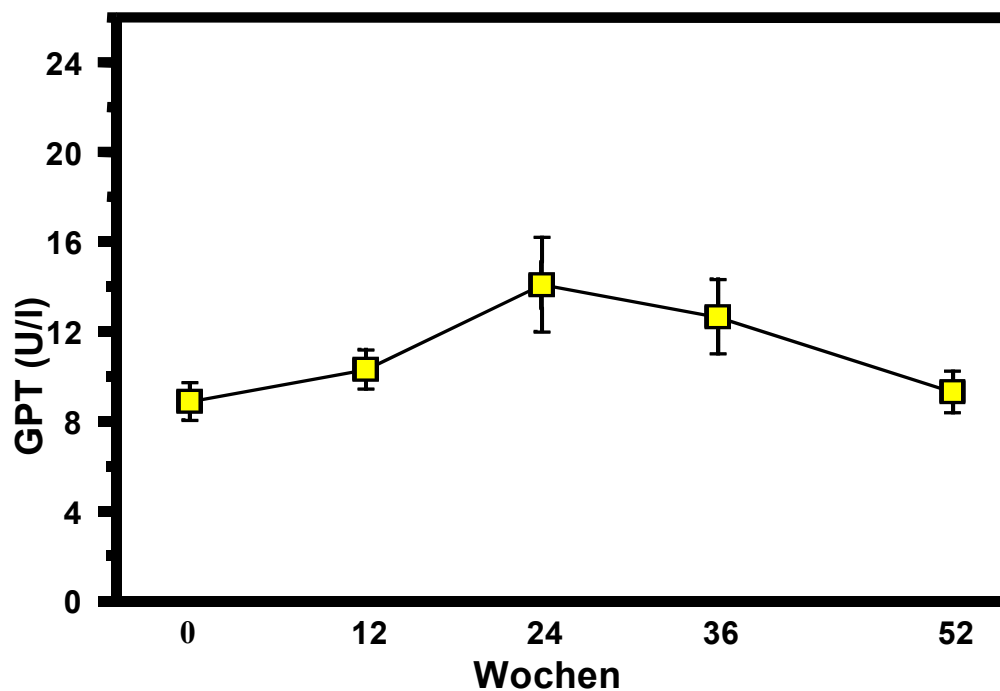


Abbildung 3.15 GPT im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

Tabelle 3.9 Mittelwerte und Standardabweichung Aspartat-Aminotransferase, Gamma-Glutamyl-Transpeptidase und Bilirubin bei 14 Probanden unter TU-NETA

	GOT (U/l)	γ -GT (U/l)	Bilirubin (mg/dl)
Ausgangswert	9,93 ± 0,60	10,14 ± 0,65	0,89 ± 0,08
Woche 12	10,36 ± 0,63	12,71 ± 1,50	0,66 ± 0,06
Woche 24	15,21 ± 4,33	12,50 ± 1,41	0,61 ± 0,05
Woche 36	10,71 ± 0,74	11,21 ± 1,03	0,71 ± 0,10
Woche 52	8,71 ± 0,45	10,29 ± 1,11	0,67 ± 0,06

3.3.3 Gerinnung

Die untersuchten Gerinnungsparameter Thromboplastinzeit (Normwert 14 –21 sek.) , partielle Thromboplastinzeit (Normwert 24 36 sek.), Plasmathrombinzeit (70 – 130 %) und Fibrinogen (Normwert 180 – 350 mg/dl) befanden sich zu jedem untersuchten Termin im Normbereich. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen im Laufe der Studie (siehe Tabelle 3.10).

Tabelle 3.10 Mittelwerte und Standardabweichung Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Plasmathrombinzeit und Fibrinogen bei 14 Probanden unter TU-NETA

	TZ (sek.)	PTT (sek.)	TPZ/Quick %	Fibrinogen (mg/dl)
Ausgangswert	20,57 ± 0,36	38,14 ± 3,34	103,14 ± 1,70	246,07 ± 11,75
Woche 12	21,21 ± 0,45	29,36 ± 0,79	106,29 ± 2,37	245,93 ± 13,02
Woche 24	20,29 ± 0,45	30,00 ± 0,65	106,57 ± 2,35	255,14 ± 15,39
Woche 36	20,29 ± 0,29	32,00 ± 0,77	104,14 ± 2,10	252,00 ± 11,29
Woche 52	20,36 ± 0,51	31,64 ± 0,75	98,00 ± 1,90	251,64 ± 16,59

3.3.4 Lipide

Es ließen sich keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zu den Ausgangswerten im beobachteten Zeitraum für das Lipoprotein a (Normwert < 20 mg/dl), das LDL-Cholesterin (Normwert < 175 mg/dl) und die Triglyceride (Normwert < 200 mg/dl) erkennen (siehe Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11 Mittelwerte und Standardabweichung Lipoprotein a, LDL-Cholesterin und Triglyceride bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Lpa (mg/dl)	LDL (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Ausgangswert	10,43 ± 2,99	105,29 ± 8,72	75,21 ± 12,25
Woche 12	9,07 ± 3,12	112,14 ± 9,95	85,50 ± 11,94
Woche 24	7,64 ± 2,18	109,71 ± 7,24	96,50 ± 18,39
Woche 36	12,64 ± 5,10	112,93 ± 8,52	114,50 ± 20,05
Woche 52	11,50 ± 4,92	102,64 ± 9,52	103,21 ± 21,37

Das Gesamtcholesterin (Normwert < 200 mg/dl) zeigte im zeitlichen Verlauf Abweichungen von dem ermittelten durchschnittlichen Ausgangswert von $175,9 \pm 9,8$ mg/dl. Eine signifikante Erhöhung des Cholesterinspiegels auf $192,6 \pm 10,3$ mg/dl trat in Studienwoche 36 auf ($p < 0,05$). Der Wert der Abschlussuntersuchung betrug $177,6 \pm 11,3$ mg/dl (siehe Abbildung 3.16). Das HDL-Cholesterin (Normwert > 35 mg/dl) mit einem mittleren Ausgangswert von $55,7 \pm 2,8$ mg/dl zeigte in Woche 12 und 24 einen signifikanten Abfall auf eine Konzentration von $40,2 \pm 2,6$ mg/dl, bzw. $45,6 \pm 2,2$ mg/dl ($p < 0,001$). Die letzte Untersuchung in Woche 52 ergab Werte von $54,4 \pm 2,8$ mg/dl (siehe Abbildung 3.17). Das Verhältnis des Gesamtcholesterin in Bezug auf das HDL-Cholesterin, dessen durchschnittlicher Ausgangswert $3,3 \pm 0,2$ betrug, erhöhte sich im Studienverlauf signifikant in den Wochen 12 ($4,5 \pm 0,4$) und 24 ($4,0 \pm 0,3$) ($p < 0,01$). Zu Studienende in der Woche 52 ergab sich ein Wert von $3,4 \pm 0,3$ (siehe Abbildung 3.18).

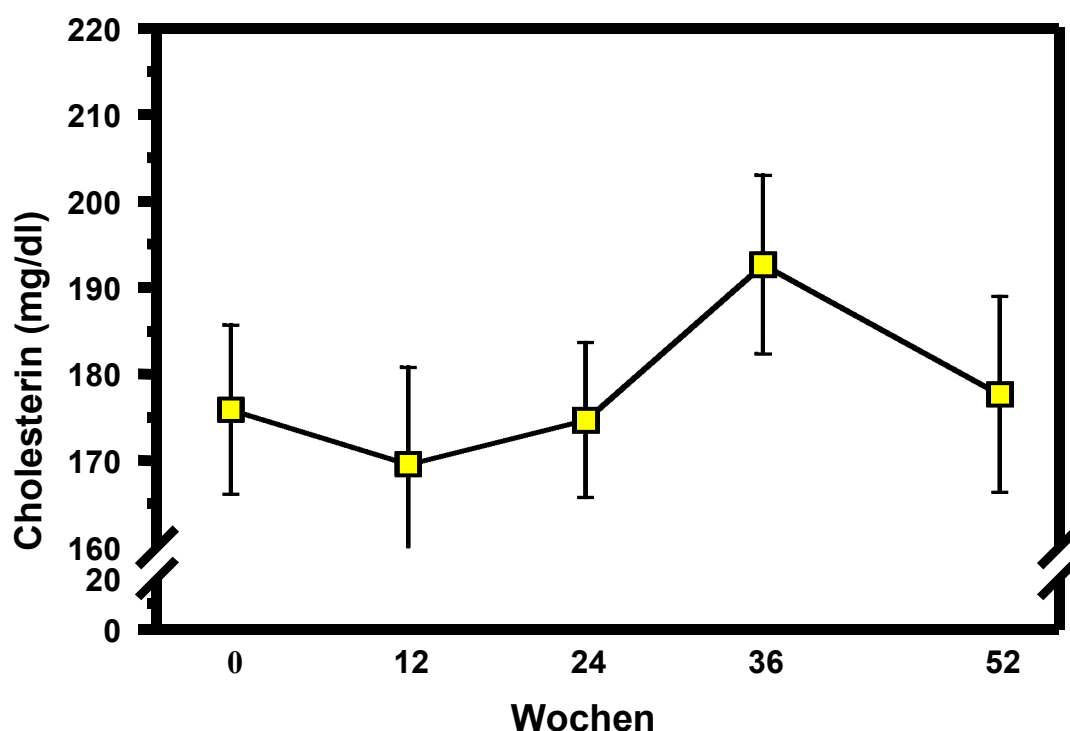


Abbildung 3.16 Cholesterin im Serum im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

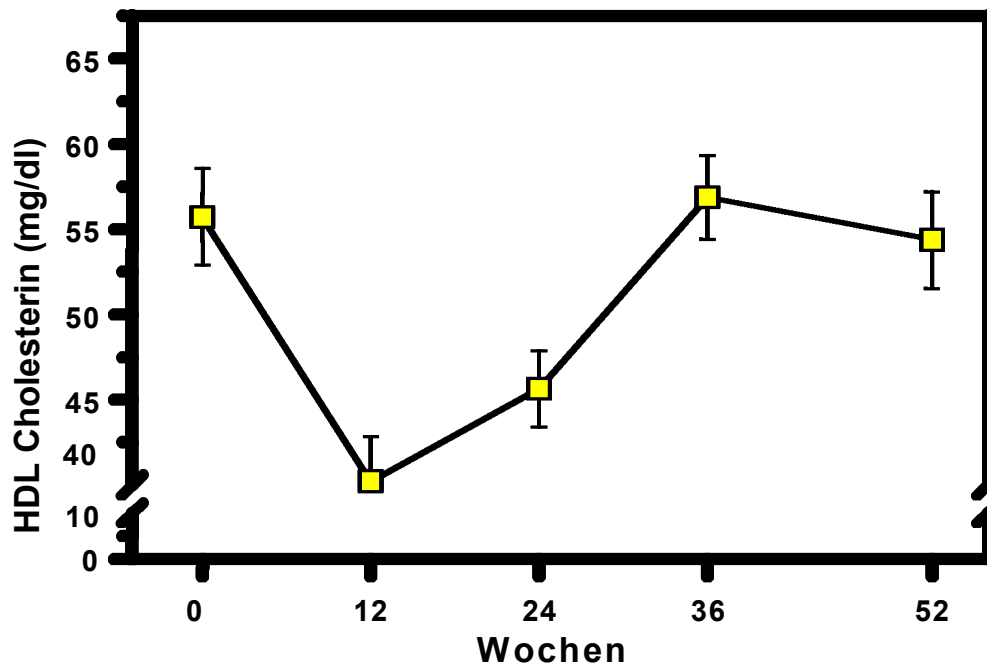


Abbildung 3.17 HDL-Cholesterin im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

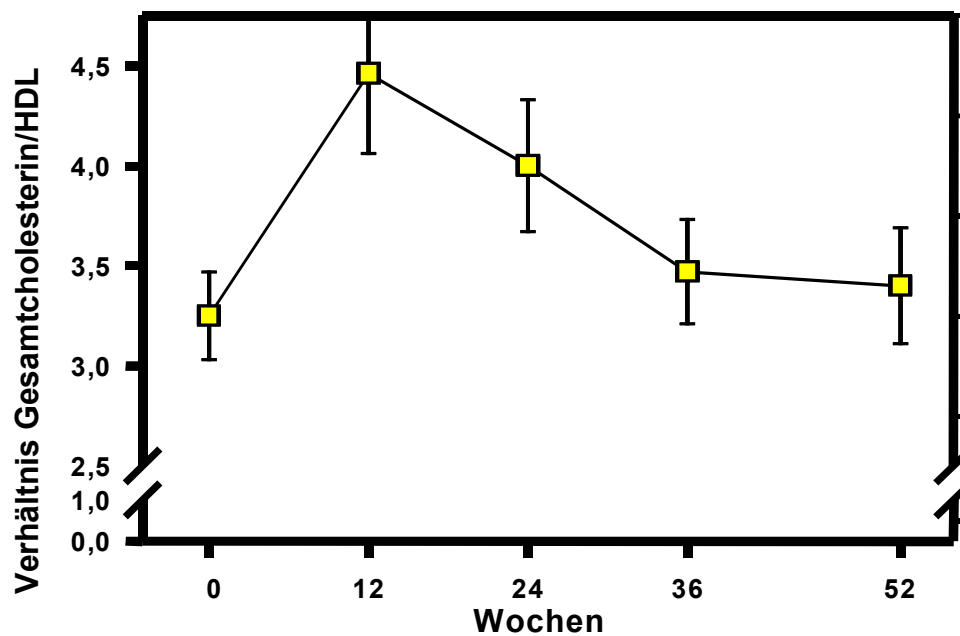


Abbildung 3.18 Verhältnis von Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.4 Hoden und Prostata

3.4.1 Hoden

Das mittlere Hodenvolumen nahm nach Injektionsbeginn in den Studienwochen 12 bis 36 signifikant ab ($p < 0,001$). Bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von $54,2 \pm 3,0$ ml für den gesamten Hoden, wurde der niedrigste Wert in Woche 24 festgestellt ($34,5 \pm 3,1$ ml). Die Abschlussuntersuchung ergab ein durchschnittliches Volumen von $56,4 \pm 2,9$ ml (siehe Abbildung 3.19).

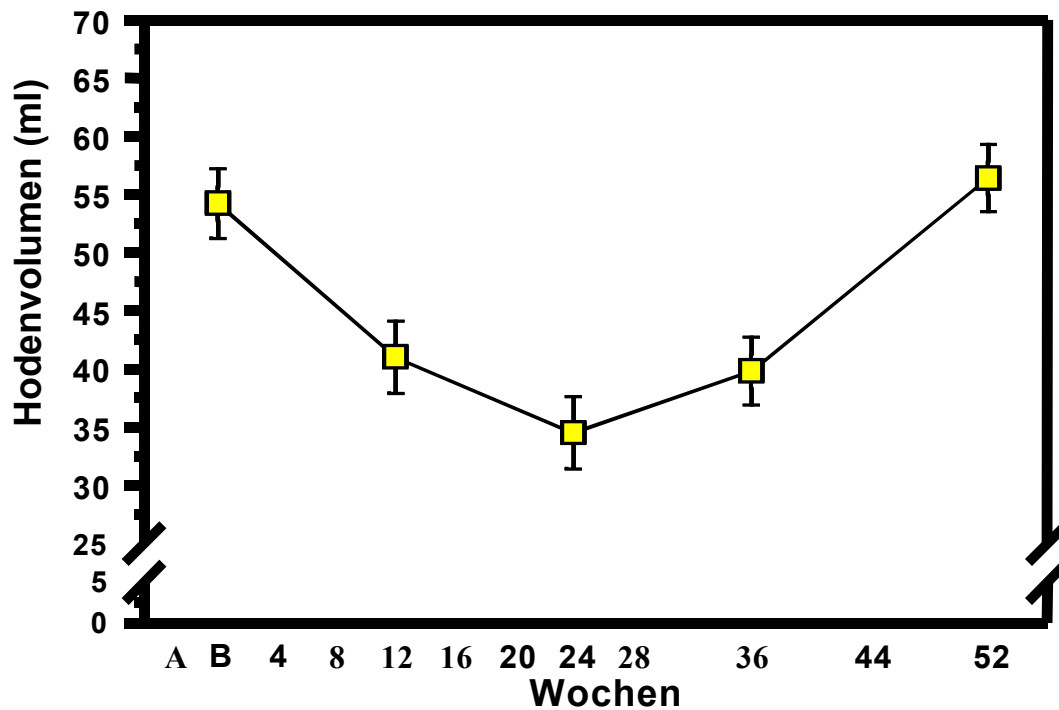


Abbildung 3.19 Hodenvolumen im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.4.2 Prostata

Das Volumen der Prostata zeigte keine signifikant abweichenden Werte im Vergleich zu den Ausgangswerten (siehe Tabelle 3.12).

Tabelle 3.12 Mittelwert und Standardabweichung Prostatavolumen bei 14 Probanden unter TU-NETA

	Prostatavolumen (ml)
Ausgangswert	19 ± 1
Woche 12	20 ± 1
Woche 24	21 ± 1
Woche 36	18 ± 1
Woche 52	18 ± 1

3.4.3 PSA

Das PSA zeigte keine signifikanten Veränderungen im Studienverlauf (siehe Tabelle 3.13).

Tabelle 3.13 Mittelwert und Standardabweichung PSA bei 14 Probanden unter TU-NETA

	PSA (µg/l)
Ausgangswert	0,69 ± 0,09
Woche 4	1,37 ± 0,30
Woche 6	1,11 ± 0,19
Woche 8	0,76 ± 0,08
Woche 12	0,60 ± 0,06
Woche 16	0,63 ± 0,05
Woche 18	0,60 ± 0,05
Woche 20	0,65 ± 0,06
Woche 24	0,73 ± 0,07
Woche 28	1,15 ± 0,51
Woche 36	0,53 ± 0,05
Woche 44	0,50 ± 0,06
Woche 52	0,56 ± 0,05

3.5 Befindlichkeiten und Sexualfragebögen

3.5.1 Sexualfunktionen

Parameter der Sexualfunktion waren die Anzahl der Ejakulationen (siehe Abbildung 3.20), die Anzahl der Erektionen (siehe Abbildung 3.21) und die Anzahl der Spontanerektionen beim morgendlichen Erwachen (siehe Abbildung 2.22) in der vorangegangenen Woche. Ebenso wurde nach der Häufigkeit von sexuellen Gedanken und Phantasien, nach der Einschätzung des sexuellen Interesses und Verlangens und der Beurteilung der Zufriedenheit mit dem eigenen Sexualleben während der letzten sieben Tage gefragt. Signifikante Veränderungen gab es nur bei den Ejakulationen in Studienwoche 8 ($p < 0,05$). Der durchschnittliche Wert lag zu Beginn bei $3,3 \pm 0,5$ Mal/Woche. Der maximale Wert in Studienwoche 8 war dagegen $6,1 \pm 1,1$ Mal/Woche. Bei Studienende ergab sich ein Wert von $4,2 \pm 0,4$ Mal/Woche. Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Abweichungen im Studienverlauf.

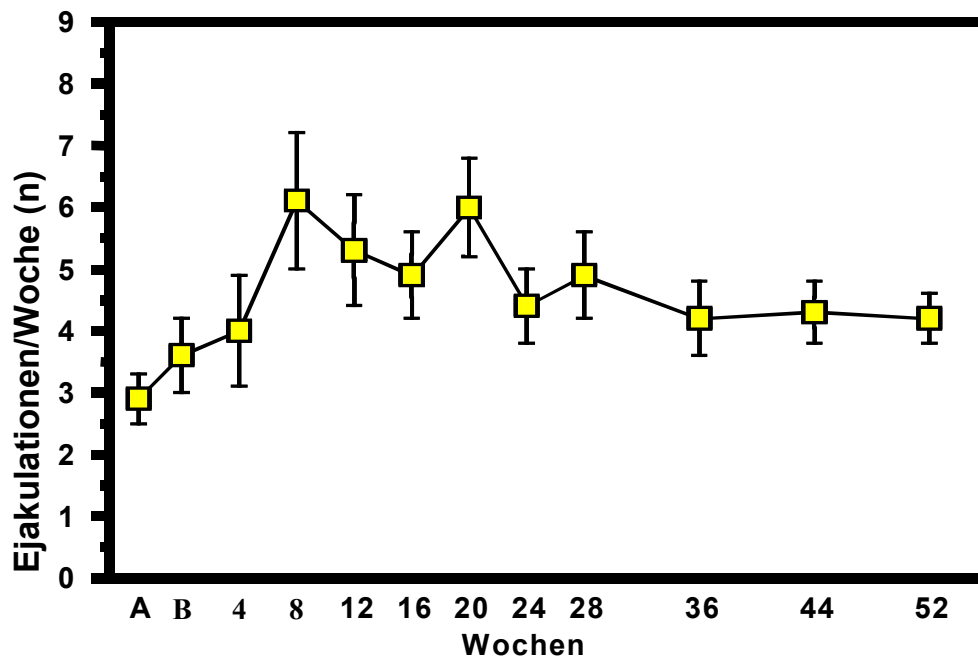


Abbildung 3.20 Ejakulationen/Woche im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

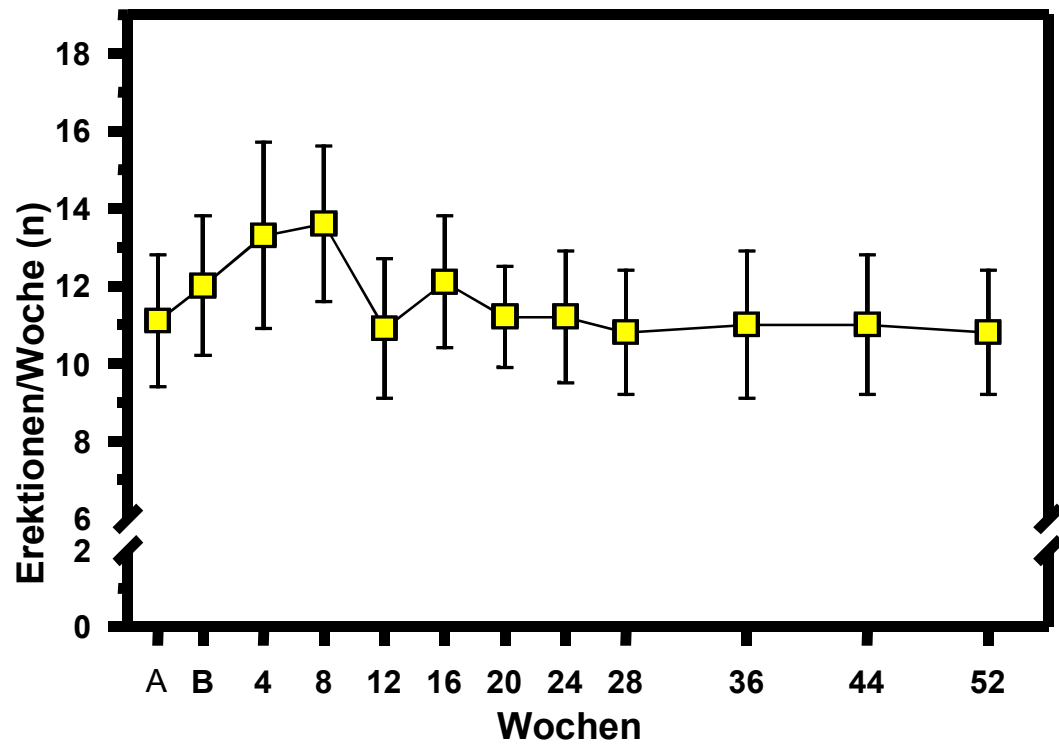


Abbildung 3.21 Erektionen pro Woche im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

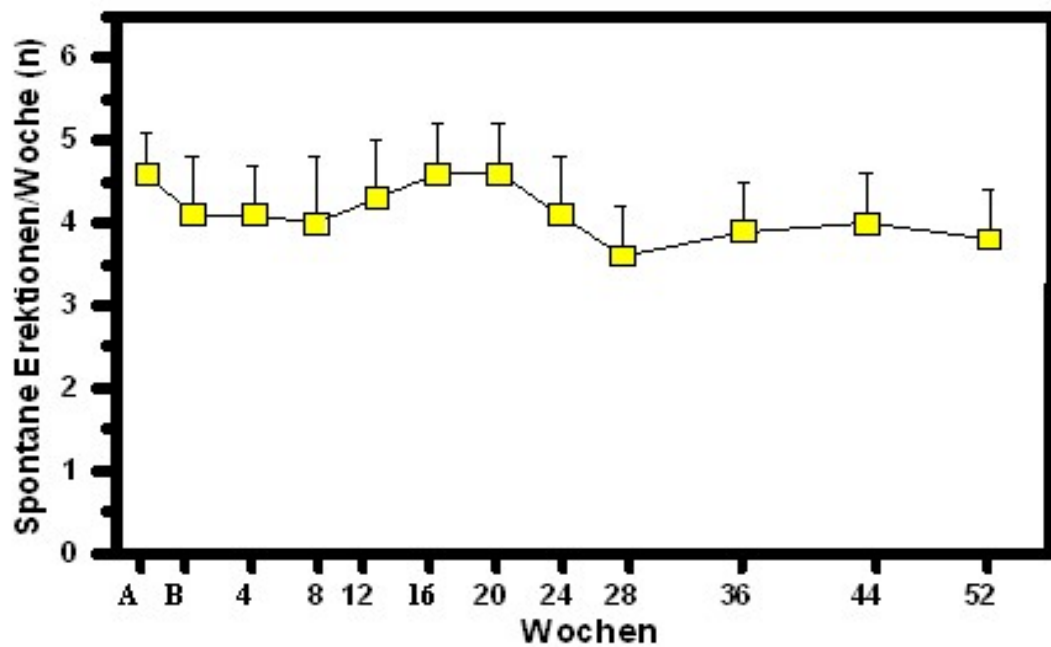


Abbildung 3.22 Spontane Erektionen pro Woche im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.5.2 Psyche

Zu jedem Untersuchungstermin wurden die Probanden bezüglich Veränderungen im Verhalten und Befinden (Konzentrationsfähigkeit siehe Abbildung 3.23, Kontaktfreude siehe Abbildung 3.24, Erregtheit siehe Abbildung 3.25, Selbstsicherheit siehe Abbildung 3.26, Lustlosigkeit siehe Abbildung 3.27, Benommenheit siehe Abbildung 3.28, Aktiviertheit siehe Abbildung 3.29, Deprimiertheit siehe Abbildung 3.30, Müdigkeit siehe Abbildung 3.31, Ängstlichkeit siehe Abbildung 3.32, gute Stimmung siehe Abbildung 3.33, Aggressivität siehe Abbildung 3.34) befragt. Hier zeigten sich keine Auffälligkeiten.

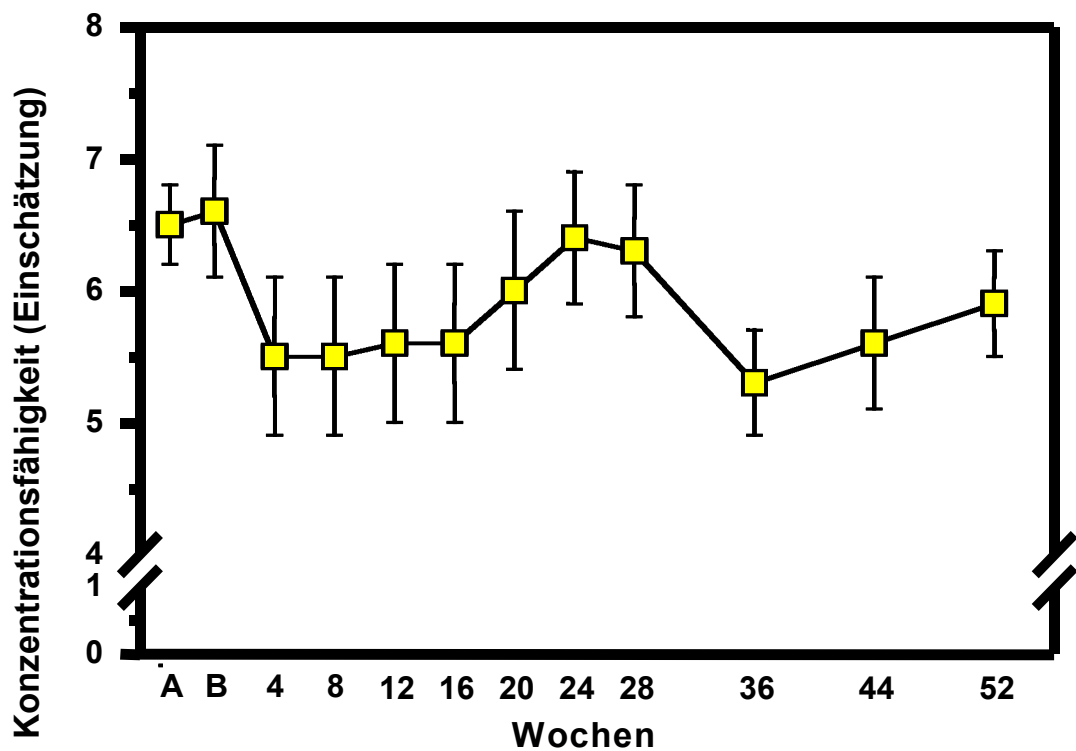


Abbildung 3.23 Selbsteinschätzung der Konzentrationsfähigkeit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

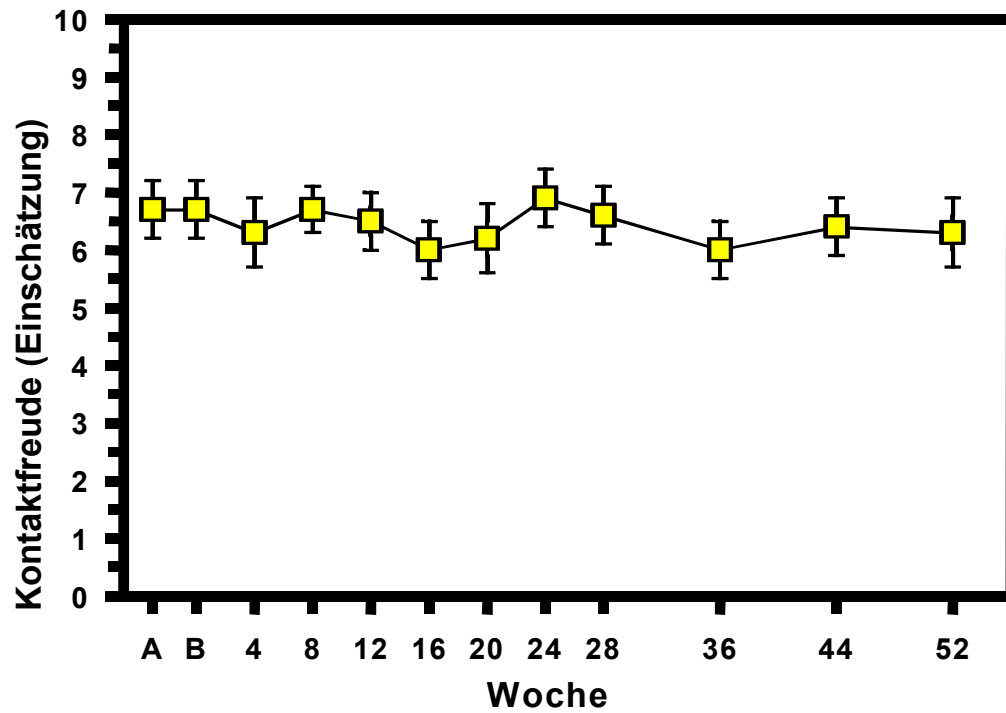


Abbildung 3.24 Selbsteinschätzung der Kontaktfreude im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

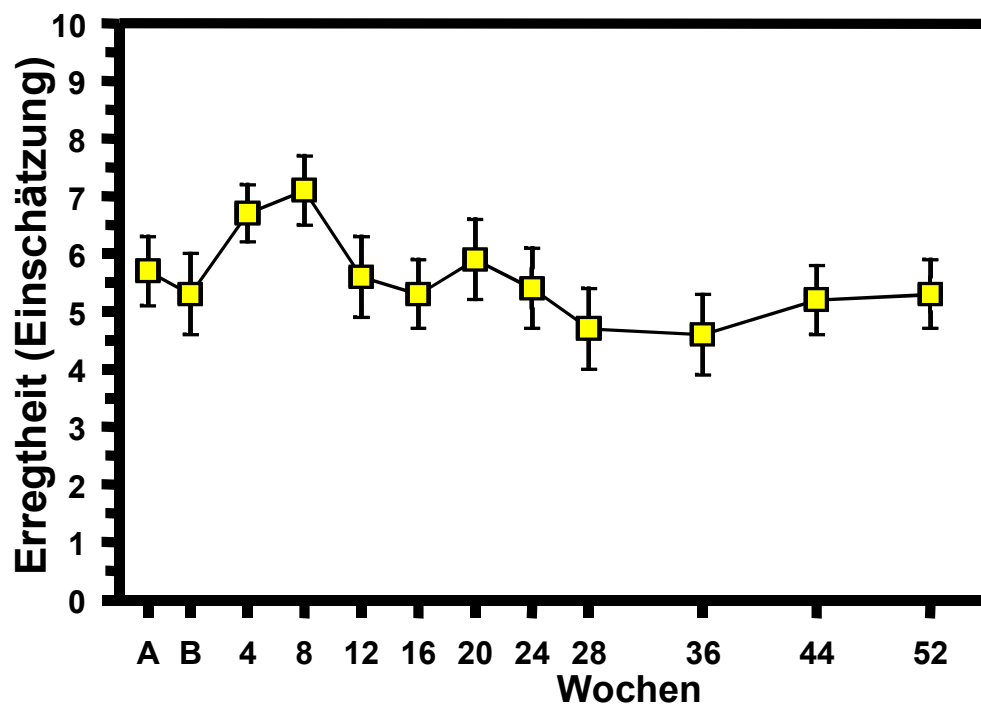


Abbildung 3.25 Selbsteinschätzung der Erregtheit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

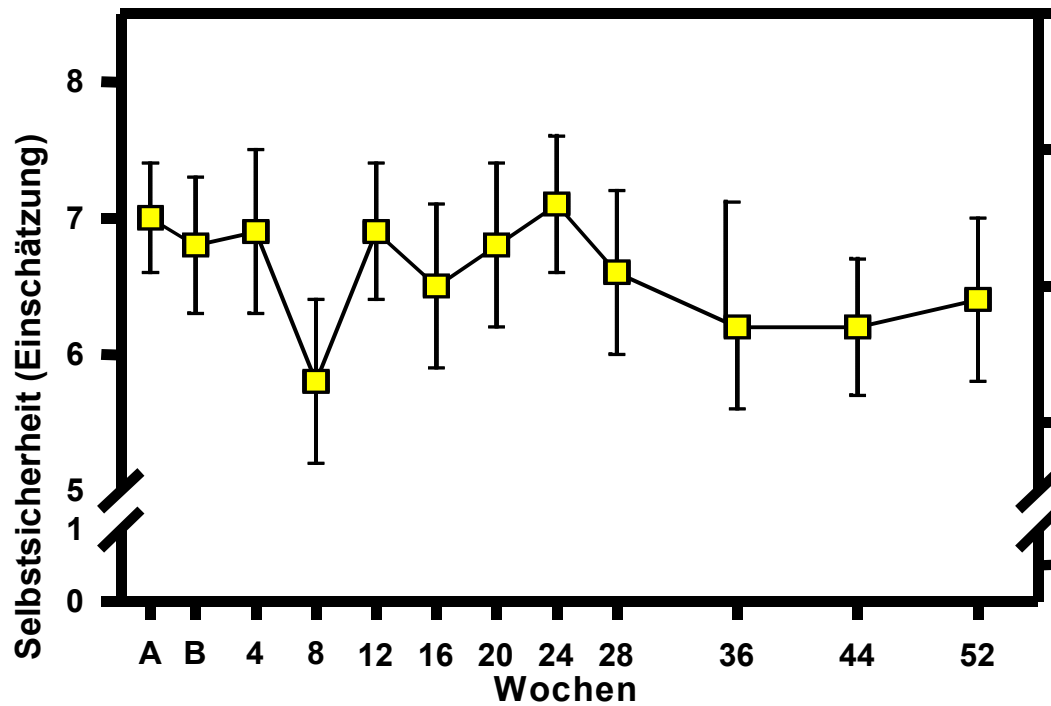


Abbildung.3.26 Selbsteinschätzung der Selbstsicherheit bei 14 Probanden unter TU-NETA

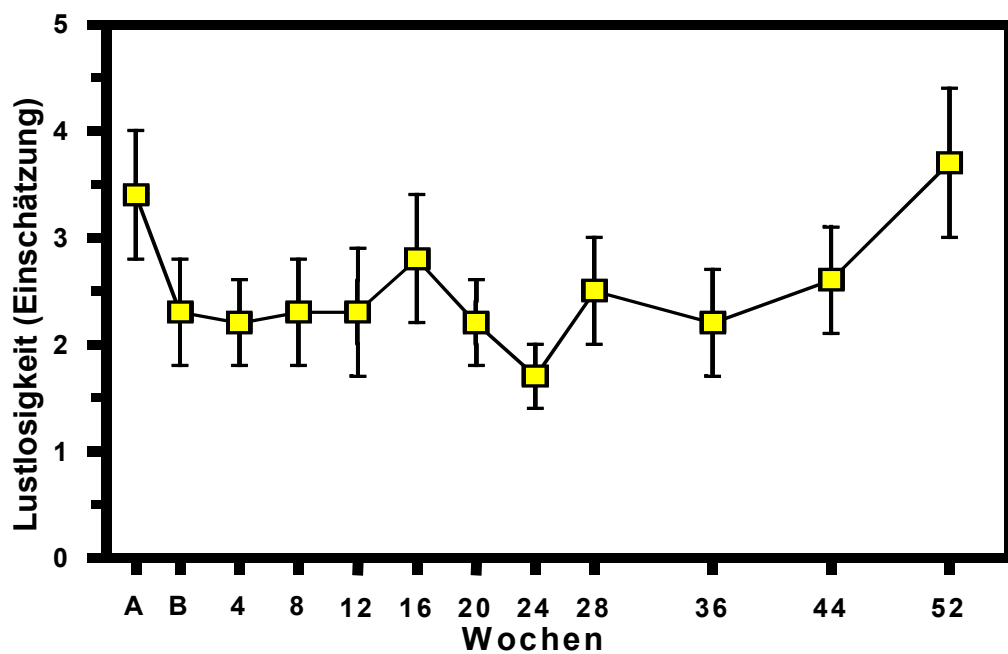


Abbildung 3.27 Selbsteinschätzung der Lustlosigkeit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

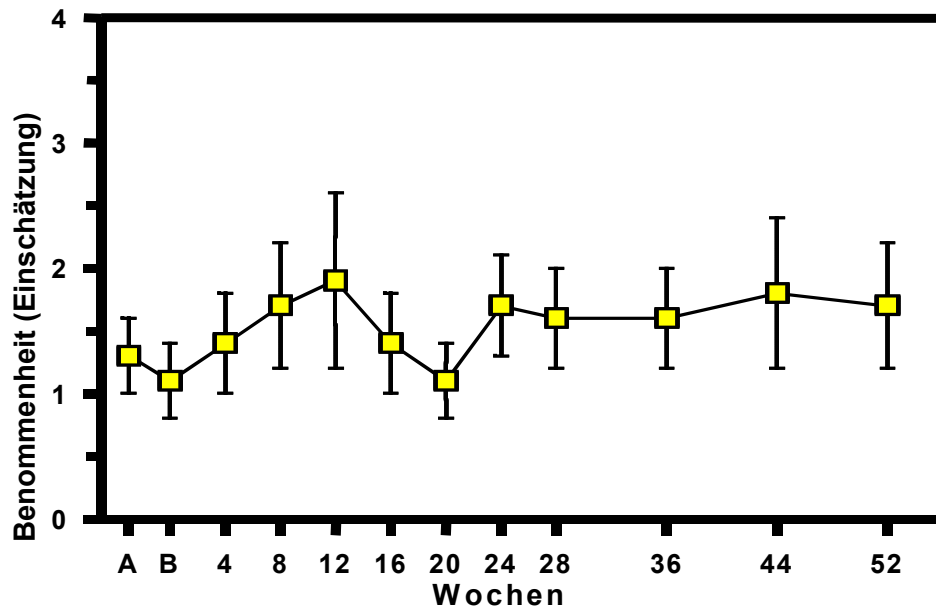


Abbildung 3.28 Selbsteinschätzung der Benommenheit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

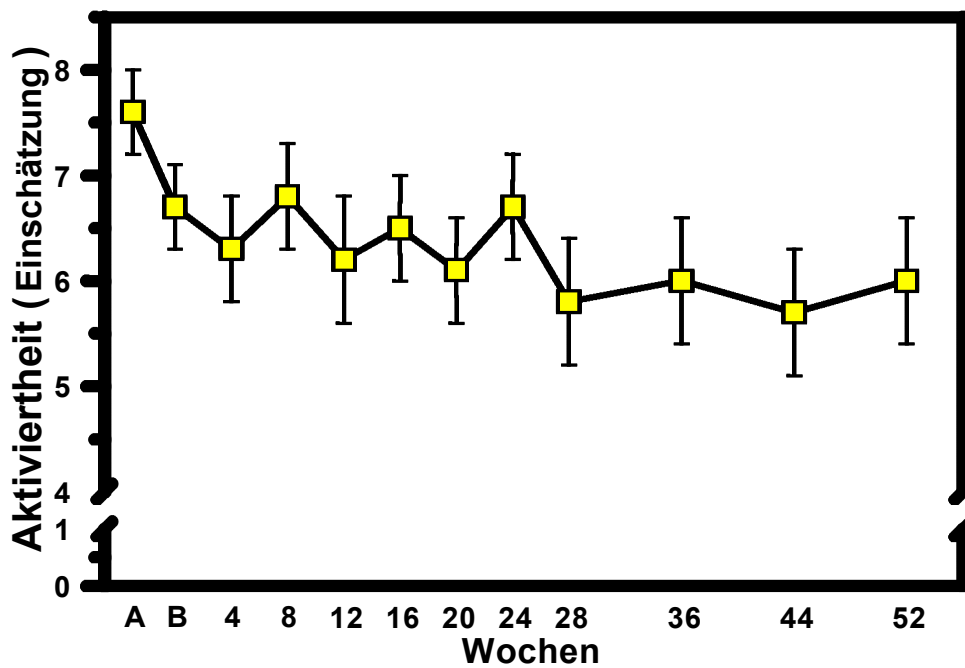


Abbildung 3.29 Selbsteinschätzung der Aktiviertheit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

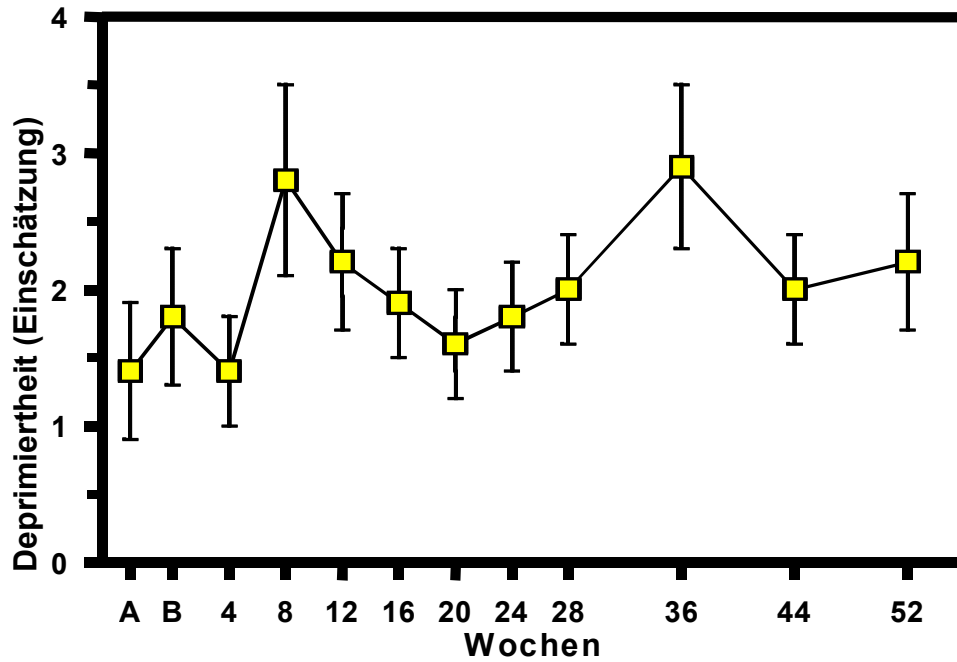


Abbildung 3.30 Selbsteinschätzung der Depressiertheit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU/NETA

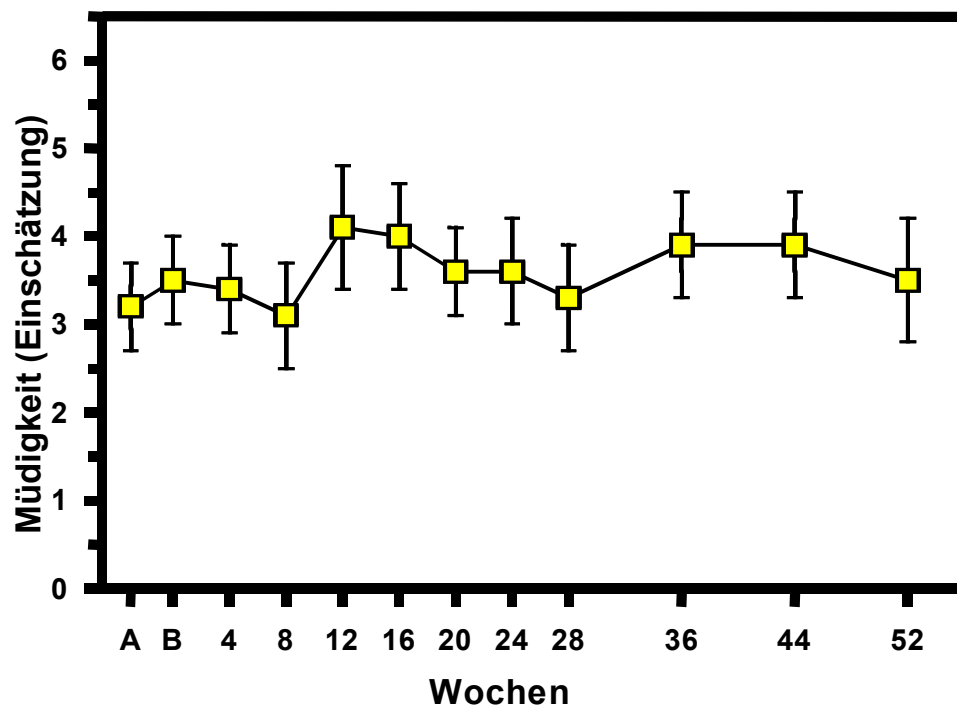


Abbildung 3.31 Selbsteinschätzung der Müdigkeit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

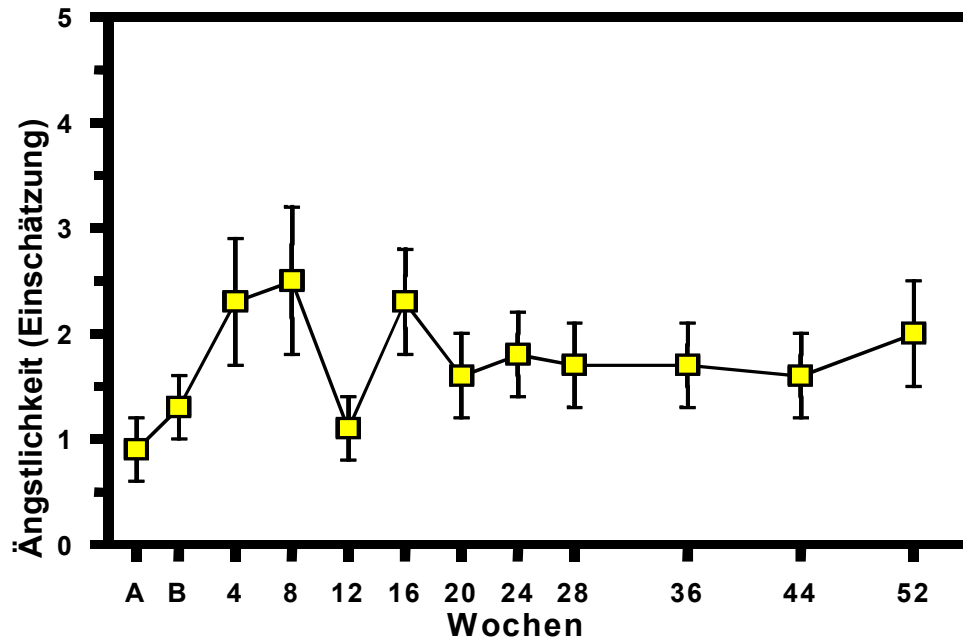


Abbildung 3.32 Selbsteinschätzung der Ängstlichkeit im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NET

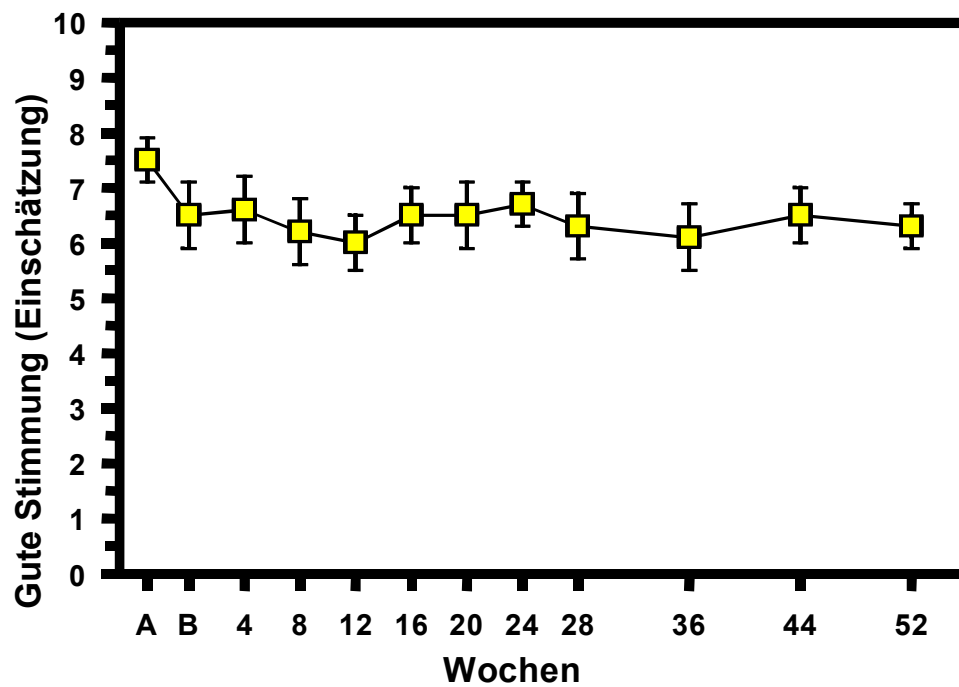


Abbildung 3.33 Selbsteinschätzung der guten Stimmung im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

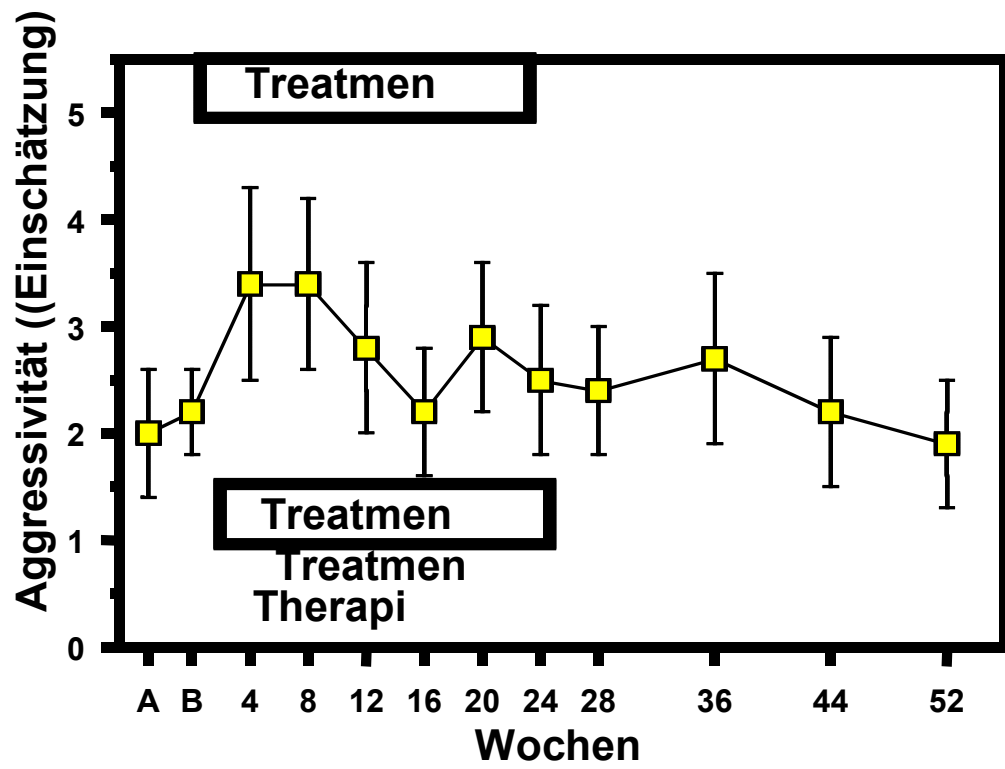


Abbildung 3.34 Selbsteinschätzung der Aggressivität im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU-NETA

3.6 Körperliche Untersuchung und Nebenwirkung

3.6.1 Blutdruck und Puls

Weder in der Medikationsphase noch in der Erholungsphase zeigten sich wesentliche Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdruckes, der Blutdruckamplitude und der Pulsfrequenz (siehe Tabelle 3.14).

Tabelle 3.14 Blutdruck und Puls im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU/NETA

	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Puls (bpm)
Ausgangswert	115,7 ± 2,3	73,6 ± 1,9	67,2 ± 3,0
Woche 4	115,0 ± 3,2	72,9 ± 2,6	69,7 ± 2,8
Woche 8	117,9 ± 2,5	75,7 ± 2,8	75,1 ± 3,7
Woche 12	120,0 ± 2,0	77,1 ± 1,9	70,0 ± 2,4
Woche 16	113,9 ± 2,5	76,4 ± 1,6	69,7 ± 3,4
Woche 20	114,3 ± 3,1	74,3 ± 2,4	69,6 ± 3,2
Woche 24	112,9 ± 2,4	76,4 ± 1,6	73,0 ± 2,7
Woche 28	117,1 ± 2,9	70,0 ± 1,7	70,1 ± 1,9
Woche 36	110,0 ± 3,2	72,1 ± 2,3	67,4 ± 2,1
Woche 44	111,4 ± 2,4	73,6 ± 1,3	68,6 ± 2,7
Woche 52	109,3 ± 3,1	72,1 ± 2,1	72,6 ± 2,5

3.6.2 Körpergewicht und Body-Maß-Index

Die Probanden zeigten einen signifikanten Anstieg des Körpergewichtes (Woche 12 bis 44: $p < 0,01$) und damit eine Erhöhung des Body Maß Index (Woche 12 bis 44: $p < 0,05$). Zu Beginn der Studie lag das durchschnittliche Körpergewicht bei $76,1 \pm 1,9$ kg. Es stieg im Laufe der Studie auf den höchsten Wert von $82,0 \pm 1,8$ kg in Studienwoche 20 und sank anschließend wieder kontinuierlich. Die Abschlussuntersuchung in Woche 52 ergab ein Körpergewicht von $78,0 \pm 2,3$ kg (siehe Abbildung 3.35). Dies ist gegenüber dem Ausgangswert kein signifikant erhöhter Wert.

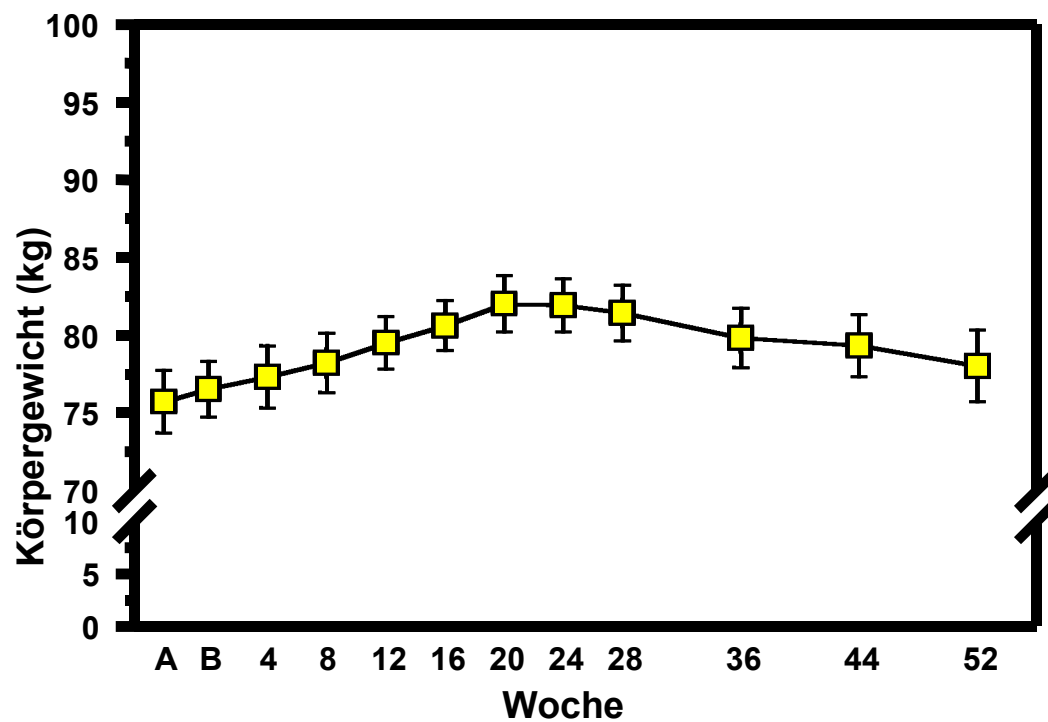


Abbildung 3.335 Körpergewicht im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU/NETA

Der Body Maß Index lag zu Beginn bei $22,8 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$. Sein höchster Wert lag mit $24,6 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ ebenfalls in Studienwoche 20. Die letzte Untersuchung zeigte einen BMI von $23,4 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$ (siehe Abbildung 3.36).

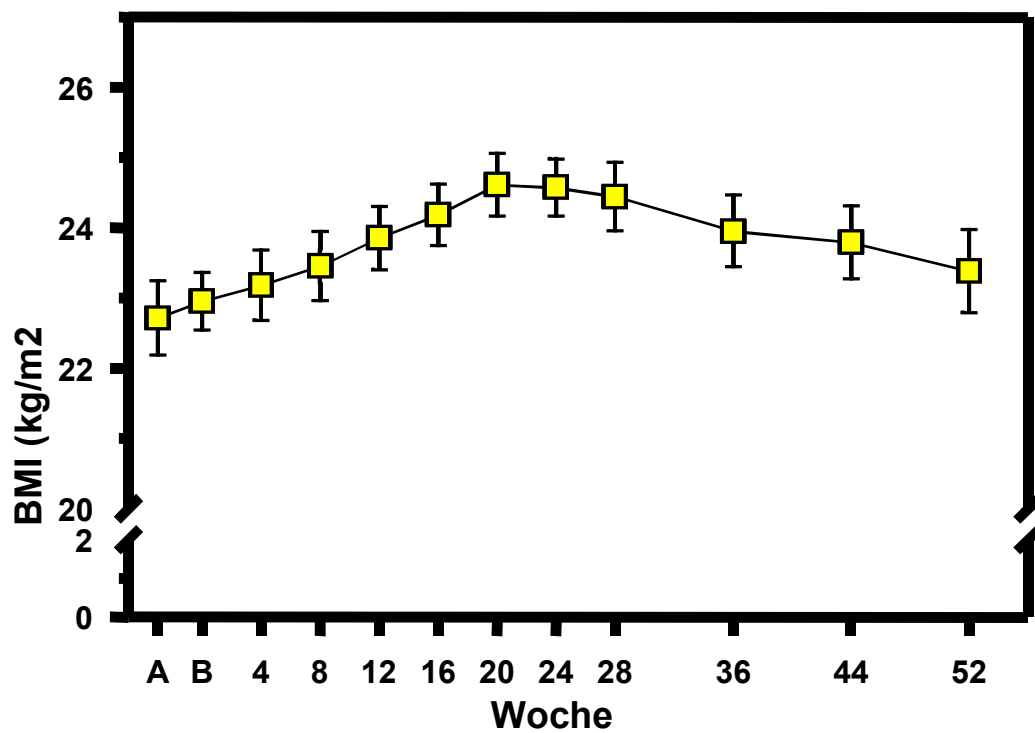


Abbildung 3.36 Body-Maß-Index im Studienverlauf bei 14 Probanden unter TU/NETA

3.6.3 Nebenwirkungen

Im Großen und Ganzen wurde die Medikation von den Probanden recht gut vertragen. Einige Probanden klagten gelegentlich über Nebenwirkungen der Medikation, die im Folgenden noch genauer erläutert werden.

Keiner der 14 Probanden klagte über lokale Nebenwirkungen durch die Injektion, wie z.B. Schmerzen, Juckreiz oder Entzündung an der Injektionsstelle. Systemische Nebenwirkungen gab es vor allem in Form von Nachtschweiß, der in fünf von 14 Fällen auftrat. Ein vermehrtes Schwitzen und Schweißausbrüche auch tagsüber wurde von einem Probanden angegeben. Drei Probanden bemerkten einen Mamillenschmerz oder eine Verhärtung der Brustwarzen. Ein Studienteilnehmer beklagte sich über ein erstmalig aufgetretenes Zittern der Hände über einen Zeitraum von zwei Wochen. Ein weiterer Proband gab Erektionsprobleme an, die bei ihm in den Wochen 16 bis 20 der Studie auftraten. Akne trat in Gruppe C bei keinem der Probanden auf. Alle aufgeführten Symptome wurden aber als nicht als so gravierend empfunden, dass sie zu einem Studienabbruch führten und schwächten sich entweder im Laufe der Studie ab oder verschwanden ganz. Keiner der Probanden erlitt bleibende körperliche Schäden oder Veränderungen.

Tabelle 3.15 Erkrankungen und klinische Symptome während des Studienverlaufs

Aggressivität	0/14 Probanden
Akne	0/14 Probanden
Entzündung	0/14 Probanden
Erkältung	8/14 Probanden
Mamillenschmerz/Induration	3/14 Probanden
Nachtschweiß	5/14 Probanden
Vermehrtes Schwitzen/Schweißausbrüche	1/14 Probanden
Schmerzen an der Injektionsstelle	0/14 Probanden
Zittern der Hände	1/14 Probanden
Allergie im Gesicht	1/14 Probanden
Erektionsprobleme	1/14 Probanden
Unfall	1/14 Probanden

4 Diskussion

4.1 Vergleich der verschiedenen zur männlichen Kontrazeption anwendbaren Androgene

Die Tatsache, dass eine exogene Testosteronzufuhr beim Mann eine Suppression der Spermatogenese hervorrufen kann, ist schon sehr lange bekannt (Heller et al. 1950). Testosteron ist eine sehr erfolgversprechende Substanz zur hormonellen Kontrazeption beim Mann. Verschiedene Möglichkeiten stehen zur Verfügung, um dem menschlichen Organismus das Sexualhormon zuzuführen. Es kann täglich oral als Tablette eingenommen werden, als Pflaster oder Gel über die Haut aufgenommen werden, intramuskulär injiziert werden oder als subkutanes Testosteron-Implantat seine Wirkung in Depotform entfalten. Einer Umfrage unter 450 Männern in verschiedenen Kulturkreisen (Martin et al. 2000) zufolge würde die Mehrheit (44 – 83 %) eine hormonelle Form der männlichen Kontrazeption begrüßen. Deutliche Unterschiede zeigten sich aber in dem Ausmaß der Bereitwilligkeit unterschiedliche Applikationsformen anzuwenden. So würden im Durchschnitt 57,3 % der Männer eine orale Verhütungsmethode anwenden, eine injizierbare Form würden dagegen nur noch 39,9 % benutzen. Allgemein waren Implantate noch unbeliebter, allein in Shanghai würden die Männer sie gegenüber einer Injektion bevorzugen.

4.1.1 oral

Am stärksten favorisiert wird von den potentiellen Anwendern eine orale Verabreichungsform der Medikation, die „Pille für den Mann“.

In den meisten Fällen werden oral zugeführte Testosteronester nach ihrer Resorption schon in der Leber inaktiviert, so dass das Testosteron gar nicht zu den Zielorganen gelangt. Andere Testosteronester, die an Position 17 alkyliert sind, werden zwar von der Leber nicht inaktiviert, wirken allerdings in dieser Form hepatotoxisch (Bagatell et al. 1996). Mit dem Testosteronester Testosteron-Undecanoat kann der First-Pass-Effekt der Leber umgangen werden. Diese Substanz gelangt aufgrund ihrer Lipophilie durch eine lange aliphatische Seitenkette zunächst in die Lymphe und damit über den Ductus thoracicus in den

Blutkreislauf. Die Halbwertszeit des oralen Testosteron-Undecanoats liegt bei 1,6 Stunden, maximale Werte treten im Serum nach 2 - 6 Stunden nach Einnahme auf (Nieschlag et al. 2000). Der aktive Bestandteil ist das Testosteron, welches chemisch identisch ist mit dem endogen produzierten Testosteron. Seit über dreißig Jahren wird TU zur Substitutionstherapie bei hypogonadalen Männern in Kapselform eingesetzt. Zu Kontrazeptionszwecken scheint sich diese Substanz jedoch leider nicht zu eignen. In einer frühen Studie nahmen sieben gesunde Männer dreimal täglich jeweils 80 mg Testosteron-Undecanoat über einen Zeitraum von zwölf Wochen ein. Nur einer der Probanden erreichte eine Azoospermie, die anderen sechs Männer gelangten nicht einmal in den Bereich $<5 \times 10^6/\text{ml}$. Vermutlich sind die starken Schwankungen des Testosteronspiegels schuld an der mangelnden Wirksamkeit. Die Konzentration des Testosterons ist nur für einige Stunden hoch genug, um die Gonadotropine wirksam zu unterdrücken. Jeweils vor der nächsten Einnahme sinkt der Spiegel und reicht hierfür nicht mehr aus (Nieschlag et al. 1978). Auch eine Studie, die 160 mg Dosen von oralem Testosteron-Undecanoat in Kombination mit oralem Norethisteronazetat verwendete zeigte mit sieben Azoospermien von 13 Probanden recht unbefriedigende Ergebnisse, zudem beklagten sich alle Teilnehmer über eine Abschwächung der Libido und fühlten sich deprimiert (Guerin et al. 1988). Die Testosteronspiegel waren allerdings auch gegenüber den Ausgangswerten erniedrigt, eine höhere Dosierung würde die Wirksamkeit vermutlich verbessern und die Nebenwirkungen des erniedrigten Testosteronspiegels umgehen. Ebenfalls getestet wurde die Kombination von oralem Testosteron-Undecanoat mit oralem Cyproteronazetat. Hier ergab sich eine Azoospermie in einem und eine schwere Oligospermie in 5/8 Fällen. In dieser Studie wurden weder schwere körperliche Nebenwirkungen noch Veränderungen der Psyche oder des Sexualverhaltens festgestellt. Leider zeigt der Vergleich mit der Kombination des Cyproteronazetats mit injizierbarem Testosteron, wie es nachfolgend noch beschrieben wird, eindeutig die Unterlegenheit der oralen Anwendung (Meriggiola et al. 1997).

Damit zeigt sich, dass es bislang kein oral anzuwendendes Testosteron-Präparat gibt, das den Anforderungen der hormonellen Kontrazeption entsprechen würde.

Sollte ein wirksames und verträgliches, nicht-toxisches orales Androgen in Zukunft für diese Zwecke entdeckt werden, so wäre man dem Ziel, ein orales Verhütungsmittel für Männer anzubieten, welches diese selbst steuern können, sehr viel näher gekommen.

4.1.2 transdermal

Eine andere Möglichkeit, Androgene zu applizieren, ist die transdermale Zuführung der Hormone. Der Vorteil liegt auch hier darin, dass die Anwendung in den Händen der Männer selbst liegt. Die eine Variante ist ein schnell einziehendes Gel. Für hypogonadale Männer steht ein solches Präparat zur Substitutionstherapie zur Verfügung (Wang et al. 2000). Damit ist relativ schnell (nach 48 bis 72 Stunden (Swerdloff et al. 2000)) ein konstanter Testosteronspiegel zu erreichen. Studien, die ein Testosterongel mit Progesteronen kombinierten zeigten recht gute Ergebnisse; z.B. der Versuch mit 250 mg Dosen Testosteron perkutan und 20 mg Medroxyprogesteronazetat oral täglich über 6 bis 18 Monate, bei dem unter den acht Männern in sechs Fällen eine Azoospermie und bei zwei eine Oligospermie auftrat, oder der Versuch mit 250 mg Testosteron perkutan und 5 bzw. 10 mg Norethisteron oral täglich, bei dem alle zwölf Probanden eine Azoospermie erreichten, von denen allerdings zwei noch während der Therapie eine Erholung der Spermienzahlen zeigten (Guerin et al. 1988). Der Nachteil dieser Methode ist zum einen der relativ hohe Zeitaufwand durch die täglichen Einreibungen, zum anderen die Gefahr, dass der Partnerin durch Hautkontakt Androgene übertragen werden können, die zu Androgenisierungserscheinungen führen können. In einer Studie wurden die Partnerinnen von Männern, die sich täglich mit Percutacrine (100 mg Testosteron in alkoholischer Lösung) am Bauch oder Gesäß einrieben, auf ihren Plasma-Testosteronspiegel und Anzeichen von Hirsutismus untersucht. Von zwölf Frauen hatten elf erhöhte Testosteronspiegel, bei vier von ihnen trat Hirsutismus in Form eines Oberlippenbartes oder Behaarung an den Schenkelinnenseiten auf. Vermutlich lösen sich nicht absorbierte Testosteronkristalle auf der Hautoberfläche im Schweiß und können so bei intensivem Hautkontakt übertragen werden (Delanoe et al. 1984). Die

andere Variante der perkutanen Applikation ist das transdermale Pflaster. Auch dies findet schon in der Therapie hypogonadaler Männer seine Anwendung (Meikle 1998). Die Verwendung von testosteronfreisetzenden Pflastern in Kombination mit 150 bzw. 300 µg Desogestrel zeigte zwar mit Azoospermieraten von 60 bzw. 66 % durchschnittliche Ergebnisse, beklagt wurden aber in vielen Fällen deutliche Hautirritationen (Hair et al. 2001). Weniger erfolgversprechende Ergebnisse lieferte ein Versuch ein Testosteronpflaster mit 250 bzw. 500 µg oralem Levonorgestrel zu kombinieren. Innerhalb von 24 Wochen erreichten von elf Männern nur zwei eine Azoospermie und drei weitere zeigten eine schwere Oligospermie ($< 3 \cdot 10^6/\text{ml}$) (Büchter et al. 1999). Als Nachteil muss neben den Hautirritationen bei der Verwendung eines Testosteronpflasters auch ein mögliches Verrutschen oder Ablösen des Pflasters berücksichtigt werden, so dass diese Methode wohl kaum sehr großen Anklang bei potentiellen Anwendern finden wird.

4.1.3 Implantate

Subdermale Implantate können über lange Zeiträume eine relativ gleichmäßige Androgenabgabe gewährleisten. Als Therapeutikum bei Hypogonadismus werden Testosteron-Implantate in einigen Ländern (Großbritannien, Australien, Südafrika) schon jahrelang verwendet. Hierbei handelt es sich um Zylinder, die mit 200 mg reinen Testosteron gefüllt sind und mit Hilfe eines kleinen chirurgischen Eingriffes unter die Haut gesetzt werden. Mit mehreren dieser Implantate kann so eine Testosteronsubstitution über mehrere Monate gewährleistet werden (Handelsmann 1998). Als Verhütungsmittel eingesetzt weisen diese Implantate eine vergleichbare Effektivität wie wöchentliche Injektionen von Testosteron-Enanthats auf, bewirken dabei jedoch geringere androgenbedingte Nebeneffekte (Handelsmann et al. 1992, McLachlan et al. 2000). Zudem sind die Implantate vergleichsweise kostengünstig. Ein anderes Androgen, das 7α -Nortestosteron (MENT) eignet sich besonders für subdermale Implantate. Seine Potenz ist zehnmal höher als die des Testosterons, sodass geringere Dosierungen benötigt werden. Eine verzögerte Freisetzung des Androgens über ein Jahr müsste mit diesen Implantaten möglich sein. Zudem wird

MENT nicht wie das Testosteron in der Prostata zu DHT 5α -reduziert, so dass eventuell weniger Nebenwirkungen im Sinne einer benignen Prostatahypertrophie zu erwarten sind (Sundaram et al. 1993). Abhängig von der Dosis hat MENT eine sehr hohe Potenz, die Gonadotropinproduktion zu unterdrücken, zwei oder mehr Implantate mit einer jeweils täglich freiwerdenden Menge von 300 μg bewirkten die ausgeprägteste Suppression (Noé et al. 1999). Vorteilhaft ist auch, dass der Effekt nach Entnahme des Implantates aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften des 7α -Methyl-19-Nortestosterons recht schnell rückgängig ist. Die Auswirkungen auf die Spermatogenese wurde ebenfalls mit unterschiedlicher Anzahl (eins, zwei und vier) Implantate erprobt. Vier Implantate à 135 mg MENT ergaben eine Effektivität (9/11 Probanden erreichten eine Azoospermie oder eine Oligospermie $< 3 \times 10^6/\text{ml}$), die sich im Bereich der Ergebnisse von wöchentlichen TE-Injektionen bewegt (Von Eckardstein et al. 2001).

Leider sind Implantate nicht sehr beliebt. Viele Männer finden die Vorstellung eines Fremdkörpers unter der Haut abstoßend. Abschreckend wirkt zudem der kleine chirurgische Eingriff bei Einsetzung und Entnahme des Implantats und das geringe Risiko der selbständigen Extrusion. So kann es in 8,5% der Applikationen zu einer spontanen Ausstoßung der Implantate kommen, in 2,3 % zu gelegentlichen Blutungen und in 0,6 % zu Infektionen (Kelleher et al. 1999).

4.1.4 Intramuskulär

Neben den recht unbeliebten Implantaten scheint ein injizierbares Androgen zur Zeit die einzig sinnvolle Applikationsform zu sein. Nach der subjektiv bevorzugten Injektionsintervalldauer befragt, wurden dreimonatige Abstände von den Männern gewünscht (Martin et al. 2000). Testosteron selbst hat im Plasma allerdings nur eine Halbwertszeit von 10 – 20 Minuten (Rommerts 1990), damit eignet es sich in dieser Form nicht zur Anwendung. Längere Halbwertszeiten werden mit den Testosteronestern erreicht.

4.1.4.1 Testosteron-Enanthat

Das Testosteron-Enanthat erreichte in den ersten großangelegten Multicenterstudien der WHO Azoospermieraten von 65 %. Die Studie zeigte, dass azoosperme Männer mit sehr hoher Sicherheit verhüten, die Schwangerschaftsrate lag bei 0,8 % (WHO 1990). Eine spätere WHO-Studie bestätigte die Effektivität des Testosteron-Enanthats: 75 % der Probanden erreichten dauerhafte Azoospermie unter der Behandlung und wiesen Schwangerschaftsraten von 0,0 auf 100 Personenjahre auf, 23 % zeigten eine Oligospermie $\leq 3 \times 10^6/\text{ml}$, bei diesen Probanden traten 8,1 Schwangerschaftsraten auf 100 Personenjahre auf. Dennoch ist das Testosteron-Enanthat mit der Notwendigkeit von wöchentlichen Injektionen kein praktikables Mittel zur breitanwendbaren Verhütung. Die Notwendigkeit von wöchentlichen Injektionen wird durch die pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Testosteronesters bestimmt. Diese bewirken auch die unphysiologisch hohen Spitzen des Testosteronserumspiegels und der Metaboliten nach einer Injektion, ebenso wie die sehr niedrigen Serumspiegel kurz vor der nächsten Injektion. Hohe Testosteronspiegel bewirken unerwünschte Nebeneffekte wie Gewichtszunahme, verstärktes Auftreten von Akne, Suppression des HDL-Cholesterins (Bagatell 1994). Nach einer Testosteron-Enanthat-Injektion ergeben sich in den ersten 24 Stunden die maximalen Testosteronspitzen, seine Halbwertszeit liegt bei 4,5 Tagen (siehe Tabelle 4.1), die mittlere Verweildauer im Serum bei 8,5 Tagen (Behre 1990).

4.1.4.2 Testosteron-Buziklat

Erwünscht ist ein Testosteronpräparat mit günstigerer Pharmakokinetik, das geringere Schwankungen des Serumspiegels verursacht und noch weitere Injektionsintervalle zulässt. Sehr gute pharmakokinetische Eigenschaften zeigten sich bei der Substanz Testosteron-Buziklat (TB). Es kommt nicht zu hohen Spitzen der Freisetzung wie bei dem Enanthat, die Spiegel zeigen einen gleichmäßigeren Verlauf. Diesen Testosteronester kann man am ehesten von seinen pharmakokinetischen Eigenschaften mit dem Testosteron-Undecanoat vergleichen. Vergleicht man den Verlauf des Testosteronspiegels im Serum nach einer Injektion (siehe Abbildung 4.1), so ist die Kurve des Testosteron-Buziklats

noch flacher und länger im Normbereich als die des Testosteron-Undecanoats. Die Serumspiegel des Metaboliten Dihydrotestosteron dagegen steigen nach der Injektion des TB durchaus signifikant und gehen teilweise über die Normgrenzen hinaus. Die Halbwertszeit des TB liegt bei 29,5 Tagen (siehe Tabelle 4.1), die mittlere Verweildauer bei 65 Tagen (Behre et al. 1992). In einer Kontrazeptionsstudie zeigte sich nach einmaliger Injektion von 1200 mg des TB eine gute Suppression, die den Ergebnissen einer wöchentlichen TE-Injektion entspricht (Behre et al. 1995). Mit dieser Substanz könnten Injektionsintervalle von drei Monaten erreichbar sein. Die Entwicklung wurde jedoch aufgrund von Problemen bei der Herstellung des Esters nicht weiter verfolgt

4.1.4.3 Testosteron-Undecanoat

Eine etwa vergleichbare Halbwertszeit zum TB hat das Testosteron-Undecanoat (TU). Intramuskulär verabreicht mit Teesamenöl als Lösungsmittel liegt die Halbwertszeit bei $20,9 \pm 6,0$ Tagen (Zhang et al. 1998, Behre et al. 1999) (siehe Tabelle 4.1). Wird eine ölige Lösung mit Rizinusöl verwendet, so verlängert sich die Halbwertszeit auf immerhin $33,9 \pm 4,9$ Tage (siehe Tabelle 4.1). Der Vorteil dieses Lösungsmittels ist zudem das geringere Volumen, das zur Injektion notwendig ist, da die doppelte Menge TU gelöst werden kann. Geringeres Volumen bedeutet weniger Schmerzen bei der Injektion und sollte daher auch berücksichtigt werden. Die Verwendung dieses Testosteronesters lässt bei der Kontrazeption Injektionsintervalle von mindestens sechs bis acht Wochen zu. Bei der Anwendung des Testosteron-Undecanoats bei 13 hypogonadalen Männern, die in sechswöchigen Abständen vier intramuskuläre Injektionen von 1000 mg Testosteron-Undecanoat in 4 ml Rizinusöl erhielten, befanden sich die Testosteronspiegel nie unterhalb des Normbereichs. Sie lagen allerdings nach der dritten und der vierten Injektion leicht oberhalb der Normwerte. Da im Laufe der Therapie sowohl die Spitzen- als auch die Talwerte anstiegen, lässt sich vermuten, dass auch längere Intervalle bis hin zu zehn Wochen mit dieser Substanz möglich wären. Die Metaboliten Dihydrotestosteron und Östradiol zeigten einen ähnlichen zeitlichen Verlauf wie der Testosteronspiegel, befanden sich aber jederzeit innerhalb des Normbereichs (Nieschlag et al. 1999).

Eine erste Kontrazeptionsstudie mit dem Testosteron-Undecanoat gelöst in Teesamenöl wurde zur Dosisfindung mit jeweils 500 mg bzw. 1000 mg als wöchentliche Injektion mit chinesischen Männern durchgeführt, wobei beide Dosierungen eine gute Effektivität aufwiesen (Azoospermieraten bei 11/12 Probanden, beziehungsweise 12/12 Probanden) (Zhang et al. 1999). Eine größere Multicenter-Effektivitätsstudie mit 308 chinesischen Männern verwendete nach einer Startdosierung von 1000 mg TU in Teesamenöl monatliche Injektionen von 500 mg TU über einen Zeitraum von zwölf Monaten (Gu et al. 2003). Hierbei wurde eine Azoospermierate von 98 % erreicht, allerdings gab es neun „Non-Responder“ (Probanden, die weder eine Azoospermie noch eine schwere Oligospermie $< 3 \times 10^6/\text{ml}$ erreichten) und sechs Fälle eines „Sekundärversagens“, d.h. eine Wiederauftreten von Spermien noch unter der Therapie. In einem dieser Fälle kam es zu einer Schwangerschaft der Partnerin. Die durchschnittliche Dauer, bis die Azoospermie erreicht wurde, war ein Zeitraum von 108 Tagen, die Erholungszeit der Spermien nach Beendigung der Behandlung lag bei 87 Tagen. Unter der Therapie kam es zu signifikanten Gewichtszunahmen (4,8 kg). Die Parameter des Lipidhaushaltes blieben zwar innerhalb des Normbereiches, das HDL-Cholesterin nahm jedoch durchschnittlich um 14% ab, LDL-Cholesterin stieg um 26 % und Gesamtcholesterin um 14 %. Die Werte für Hämoglobin stiegen um 9 % und die für den Hämatokrit um 6 %, wobei sich auch diese im Normbereich befanden. Die am häufigsten beklagte Nebenwirkung waren Schmerzen an der Injektionsstelle, die bis zu zwei Tagen anhielten. In 21 Fällen trat Akne auf. In der Gesamtheit gaben die Probanden tendenziell eher eine Zunahme des sexuellen Interesses an, Veränderungen der Stimmung oder des Verhaltens schienen aber nicht aufgetreten zu sein (Gu et al 2003). Auch wenn diese Studie sehr interessant ist, da sie zum ersten Mal die kontrazeptive Effektivität des Testosteron-Undecanoats an einem größeren Probandengut erprobte, lassen sich die Ergebnisse aufgrund der bekannten Unterschiede zwischen asiatischen und kaukasischen Männern nicht 1:1 auf kaukasische Männer übertragen. Da kaukasische Männer bislang schlechter auf die hormonelle Kontrazeption ansprachen als asiatische Männer, sind besonders die Ergebnisse einer Studie mit Testosteron-Undecanoat gelöst in Rizinusöl mit 14 kaukasischen

Männern interessant (Kamischke et al. 2000). Die Probanden erhielten Injektionen von je 1000 mg in sechswöchigen Abständen über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Therapie zeigte mit 7 Probanden, die eine Azoospermie erreichten und 4 Probanden, die in den Bereich einer schweren Oligospermie ($<3 \times 10^6$ /ml) gelangten recht gute Ergebnisse. Der Serumspiegel des Testosterons und seiner Metabolite lag während der Studie zu keiner Zeit außerhalb des Normbereichs. Auch in dieser Studie kam es zu Gewichtszunahmen, zwei der Probanden beklagten sich über leichte Akne, ein Teilnehmer gab verstärktes Schwitzen als unerwünschte Nebenwirkung an. Eine Person litt sechs Wochen lang unter einer Induration an der Injektionsstelle. Veränderungen der Stimmung oder des Sexuallebens wurden nicht bemerkt. Im Gegensatz zu der Studie von Gu et al 2003 traten keine signifikanten Veränderungen der Hämatologie auf. In der klinischen Chemie sank allein der Wert für die alkalische Phosphatase signifikant. Auch in dieser Studie sank der Wert für das HDL-Cholesterin innerhalb des Normbereiches signifikant ab, erreicht aber nach Absetzen der Therapie wieder den Ausgangswert. LDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin zeigten dagegen keine Veränderungen.

Aufgrund dieser positiven Erfahrungen mit der Substanz Testosteron-Undecanoat als Lösung in Rizinusöl wurde es in der hier beschriebenen Studie verwendet. Um einen guten Vergleich mit der beschriebenen Vorläuferstudie (Kamischke et al. 2000) zu haben, wurde ein vergleichbares Schema eingehalten. Die Injektionsintervalle betragen auch hier sechs Wochen, injiziert wurden von dem Testosteronester jeweils 1000 mg, die Therapiephase erstreckte sich ebenfalls über einen Zeitraum von 24 Wochen mit anschließender Beobachtungsphase. Die positiven Erfahrungen mit dem Testosteron-Undecanoat aus der früheren Studie konnten bestätigt werden. Nebeneffekte traten dementsprechend auf. Die durchschnittliche Gewichtszunahme lag bei maximalen + 5,9 kg in Studienwoche 20. Die Erniedrigung des HDL-Cholesterins, die auch bei wöchentlichen TE-Injektionen auftritt (Merigiola et al 1995) und die auch in dieser Studie auftrat, könnte mit immer noch bestehenden Androgenspitzen nach den Injektionen zusammenhängen. Eine Therapie mit Testosteron-Implantaten (Handelsmann et

al. 1996) oder dem langwirksamen TB (Behre et al. 1995), die noch geringere Schwankungen des Testosteronspiegels bewirkt, lässt keine signifikante Verminderung des HDL-Cholesterins erkennen. Chronisch herabgesetzte HDL-Cholesterinwerte könnten ein erhöhtes Risiko für koronar-vaskuläre Erkrankungen bedeuten, wenn dieser Zusammenhang auch umstritten ist (von Eckardstein et al. 1997). Längere Intervalle zwischen den TU-Injektionen könnten jedoch eventuell die unerwünschte HDL-Absenkung vermeiden. Die Testosteronspiegel lagen während der Behandlungsphase immer innerhalb der physiologischen Grenzen. Der stufenweise Anstieg des Testosterons während der Behandlungsphase von der ersten Injektion an (siehe Abbildung 3.8) lässt die Vermutung zu, dass die Injektionsintervalle im Laufe der Behandlung ab Woche 18 auf acht oder zehn Wochen verlängert werden könnten. Ein Injektionsintervall von sechs Wochen, wie es in dieser Studie gewählt wurde, entspricht zudem noch nicht den Ansprüchen der Mehrheit der potentiellen Anwender, die längere Intervalle bevorzugen würden. Eine Verlängerung der Intervalle würde die Behandlung somit anwenderfreundlicher machen. Zudem könnten androgenbedingte Nebenwirkungen, wie leichte Akne, Gynäkomastie, Gewichtszunahme, eine Zunahme der Erythrozyten oder ein Absinken des HDL-Cholesterins weiter vermindert werden. Im Hinblick auf die Langzeitwirkung des Testosteron-Undecanoats sind die Erfahrungen einer Substitutionsstudie mit dem TU bei sieben hypogonadalen Männern über einen Zeitraum von 3,2 Jahren von besonderem Interesse. Diese Männer hatten zunächst sechswöchentliche i.m.-Injektionen erhalten, wobei eine Akkumulation des Testosterons beobachtet wurde (Nieschlag et al. 1999), sodass der Versuch mit längeren Intervallen gewagt wurde. Für die Langzeitbeobachtung wurde eine Intervalldauer von zwölf Wochen gewählt. Mit diesem Schema konnten normale Testosteronspiegel gewährleistet werden. Es kam zu einem leichten aber nicht signifikanten Anstieg des Hämoglobins, Hämatokrits und der Erythrozyten, das Ausmaß des Anstiegs ist aber vergleichsweise geringer als der für eine Therapie mit TE i.m. beobachteten und vergleichbar dem mit Testosteronpflaster beschriebenen. Wie erwartet kam es auch in dieser Studie initial zu einem nichtsignifikanten Abfall des HDL-Cholesterins (13,8 %) und einem Anstieg des LDL-Cholesterins (10,4

%). Nachdem diese Veränderungen anfänglich stattgefunden hatten, blieben die Werte jedoch mehr oder weniger stabil, zudem waren die Veränderungen geringer, als sie unter der Therapie von TE oder Testosteron-Implantaten beobachtet wurden. Prostatavolumen und PSA stiegen ebenfalls als Korrektoreffekt der Substitution des Hypogonadismus an, das PSA lag aber niemals oberhalb des Normbereiches und zeigte unter der Therapie mit den prolongierten Intervallen auch wieder einen Abfall. Statistisch signifikante Veränderungen der beiden Parameter traten innerhalb der 3,2 Jahre nicht auf. (Von Eckardstein et al. 2002).

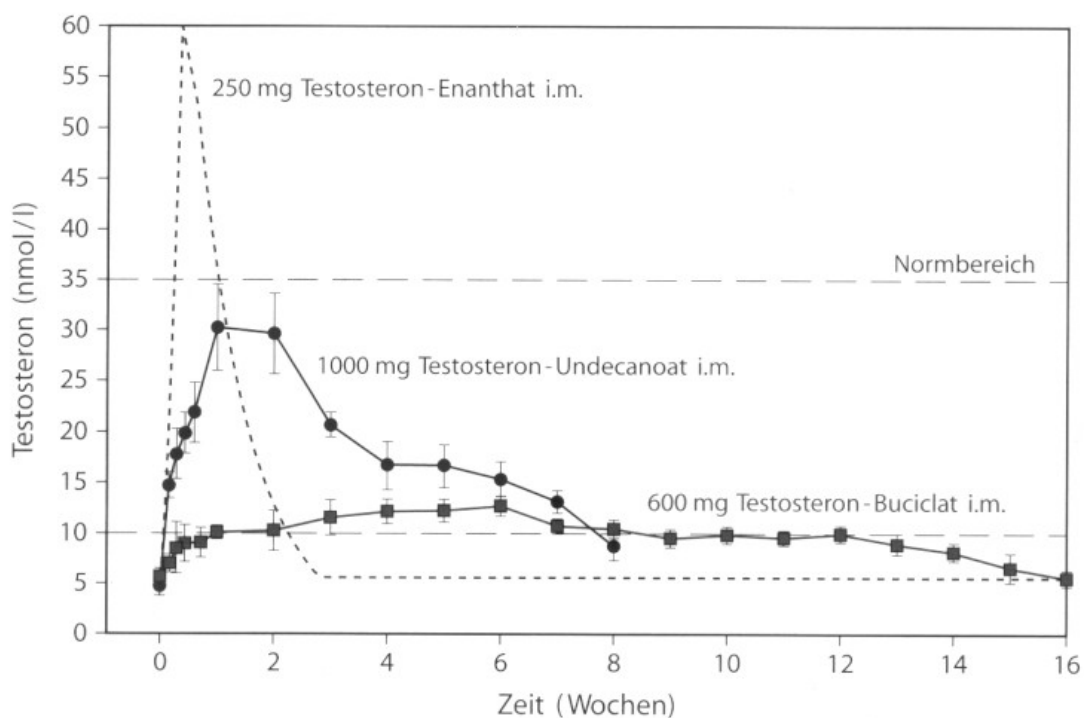


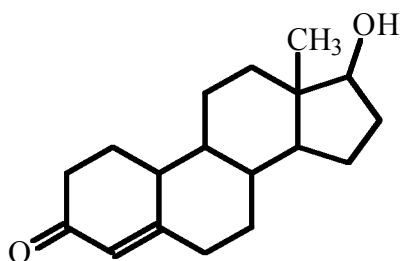
Abbildung 4.1 Pharmakinetik nach einmaliger i.m. Injektion von TE, TU, TB bei hypogonadalen Männern; gestrichelte Linie = Normbereich für Testosteron (Nieschlag et al. 2000)

Tabelle 4.1 T_{\max} und Halbwertszeit der Testosteronester im Vergleich (Behre et al. 1990, Behre et al. 1999)

Testosteronester	T_{\max}	Halbwertszeit/Tage
Testosteron-Enanthat	10 Stunden	8,5
Testosteron-Buziklat	25,8 Tage	29,5
Testosteron-Undecanoat (in Teesamenöl)	13,0 Tage	20,9
Testosteron-Undecanoat (in Rizinusöl)	11,4 Tage	33,9

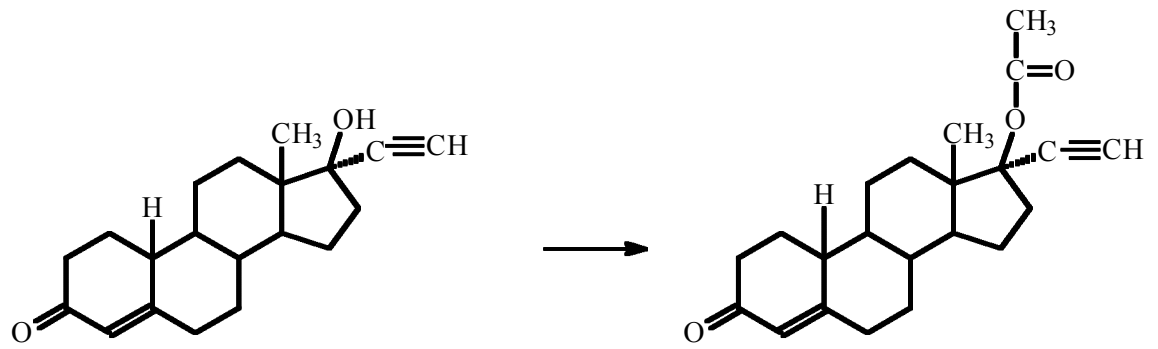
4.2 Möglichkeiten der Verbesserung der Azoospermieraten mit Gestagenen

Eine Reihe der Gestagene, die zur männlichen Kontrazeption angewandt werden, sind Derivate des 19-Nortestosterons (siehe Abbildung 4.2). Darunter fällt das Norethisteron (17 α -Äthynyl-19-nortestosteron) mit seinen Derivaten (u.a. Norethisteronazetat) (siehe Abbildung 4.3), das Dienogest (siehe Abbildung 4.4), das Levonorgestrel und das Levonorgestrelderivat Desogestrel (siehe Abbildung 4.5).



19-Nortestosteron

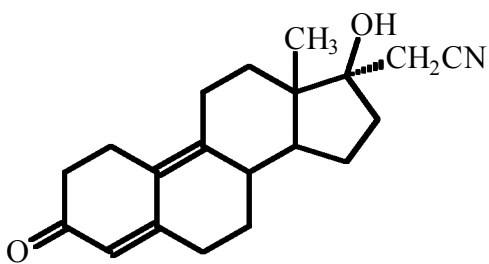
Abbildung 4.2 Strukturformel für 19-Nortestosteron



Norethisteron

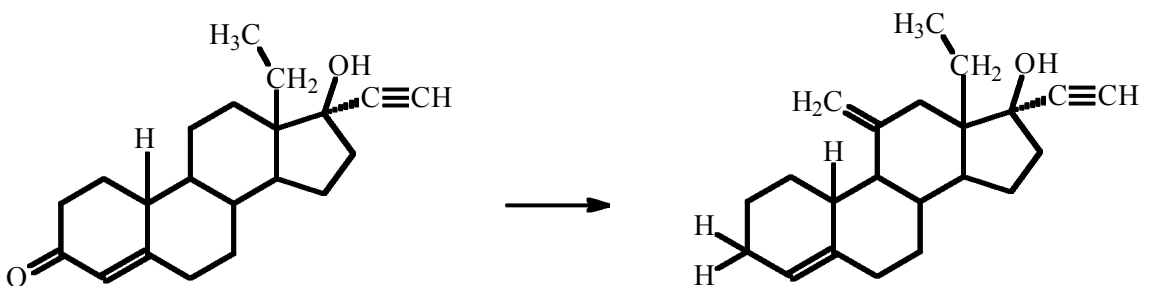
Norethisteronacetat

Abbildung 4.3 Strukturformel für Norethisteron und sein Derivat Norethisteronacetat



Dienogest

Abbildung 4.4 Strukturformel für Dienogest



Levonorgestrel

Desogestrel

Abbildung 4.5 Strukturformel für Levonorgestrel und sein Derivat Desogestrel

Dagegen leiten sich das Medroxyprogesteronacetat und das Cyproteronacetat von der Leitstruktur des Hydroxyprogesteronacetats ab (siehe Abbildung 4.6).

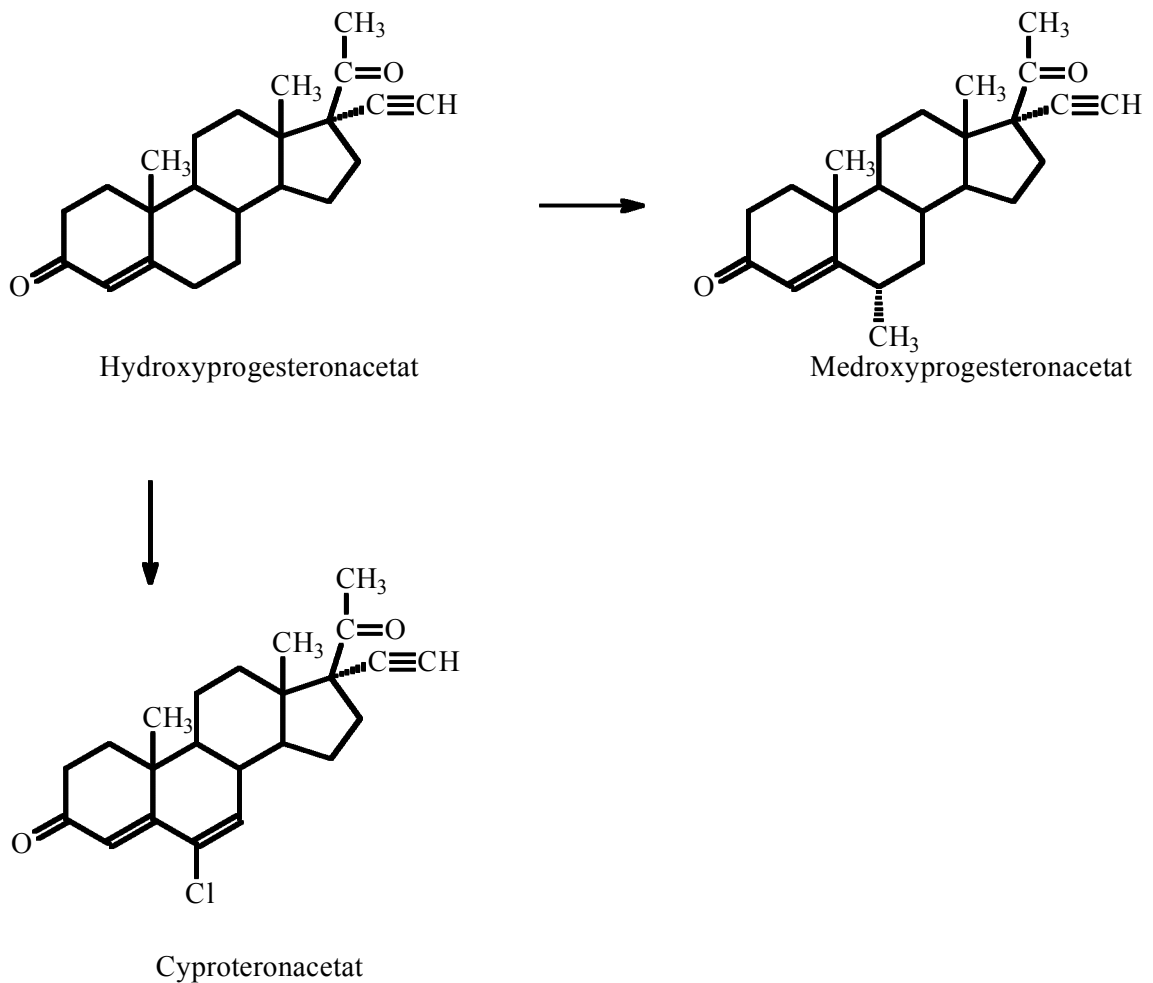


Abbildung 4.6 Strukturformel für Hydroxyprogesteronacetat und seine Derivate Medroxyprogesteronacetat und Cyproteronacetat

Diese synthetischen Gestagene zeigen unterschiedliche Wirkspektren. Dieser Umstand wird durch die große Ähnlichkeit in der Gensequenz und den Strukturdomänen der Progesteron-, Androgen-, Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren bedingt. Bis auf das Dienogest zeigen alle 19-Nortestsoteronderivate unterschiedlich stark ausgeprägte androgene/anabole Eigenschaften. Dienogest hat als Ausnahme eher antiandrogene Eigenschaften. Die Derivate des Hydroxyprogesteron besitzen bis auf das Medoxyprogesteronacetat eine antiandrogene Partialwirkung.

Medroxyprogesteron scheint dagegen androgene Teileigenschaften zu besitzen (Neumann et al. 1998).

4.2.1 Cyproteronazetat

Das CPA zeigt hohe Potenz in seiner Progesteron- und Antiandrogenwirkung. Die antiandrogene Wirkung des CPA basiert auf der Fähigkeit der kompetitiven Hemmung der Bindung von Testosteron und DHT an den Androgenrezeptoren (Callaway et al. 1982, Huang et al. 1985, Neumann 1978). Versuche an Affen ließen die Vermutung zu, dass die Kombination eines Androgens mit dem CPA eine effektive Spermien-suppression und gleichzeitig die Aufrechterhaltung der Androgen-abhängigen physiologischen Funktionen gewährleisten könnte (Lohiya et al. 1983). In einer Studie an Menschen wurde die Effektivität der Kombinationstherapie TE i.m. (100 mg/Woche) + CPA in den Dosierungen 100 mg oder 50 mg täglich per os über 16 Wochen der Effektivität von TE allein im direkten Vergleich gegenübergestellt. Alle Probanden der Kombinationsgruppen (n = 10) erreichten eine Azoospermie, während unter alleiniger TE-Therapie drei von fünf Teilnehmern eine Azoospermie aufwiesen. Dementsprechend verhielten sich die Gonadotropinspiegel unter der Therapie. Die Zugabe von CPA zu TE bewirkte in allen Fällen eine rasche Suppression der Gonadotropine unterhalb der Nachweisgrenze, während dies in der reinen TE-Gruppe nur bei den Probanden der Fall war, die eine Azoospermie erreichten. Ob die hohe Effektivität allein durch die synergistische Aktivität von CPA und Testosteron auf der Hypothalamus-Hypophysenebene bewirkt wurde oder auch durch einen antiandrogenen Effekt des CPA auf gonadaler Ebene mitverursacht wurde, konnte nicht demonstriert werden (Merrigiola et al. 1996). Eine Nachfolgestudie untersuchte nach dem gleichen Schema die Effektivität und die Nebenwirkungen der Kombination mit geringeren Dosierungen des CPA (25 mg, bzw. 12,5 mg täglich). Auch hier zeigte sich eine hohe Effektivität: In der 12,5 mg-Gruppe lag die Azoospermierate bei 3/5. Eine Azoospermie wurde in allen Fällen der 25 mg-Gruppe erreicht, wobei ein Proband eine leichte Erholung der Spermienzahlen auf $0,1 \times 10^6/\text{ml}$ aufwies. Eine Studie, in der 24 Probanden 20 mg CPA täglich per os und Injektionen von 1000 mg TU i.m. alle sechs Wochen erhielten, erzielte in der

zwölften Woche der Anwendung bei allen Teilnehmern unter der Behandlung eine Oligospermie $\square 1 \times 10^6/\text{ml}$ (Costantino et al 2001). Besonders interessant im Hinblick auf die Entwicklung eines rein oral anwendbaren Kontrazeptivums ist eine Studie, welche die Kombination TU oral und CPA oral auf ihre Effektivität hin untersuchte. 12,5 mg CPA und 80 mg TU wurden von acht gesunden Männern zweimal täglich über einen Zeitraum von 16 Wochen eingenommen. Nur einer der Probanden erreichte eine kontinuierliche Azoospermie, einer erreichte eine Oligospermie $\square 0,1 \times 10^6/\text{ml}$, vier weitere eine Oligospermie $\square 3 \times 10^6/\text{ml}$, die übrigen beiden Probanden wiesen zwar auch eine deutliche Spermien-suppression auf, lagen aber $> 3 \times 10^6/\text{ml}$ (Meriggiola et al. 1997). Diese Ergebnisse entsprechen somit nicht den Anforderungen an die Effektivität eines Kontrazeptivums (Übersicht der Effektivität der Studien mit CPA siehe Tabelle 4.2).

CPA scheint keine Veränderungen im Lipidhaushalt zu bewirken. In den beiden CPA-Gruppen der Studie von Meriggiola et al. 1996 wurde eine leichte Abnahme des Körpergewichtes unabhängig von der Dosierung beobachtet. Anders als in der reinen TE-Gruppe kam es unter der CPA-Gabe zu einem dosisabhängigen Abfall des Hämatokrits, des Hämoglobins und der Erythrozyten. Dieser Effekt wurde auf die antiandrogene Wirkweise des CPA zurückgeführt. Auch unter niedrigen Dosierungen des CPA kommt es zu Veränderungen des Blutbildes. Hämoglobin und Hämatokrit zeigten einen signifikanten Abfall unter der CPA-25mg-Therapie (4,1, bzw. 5,5 %) und einen nichtsignifikanten Abfall mit 12,5 mg CPA (2,6, bzw. 3,8 %) (Meriggiola et al 1998). Die negative Auswirkung des CPA auf das Hämoglobin und den Hämatokrit wurden in weiteren Studien ebenfalls beobachtet (Meriggiola et al 1997). Wenn auch eine Beeinträchtigung der Probanden durch die Veränderungen des Blutbildes nicht gegeben war, so kann eine Massenanwendung eines Präparates, welches derart supprimierend auf die Erythropoese wirkt, nicht empfohlen werden, zumal nicht in allen Fällen der potentiellen Anwender ein ausreichend guter Ernährungs- und Gesundheitszustand gewährleistet sein wird, um derartige Veränderungen zu tolerieren. Anders als das CPA scheint das Norethisteronazetat keine Suppression der Erythropoese zu bewirken. In dieser Studie zeigten sich unter der Therapie mit TU und NETA keine signifikanten Veränderungen der Erythrozyten, des

Hämoglobins oder des Hämatokrits. Auch in einer anderen Studie, die das NETA verwendete, wurden keine signifikanten Veränderungen des Blutbildes beobachtet (Guerin et al. 1988).

Tabelle 4.2 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit CPA und einer Androgenkomponente

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square $3 \times 10^6/\text{ml}$ in %
Meriggiola et al. (1996)	5	TE, 100mg/Woche i.m. über 16 Wochen	CPA, 0mg/Tag oral über 16 Wochen	60	80
Meriggiola et al. (1996)	5	TE, 100mg/Woche i.m. über 16 Wochen	CPA, 50mg/Tag oral über 16 Wochen	100	100
Meriggiola et al. (1996)	5	TE, 100mg/Woche i.m. über 16 Wochen	CPA, 100mg/Tag oral über 16 Wochen	100	100
Meriggiola et al. (1998)	5	TE, 100mg/Woche i.m. über 16 Wochen	CPA, 25mg/Tag oral über 16 Wochen	100	100
Meriggiola et al. (1998)	5	TE, 100mg/Woche i.m. über 16 Wochen	CPA, 12,5mg/Tag oral über 16 Wochen	60	100
Costantino et al. (2001)	24	TU, 1000mg/6 Wochen i.m. über zwölf Wochen	CPA, 20mg/Tag oral über 12 Wochen	?	100
Meriggiola et al. (1997)	8	TU, 2x80mg/Tag oral über 16 Wochen	CPA, 2x12,5mg/Tag oral über 16 Wochen	13	75

4.2.2 Medroxyprogesteronazetat

MPA kann oral oder als Depot intramuskulär injiziert werden. Mehr Erfahrung wurde mit der Depotform (DMPA) gesammelt. Ein additiver Effekt durch MPA auf die Spermien-suppression scheint multifaktoriell bedingt zu sein. Da DMPA einen Abfall der SHBG-Konzentrationen bewirkt und Gonadotropinspiegel inhibiert, könnte eine direkte hepatische Wirkung neben einer Wirkung auf hypophysärer Ebene vorliegen. Es ist unklar, ob die Effekte über Progesteronrezeptoren oder auch über Kreuzreaktionen an Androgenrezeptoren zustande kommen (Handelsmann et al 1996). Eventuell treten auch direkte testikuläre Effekte auf (Hedman et al. 1988). Einige frühere Studien wandten eine Kombinationstherapie mit einem Androgen und dem MPA in Depotform an und erzielten dabei zwar eine gute Spermien-suppression, bewiesen aber ohne eine

Kontrollgruppe mit einer reinen Androgentherapie noch nicht die Überlegenheit der Kombinationen (Schearer et al. 1978, Wu et al. 1989, Knuth et al. 1989). Einen direkten Vergleich lieferte eine Studie, die je vier Testosteronimplantate à 200 mg mit und ohne eine zusätzliche i.m. Injektion von 300 mg DMPA an jeweils zehn Probanden erprobte. Während vier der zehn Probanden ohne DMPA-Injektion eine Azoospermie erreichten, aber sechs nur eine mäßige Spermien-suppression, so kamen unter der Kombinationstherapie neun der zehn Probanden in den Bereich der Azoospermie, jeder der zehn aber in den Bereich \square 3×10^6 /ml (Handelsmann et al. 1996). In einer weiteren Studie wurde die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Auswirkungen einer Therapie mit wöchentlichen Injektionen von 200 mg TE mit oder ohne eine zusätzliche DMPA-Injektion auf die Anzahl der testikulären Keimzellen beobachtet. Zwar konnte eine Beschleunigung der FSH- und LH-Suppression mit einer schnelleren Auswirkung auf die Spermatogenese unter der zusätzlichen DMPA-Therapie beobachtet werden, aber auf lange Sicht gab es keine Unterschiede der Therapieeffekte in der Keimzellzahl oder der Spermienanzahl (McLachlan et al. 2002) (Übersicht über die Effektivität der Studien mit DMPA siehe Tabelle 4.3). Einige Studien unternahmen auch einen Versuch mit der oralen Verabreichung von MPA. So wurde in zwei Studien die Kombination von 20 mg MPA täglich per os zusammen mit einer perkutanen Androgenapplikation erprobt (Soufir et al. 1983, Guerin et al. 1988) (siehe Tabelle 4.4). Eine orale Applikation von MPA scheint ähnliche Ergebnisse wie die Depotform zu liefern, ein direkter Vergleich ist jedoch so nicht möglich.

Als unerwünschte Eigenschaft scheint MPA einen ungünstigen Einfluss auf den Lipidhaushalt zu haben. Es scheint das HDL-Cholesterin zu senken und das Verhältnis von HDL-Cholesterin zu LDL-Cholesterin zu verschlechtern (Wallace et al. 1989). Ein solcher unerwünschte Effekt wurde auch in dieser Studie unter der Therapie mit TU und NETA beobachtet. Es ist jedoch nicht eindeutig, ob dies eher durch die Androgen-, die Gestagenkomponente oder durch beide Teile der Medikation bedingt ist. Einen HDL-Cholesterin-senkenden Effekt des NETA wird auch in Studien mit postmenopausalen Frauen beobachtet und wird auf die

androgene Aktivität des Nortestosteronderivates zurückgeführt (Couzinnet et al. 1996).

Aufgrund seiner Pharmakokinetik zeigt das DMPA nach einer Injektion zunächst hohe Konzentrationsspitzen, was nachteilig zu bewerten ist (Ortiz et al. 1977). Spitzenwerte nach einer DMPA-Injektion werden nach zwei Tagen beobachtet, anschließend wird es sehr langsam eliminiert (Hedman et al. 1988). Es kann auch zu einer Akkumulation von MPA im Fettgewebe kommen, was eventuell nach Beendigung einer längeren Therapie zu einem verzögerten Wiedereinsetzen der Spermatogenese führen könnte (Fraser et al. 1981). Die Gefahr einer Akkumulation im Fettgewebe scheint für das Norethisteron nicht zu bestehen. Pharmakokinetische Studien zeigten eine Vergleichbarkeit für das NETE in Bezug auf die Verteilung im Körper und die Metabolisierung für Männer und Frauen, was darauf hinweist, dass eine Speicherung des NET im Fettgewebe nicht von Bedeutung sein kann (Kamischke et al. 2000).

Aufgrund der mangelnden Effektivitätssteigerung durch die Kombination mit MPA und der unerwünschten Fettgewebsspeicherung ist dieses Gestagen als Komponente einer hormonellen männlichen Verhütungsmethode dem NETA unterlegen.

Tabelle 4.3 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit DMPA und einer Androgenkomponente

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Hedman et al. (1988)	9	TE, 200mg/4 Wochen i.m. über acht Wochen	DMPA, 250mg/4 Wochen i.m. über acht Wochen	0	100
Wu, et al. (1989)	10	TE, 250mg/4 Wochen i.m. über drei Monate	DMPA, 200mg/4Woche i.m. über drei Monate	60	100
WHO (1993)	45 (Indonesier)	TE, 200mg/Woche i.m. bis Woche 6, 200mg/3 Wochen bis Woche 24	DMPA, 250mg/6 Wochen i.m. über 24 Wochen	96	100
Knuth et al. (1989)	12	19-Nortestosteron, 200mg/Woche i.m. bis Woche 6, 200mg/3 Wochen bis Woche 15	DMPA, 250mg/3 Monate i.m. bis Woche 15	42	100
WHO (1993)	45 (Indonesier)	19-Nortestosteron, 200mg/Woche i.m. bis Woche 6, 200mg/3 Wochen bis Woche 24	DMPA, 250mg/6 Wochen i.m. über 24 Wochen	98	100
Handelsmann et al. (1996)	10	Testosteron-implantate 4x200mg i.m.	DMPA, 0 Injektionen à 300mg i.m.	40	40
Handelsmann et al. (1996)	10	Testosteron-implantate 4x200mg i.m.	DMPA, 1 Injektion à 300mg i.m.	90	100

Tabelle 4.4 Azoospermie- und Oligospermieraten in einer Studie mit oralem MPA und transdermalem Testosteron

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Soufir et al. (1983)	6	Testosteron, 100 oder 50 mg perkutan über ein Jahr	MPA, 2x10mg/Tag oral über ein Jahr	50	83

4.2.3 Levonorgestrel

Levonorgestrel (LNG) ist eines der potentesten Progesterone. Dieses Gestagen hat in der Empfängnisverhütung der Frauen weite Verbreitung gefunden. Es wird in oraler Form und als Implantat (Norplant) angewendet. In einer direkten Vergleichsstudie an jeweils 18 Probanden, die entweder wöchentliche i.m.-Injektionen TE (100 mg), oder TE kombiniert mit 500 µg LNG täglich per os über einen Zeitraum von sechs Monaten erhielten, zeigte sich unter der Kombinationstherapie eine höhere Azoospermierate (67 % gegenüber 33 %), eine höhere Oligospermierate (94 % gegenüber 61 %). Zudem wurde der Zustand der Azoospermie deutlich schneller erreicht. Die Nebenwirkungen der Therapie waren durch den LNG-Zusatz allerdings auch verstärkt. Die Probanden nahmen fast doppelt so viel an Gewicht zu (5,3 kg für TE/LNG gegenüber 2,3 kg für TE allein). Besonders ausgeprägt waren die Unterschiede in der Auswirkung auf den Lipidhaushalt. Die TE/LNG-Gruppe zeigte ein Absinken des HDL-Cholesterins um > 20 %, die TE allein-Gruppe dagegen um ca. 2 % (Bebb et al. 1996). Eine Nachfolgestudie verwendete nach dem gleichen Schema geringere Dosierungen des LNG (250 µg und 225 µg). Die Oligospermieraten (jeweils 89 %) entsprachen den Ergebnissen einer Kombinationstherapie mit 500 µg LNG, die Nebenwirkungen Gewichtszunahme und HDL-Cholesterin-Reduktion verringerten sich jedoch durch die Dosisreduktion deutlich (Anawalt et al. 1999) (Übersicht über die Studien mit LNG oral und injizierbaren Testosteronestern siehe Tabelle 4.5). Die Gegenüberstellung einer Therapie mit Testosteronpflastern und einer Addition von LNG-Implantaten zu den Testosteronpflastern (siehe Tabelle 4.7) ergab eine eher unbefriedigende Effektivität in beiden Fällen. Zwei Wochen nach dem Einsetzen eines Implantat-Systems, welches aus vier Kapseln besteht und 160 µg LNG pro Tag abgibt (Norplant II), stellt sich ein Steady-State des Serumspiegels ein und kann mindestens über sechs Monate aufrechterhalten werden. Der Steady-State-Serumspiegel entspricht dabei in etwa einer Verabreichung von 125 µg LNG täglich per os und entspricht auch den Ergebnissen, die bei Versuchen mit Frauen (Croxatto et al. 1988) beobachtet

wurden. Nach Entfernung der Implantate kommt es schnell zu einem LNG-Abfall, eine Akkumulation scheint unwahrscheinlich. Eine Überlegenheit der Kombinationstherapie war auch hier erkennbar, da durch die reine Testosteronmedikation im Vergleich nur eine Oligospermie bei 24 % erreicht wurde, bei der Kombination mit dem LNG-Implantaten jedoch in 60 % (Gonzalo et al. 2002). Überraschenderweise konnte der additive kontrazeptive Effekt eines LNG-Zusatzes in einer Studie mit TU versus TU + LNG (siehe Tabelle 4.5) nicht bestätigt werden. Jeweils 14 Probanden erhielten über einen Zeitraum von 24 Wochen in sechswöchigen Abständen i.m. Injektionen mit TU entweder allein oder mit zusätzlich täglich 250 µg LNG oral. Es zeigte sich lediglich ein geringer verstärkender Effekt auf die Gonadotropinsuppression nicht aber auf die Spermien-suppression. Vermutlich liegt die Ursache des nicht vorhandenen signifikanten Unterschiedes der Spermien-suppression dieser Studie in der stärkeren Suppression der Spermatogenese in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den anderen vergleichenden Studien. Eventuell ist auch die Wirkung des LNG bei den langwirksamen Testosteronestern oder Implantaten nicht ausreichend, sondern benötigt für eine effektive Kontrazeption die Testosteronspitzen, wie sie mit den kurzwirksamen Estern auftreten. Eine stärkere Auswirkung des LNG auf die Verminderung des HDL-Cholesterins zeigte sich auch hier (Kamischke et al. 2000). Interessant wäre noch die Frage ob die Kombination von TU mit Norplant II ebenfalls keine Unterschiede in der Effektivität gegenüber einer reinen TU-Medikation hätte. Für einen Vergleich ungeeignet sind die Ergebnisse einer Kombinationstherapie von monatlichen TU-Injektionen à 250 mg i.m. und einem zuvor eingesetzten Sino-Implantat, welches 150 mg LNG enthielt (Gao et al. 1999). Eine Azoospermie wurde in 38 %, eine Oligospermie $\square 3 \times 10^6/\text{ml}$ in nur 44% erreicht (siehe Tabelle 4.7). Nicht nur das Therapieschema mit kleineren LNG-Dosierungen und einer abweichenden TU-Präparation behindert einen Vergleich, sondern auch die Tatsache, dass die Probanden Chinesen waren, die bekanntermaßen anders als Kaukasier auf eine Steroidtherapie reagieren.

Da Levonorgestrel auch als Implantat appliziert werden kann, ist der Vergleich einer Therapie mit Norplant II zusammen mit wöchentlichen TE-Injektionen à

100 mg über 24 Wochen (Gonzalo et al. 2002) und der Verabreichung von 125 µg oralem LNG pro Tag und TE-Injektionen (Anawalt et al. 1999) von Interesse. Eine schwere Oligospermie $\square 10^6$ /ml wurde in 89 % mit der oralen Variante (n = 18) und in 100 % der Fälle in der Implantatgruppe (n = 14) erreicht, eine Azoospermie in 61 %, bzw. 93 %. Es kam zu einer Erniedrigung des HDL-Cholesterins um 12,3 % bei den Probanden mit Implantaten und 13 % unter oraler LNG-Therapie.

Der Vergleich von einer Kombinationstherapie mit Testosteronpflastern mit entweder 125 µg LNG per os (n = 15) (siehe Tabelle 4.6) oder LNG-Implantaten (160 µg/Tag) (n = 20) (siehe Tabelle 4.7) ergab eine Azoospermie in 33 % unter der oralen Therapie und 35 % mit den Implantaten, eine schwere Oligospermie $\square 1 \times 10^6$ /ml in 42 bzw. 60 % der Fälle. Sowohl unter der oralen Medikation als auch durch die Implantate wurden SHBG-Spiegel im Serum erniedrigt, was zwar zu erniedrigten absoluten Testosteronspiegeln, nicht aber zu veränderten Konzentrationen des freien Testosterons führte (Gonzalo et al. 2002). In der Auswirkung auf das HDL-Cholesterin ließen sich nur geringe unterschiedliche Ergebnisse durch die verschiedenen Applikationen beobachten. Das Serum-HDL-Cholesterin sank unter der Behandlung mit Testosteronpflastern und Implantaten um 6,1 %, unter der Therapie mit oralem LNG um 4,8 %. (Gonzalo et al. 2002). Gerade in Bezug auf diese Nebenwirkung hätte man eigentlich eine Überlegenheit der Applikation per Implantat aufgrund gleichmäßigerer zu erreichender Spiegel erwartet.

Im Nebenwirkungsprofil ähneln sich die Androgen-Gestagen-Kombinationstherapien mit LNG und NET. Es kommt zu Gewichtszunahme, und den unerwünschten Veränderungen im Lipidhaushalt mit einer Suppression des HDL-Cholesterins. In einer Studie, die die Effekte verschiedener Gestagenkomponenten oraler Kontrazeptiva auf den Lipidhaushalt bei Frauen verglich, zeigte sich, dass sich das NET oral angewandt jedoch weniger ungünstig auf das HDL-Cholesterin auswirkt als das orale LNG (Godsland et al. 1990).

Da sich in Studien mit direkt vergleichbarem Studienprotokoll eine Verbesserung der Effektivität durch die Kombination TU/NETE (Kamischke et al. 2000) und

TU/NETA (diese Studie) nicht aber für TU/LNG (Kamischke et al 2000) gegenüber der reinen TU-Anwendung (Kamischke et al. 2000) erzielen ließ, scheint es nicht sinnvoll zu sein, das LNG als orale Gestagenkomponente zur männlichen Kontrazeption zu verwenden.

Tabelle 4.5 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem LNG und injizierbaren Testosteronestern

Studien-leiter	Anzahl der Probanden	Androgen-komponente	Gestagen-komponente	Azoo-spermie in %	Oligo-spermie \square 3×10^6 /ml in %
Føgh et al. (1980)	6	TE, 200mg/Monat i.m. über sechs Monate	LNG, 250 μ g/Tag oral über sechs Monate	20	20
Føgh et al. (1980)	6	TE, 200mg/Monat i.m. über sechs Monate	LNG, 500 μ g/Tag oral über sechs Monate	40	?
Bebb et al. (1996)	36	TE, 100mg/Woche über sechs Monate	LNG, 0 μ g/Tag oral über sechs Monate	33	61
Bebb et al. (1996)	36	TE, 100mg/Woche über sechs Monate	LNG, 500 μ g/Tag oral über sechs Monate	67	94
Anawalt et al. (1999)	18	TE, 100mg/Woche über sechs Monate	LNG, 250 μ g/Tag oral über sechs Monate	78	89
Anawalt et al. (1999)	18	TE, 100mg/Woche über sechs Monate	LNG, 125 μ g/Tag oral über sechs Monate	61	94
Kamischke et al. (2000)	14	TU, 1000mg/6 Wochen über 24 Wochen	LNG, 0 μ g/Tag oral über 24 Wochen	57	86
Kamischke et al. (2000)	14	TU, 1000mg/6 Wochen über 24 Wochen	LNG, 250 μ g/Tag oral über 24 Wochen	50	100

Tabelle 4.6 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem LNG und transdermaler Testosteronapplikation

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Büchter et al. (1999)	11	Testosteronpflaster, 5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	LNG, 250 μ g/Tag oral über zwölf Wochen, anschließend 500 μ g/Tag über weitere zwölf Wochen bei Nichterreichen einer Azoospermie	18	45
Gonzalo et al. (2002)	19	Testosteronpflaster, 2x5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	LNG, 0 μ g	24	24
Gonzalo et al. (2002)	15	Testosteronpflaster, 2x5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	LNG, 125 μ g/Tag oral über 24 Wochen	33	42

Tabelle 4.7 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit LNG-Implantaten und einer Testosteronkomponente

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Gao et al. (1999)	16	TU, 250mg/Monat i.m. ab Woche 3 über drei Monate	LNG, zwei Sino-Implantate à 75mg über 18 Wochen	38	44
Gonzalo et al. (2002)	19	Testosteronpflaster, 2x5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	LNG, 0 μ g	24	24
Gonzalo et al. (2002)	20	Testosteronpflaster, 2x5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	LNG-Implantat, subdermal ~160 μ g/Tag über 24 Wochen	35	60
Gonzalo et al. (2002)	14	TE, 100mg/Woche i.m. über 24 Wochen	LNG-Implantat, subdermal ~160 μ g/Tag über 24 Wochen	93	100

4.2.4 Desogestrel/Etonogestrel

Desogestrel ist ein sehr potentes Progestagen, welches häufig in der kontrazeptiven Therapie bei Frauen gebraucht wird. Als Prodrug wird es über einen First-pass-Mechanismus zu dem aktiven Metaboliten Etonogestrel (3-Keto-Desogestrel) konvertiert (Hasenack et al. 1986). Die Bioverfügbarkeit liegt bei 76 %. Nach oraler Einnahme wird eine maximale Konzentration der aktiven Substanz im Blut nach 1,5 Stunden erreicht. Ca. 1/3 des zirkulierenden 3-Keto-Desogestrel ist an das SHBG gebunden (Kuhl et al. 1996). Etonogestrel ist ein potentes, sehr selektives Progesteron, von dem man annimmt, dass es geringere androgene Eigenschaften als die 19-Nortestosteronderivate LNG und NET hat (Archer 1994). Es zeigt keine Tendenz dazu, im Körper zu akkumulieren (Vinnika et al. 1980). Die Kombination von TE i.m. mit DSG in Dosierungen zwischen 150 und 300 µg täglich per os erzielte eine gute Effektivität (eine Azoospermie in 100 % (n = 8) für TE 100mg/Woche + DSG 150 µg, in 7/8 Fällen für TE 100 mg/Woche + DSG 300 µg (Anawalt et al. 2000), Azoospermie in 4/7 Fällen für TE 100 mg/Woche + DSG 150 µg, in 100 % (n = 8) für TE 50 mg/Woche + DSG 300 µg und in 6/8 Fällen für TE 100 mg/Woche + DSG 300 µg (Wu et al. 1999) (siehe Tabelle 4.8). Dosisabhängig traten aber auch unter dieser Therapie signifikante Gewichtszunahmen und ein Absinken des HDL-Cholesterins auf. In einigen Fällen trat eine behandlungswürdige Akne auf. Ähnliche Nebenwirkungen treten auch unter einer Kombinationstherapie mit NETA auf.

In der Absicht, ein selbstapplizierbares Kontrazeptivum zu entwickeln, wurde auch ein Versuch mit dem Desogestrel in oraler Form und einer transdermalen Testosteronapplikation gewagt. Wie auch in anderen Studien, die ein Testosteronpflaster mit einem Progesteron kombinierten, zeigte sich eine unbefriedigende Effektivität. Eine Azoospermie wurde nur in 57 % und weniger erreicht (Hair et al. 2001) (siehe Tabelle 4.9). In einer Dosisfindungsstudie wurde die Kombination von Testosteron-Implantaten mit 75, 150 und 300 µg DSG per os über einen kurzen Zeitraum von acht Wochen erprobt (siehe Tabelle 4.10). In dieser Studie zeigten sich die beste Spermiensuppression in der 300 µg-Gruppe. Es kam nicht zu dosisabhängigen Veränderungen des HDL-Cholesterins. Zu

beobachten war jedoch eine Verminderung des Hämatokrits unter jeder der Dosierungen (Martin et al. 2000). Dieser unerwünschte Effekt könnte dem höheren antiandrogenen Potential des DSG zuzuschreiben sein und taucht im Gegensatz dazu unter einer Therapie mit NET nicht auf. Um zu untersuchen, ob die Anwendung von Testosteronimplantaten in Kombination mit oralem DSG in Dosierungen von 150 und 300 µg/Tag vergleichbare Ergebnisse bei Männern verschiedener ethnischer Herkunft erbringt, wurde ein vergleichbares Therapieschema in Zentren in Edinburgh und Shanghai (Kinniburgh et al. 2002) und auch zwei afrikanischen Zentren (Anderson et al. 2002) eingehalten (siehe Tabelle 4.10). Die Effektivität war in den unterschiedlichen Gruppen vergleichbar. Unterschiede zeigten sich in der Auswirkung auf den Lipidhaushalt. Während unter den Asiaten und Afrikanern keine signifikanten Veränderungen feststellen ließen, zeigte sich bei den Kaukasiern ein signifikanter Abfall von dem HDL-Cholesterin.

Neben der Möglichkeit einer oralen Verabreichung von Desogestrel gibt es auch noch das subdermale Implantat, welches Etonogestrel, den aktiven Metaboliten des Desogestrel enthält (Implanon). Als Kontrazeptivum für Frauen eingesetzt kann eines dieser Implantate Schutz über einen Zeitraum von drei Jahren gewährleisten (Croxatto et al. 1998). Von der Therapie mit einem Etonogestrel-Implantat erhoffte man sich die Möglichkeit einer Dosisreduktion gegenüber der oralen Verabreichung mit dadurch verringerten Nebenwirkungen bei gleicher Effektivität. Zudem sollte die Leber in geringerem Maße mit hohen Dosen der Substanz konfrontiert werden, was sich durch geringere Auswirkungen der Therapie auf die Lipoproteine und die SHBG-Konzentration bemerkbar macht. Die Kombination von einem oder zwei Etonogestrel-Implantaten à 68 mg Etonogestrel mit subdermalen Testosteronimplantaten ergab eine Azoospermierate von 9/14 in der Gruppe mit einem Implantat und 9/12 in der Gruppe mit zwei Implantaten. In beiden Gruppen erreichte jedoch jeweils ein Proband nicht eine Oligospermie $\square 3 \times 10^6/\text{ml}$ (siehe Tabelle 4.11). Zwei Implantate geben täglich etwa 100 µg Etonogestrel ab. Die dadurch erreichten Serumspiegel lagen mit 400 pg/ml in Studienwoche 8 immer noch unter den

Serumspiegeln von 500 – 800 pg, beziehungsweise 1200 pg wie sie unter einer Therapie mit 150 µg, bzw. 300 µg DSG täglich oral beobachtet wurden (Anderson et al. 2002). Die Kombination von Etonogestrel-Implantaten mit dem Testosterondecanoat, welches in vierwöchigen Abständen intramuskulär gespritzt wird, ergab in 100 % eine Oligospermie $\square 1 \times 10^6/\text{ml}$ und in 80 % eine Azoospermie (Anderson et al. 2002). Da diese Medikation an Chinesen durchgeführt wurde, und da mit dem Testosteronester TD keine Kontrazeptionsstudien mit DSG oder einem anderen Progesteron durchgeführt wurden, lassen sich die Ergebnisse und Nebenwirkungen der Studie nicht zu einem Vergleich heranziehen.

Betrachtet man die Studien in denen DSG in Kombination mit TE i.m. angewandt wurde (siehe Tabelle xx), so scheint eine Kombinationstherapie mit DSG oder NETA in der Effektivität durchaus vergleichbare Ergebnisse zu liefern. Für einen direkten Vergleich wäre sicherlich eine Studie in der die Anwendung von TU i.m. in Kombination mit DSG in einem vergleichbaren Studienprotokoll wie diese Studie durchgeführt wird interessant. Anders als das NET hat wirkt das DSG jedoch stärker antiandrogen. Während man sich dadurch eher einen günstigeren Einfluss auf den Lipidhaushalt verspricht, sollten die unerwünschten Nebenwirkungen, die gerade durch die antiandrogene Potenz auftreten können, nicht außer Acht gelassen werden. Neben dem erwähnten Effekt auf die hämatologischen Parameter könnten Auswirkungen auf den Knochenhaushalt eine Rolle spielen, die jedoch erst in Langzeituntersuchungen beobachtet werden könnten.

Tabelle 4.8 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem Desogestrel und injezierbare Testosteron-Enanthat

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Wu et al. (1999)	8	TE, 50mg/Woche i.m. ab Woche 3	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	100	100
Wu et al. (1999)	8	TE, 100mg/Woche i.m. ab Woche 3	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	57	100
Wu et al. (1999)	8	TE, 100mg/Woche i.m. ab Woche 3	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	75	88
Anawalt et al. (2000)	8	TE, 50mg/Woche i.m. über sechs Monate	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	57	?
Anawalt et al. (2000)	8	TE, 100mg/Woche i.m. über sechs Monate	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	100	100
Anawalt et al. (2000)	8	TE, 100mg/Woche i.m. über sechs Monate	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	88	100

Tabelle 4.9 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem Desogestrel und transdermalen Testosteronapplikation

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Hair et al. (2001)	4	Testosteronpflaster, 5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	DSG, 75 μ g/Tag oral über 24 Wochen	0	25
Hair et al. (2001)	6	Testosteronpflaster, 5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	50	50
Hair et al. (2001)	7	Testosteronpflaster, 5mg/Tag transdermal über 24 Wochen	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	57	71

Tabelle 4.10 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem Desogestrel und subkutanen Testosteronimplantaten

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Martin et al. (2000)	10	Testosteronimplantate, 300mg subkutan über acht Wochen	DSG, 75 μ g/Tag oral über acht Wochen	0	30
Martin et al. (2000)	10	Testosteronimplantate, 300mg subkutan über acht Wochen	DSG, 150 μ g/Tag oral über acht Wochen	0	10
Martin et al. (2000)	10	Testosteronimplantate, 300mg subkutan über acht Wochen	DSG, 300 μ g/Tag oral über acht Wochen	30	70
Kinniburgh et al. (2001)	8	Testosteronimplantate, 200mg subkutan über zwölf Wochen	DSG, 150 μ g/Tag oral über acht Wochen	75	100
Kinniburgh et al. (2002)	31	Testosteronimplantate, 400mg subkutan an Tag 1 und Woche 12	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	71	90
Kinniburgh et al. (2002)	28	Testosteronimplantate, 400mg subkutan an Tag 1 und Woche 12	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	100	100
Anderson et al. (2002) (Cape Town)	10	Testosteronimplantate, 400mg subkutan an Tag 1 und Woche 12	DSG, 150 μ g/Tag oral über 24 Wochen	80	90
Anderson et al. (2002) (Cape Town)	12	Testosteronimplantate, 400mg subkutan an Tag 1 und Woche 12	DSG, 300 μ g/Tag oral über 24 Wochen	67	67
Anderson et al. (2002) (Sagamu)	9	Testosteronimplantate, 200mg subkutan an Tag 1, später 400mg/12 Wochen	DSG, 150 μ g/Tag oral über 52 Wochen	100	100
Anderson et al. (2002) (Sagamu)	8	Testosteronimplantate, 200mg subkutan an Tag 1, später 400mg/12 Wochen	DSG, 150 μ g/Tag oral über 52 Wochen	100	100

Tabelle 4.11 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit Etonogestrel- und Testosteronimplantaten

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Anderson et al. (2002)	14	Testosteronimplantat, 2x200 mg subdermal an Tag 1 und Woche 24	Etonogestrelimplantat, 2x 68mg subdermal über 24 Wochen	64	93
Anderson et al. (2002)	14	Testosteronimplantat, 2x200 mg subdermal an Tag 1 und Woche 24	Etonogestrelimplantat, 2x 68mg subdermal über 24 Wochen	75	92
Anderson et al. (2002)	20 (Asiaten)	TD, i.m., 400mg/4Wochen über zwölf bis 18 Wochen	Etonogestrelimplantat, 2x 68mg, subdermal über zwölf bis 18 Wochen	80	100

4.2.5 Dienogest

Es gibt wenige Daten über die Wirkung von Dienogest (DNG) auf die männliche Reproduktionsfähigkeit. Dienogest hat eine hohe orale Bioverfügbarkeit (95 %), eine Halbwertszeit von 9,1 Stunden und akkumuliert kaum bei täglicher Einnahme. Es bindet nicht an Transportproteine wie das SHBG. Dienogest bindet mit 10 % der Affinität von Progesteron an Progesteronrezeptoren aber fast gar nicht an Östrogen-, Aldosteron- oder Glucokortikoidrezeptoren. Die antiandrogene Wirkung von Dienogest entspricht etwa 30 % der von CPA (Kuhl 1996). In einer Studie wurde die Auswirkung von verschiedenen Dosierungen (2, 5 oder 10 mg/Tag) von Dienogest auf die Gonadotropine und den Testosteronspiegel im Vergleich zu CPA (10 mg/Tag) getestet. Die Gonadotropinsuppression war unter der Therapie mit 10 mg Dienogest per os mindestens so gut wie unter der CPA-Behandlung (Meriggiola et al. 2002). Effektivitätsstudien im Hinblick auf die Spermien-suppression liegen noch nicht vor. Ob DNG auch eine direkte testikuläre Wirkung haben könnte, wie sie für das CPA vermutet wird, ist noch nicht bekannt. Eventuell könnte sich das DNG zu einer interessanten Alternative für anderen Gestagenen entwickeln.

4.2.6 Norethisteron

Norethisteron ist eine gut bekannte Substanz in der kontrazeptiven Therapie bei Frauen. Bislang wurden recht wenige Studien mit diesem Gestagen an Männern durchgeführt. Es kann oral als Norethisteronazetat (NETA) oder als Norethisteronenanthat (NETE) intramuskulär injiziert werden. Beide Substanzen setzen das aktive Norethisteron frei.

Eine Besonderheit des NET oder seiner Metaboliten ist, dass es auch einen direkten testikulären Effekt auf die Leydigzellen zu haben scheint. In Versuchen an Ratten wurden NET-gefüllte Implantate in das epididymale Fettgewebe jeweils eines Hodens eingesetzt. Während es auf der behandelten Seite zu einer starken Reduktion von Größe und Gewichts des Hodens und der Spermienproduktion kam, zeigte sich die kontralaterale Seite unbeeinflusst (Srivasta et al. 1980). Auch der Umstand, dass NET trotz unvollständiger LH-Suppression zu einer starken Testosteronsuppression führt (Kamischke et al. 2000), könnte durch einen direkten Effekt erklärt werden. Mit monatlichen i.m. Injektionen von NETE konnte bei Affen eine Azoospermie in allen Fällen innerhalb eines Zeitraumes von 60-150 Tagen erreicht werden (Shetty et al. 1997). In der Anwendung an Männern mit Prostatakarzinomen bewirkte Norethisteron eine starke Suppression der Gonadotropine (Szendroi et al. 1984). Die Verabreichung von 5 und 10 mg oral zu verabreichendem NETA in Kombination mit perkutan zu applizierendem Testosteron führte unter zwölf gesunden Männern in allen Fällen zu einer starken Gonadotropinsuppression, die der durch eine vergleichbare Therapie mit MPA erreichten überlegen war. Eine Azoospermie wurde in allen Fällen innerhalb von zwei Monaten erreicht, wobei es in einigen Fällen allerdings zu einer Erholung der Spermienanzahl noch unter der Therapie kam (Guerin et al. 1988) (siehe Tabelle 4.12). In injizierbarer Form wird Norethisteronenanthat als Zweimonatsspritze à 200 mg für Frauen verwendet, da es über einen langen Zeitraum eine effektive Gonadotropinsuppression bewirken kann (Fotherby et al. 1984). In einer Studie an sieben gesunden Männern wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften des Norethisteronenanthats und seine Auswirkung auf die Gonadotropine in einer einmaligen Anwendung von 200 mg

i.m. untersucht. Die maximalen Serumkonzentrationen des NETE lagen bei $9,7 \pm 2$ mg, die Zeit, bis maximale Werte erreicht wurden war 2-10 Tage nach der Injektion und die Halbwertszeit betrug im Schnitt $12,2 \pm 1,7$ Tagen. Die Suppression der Gonadotropine zeigte sich als sehr effektiv, wenn sie auch nicht ebenso lange anhielt, wie es bei Frauen (Joshi et al. 1989) beobachtet wurde. FSH wurde deutlich stärker supprimiert, als es unter einer Therapie mit dem oralen NETA (Guerin et al. 1988) der Fall war (Kamischke et al. 2000). Eine Therapie mit NETE und dem injizierbaren Testosteronester TU erreichte eine sehr effektive Gonadotropin- und Spermiensuppression (Kamischke et al. 2000) (siehe Tabelle 4.13) und deutet daraufhin, dass eine Kombinationstherapie mit diesem Gestagen dem MPA (Hedmann et al. 1988, Wu et al. 1989, Knuth et al. 1989), Desogestrel (Wu et al. 1999, Anawalt et al. 2000) und LNG (Føgh et al. 1980, Bebb et al. 1996, Anawalt et al. 1999, Kamischke et al. 2000) in der Effektivität überlegen zu sein scheint. Weder eine Dosiserhöhung der NETE-Injektionen auf 400 mg/sechs Wochen noch ein zeitlich versetzter Beginn von NETE- und TU-Therapie konnte die Effektivität der Kombination TU/NETE weiter steigern (Kamischke et al. 2001)(siehe Tabelle 4.13).

Das NETE zeigte keine supprimierende Nebenwirkung auf die roten Blutzellen, wie es das sehr effektive CPA tut (Meriggiola et al. 1996). An unerwünschten Nebenwirkungen trat in der Studie mit TU/NETE (Kamischke et al. 2000) in einigen Fällen verstärkter Nachtschweiß und eine signifikante Gewichtszunahme auf. Eine signifikante Gewichtszunahme wurde dagegen in der Kontrollgruppe mit dem TU allein nicht beobachtet. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch unter der Kombinationstherapie kam es zu einer signifikanten Verminderung des HDL-Cholesterins und einem Anstieg des LDL-Cholesterin/HDL-Cholesterin-Verhältnisses, wobei diese Auswirkungen in der Gruppe mit NETE stärker ausgeprägt waren. Eine HDL-Cholesterin senkende Wirkung wurde für das Norethisteron auch an Frauen beobachtet (Couzinet et al. 1996). Diesem unerwünschten möglicherweise das Artheroskleroserisiko erhöhenden Effekt steht die Beobachtung gegenüber, dass das NET keine stimulierende Wirkung auf die Expression des Thrombin-Rezeptors hat, wie es z.B. für das DSG und das MPA

an den Gefäßwänden von Ratten beobachtet wurde (Herkert et al. 1999). Dieser Rezeptor spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Thrombose und Artherosklerose. Ebenfalls mit dem Hintergrund, mögliche kardiovaskuläre Risiken der kontrazeptiven Therapie festzustellen, wurden in einer Studie die Gerinnungsfaktoren VIIc, VIIa, XIIc und XIIa, Prothrombinfragment F1 + 2, Antithrombin, Plasmin- α_2 -Antiplasmin-Komplex und Fibrinogen unter Testosteron-Undecanoat-, unter Norethisteron-Enanthat- und unter Levonorgestrel-Zufuhr an gesunden Männern beobachtet. Sowohl für die alleinige TU-Therapie als auch die alleinige NET-Therapie konnten dabei sowohl prothrombotische als auch antithrombotische Effekte festgestellt werden (Zitzmann et al. 2002). Auswirkungen einer kontrazeptiven Therapie beim Mann auf das hämostatische System sind vorhanden, ob auf lange Sicht eher positive oder negative Effekte einer TU/NET-Therapie zu verzeichnen wären, lässt sich noch nicht beurteilen.

Die Verteilung und Metabolisierung der Substanz NET scheint im männlichen und weiblichen Körpern vergleichbar zu sein. Diese Beobachtung deutet daraufhin, dass NET nicht in relevantem Maße im Fettgewebe gespeichert wird. Aufgrund der sehr guten Ergebnisse mit der Kombination von TU i.m. und NETE i.m., war die Frage interessant, ob auch die Kombination mit oralem NETA vergleichbar gute Ergebnisse liefern würde und die Nebenwirkungen vergleichbar gering seien. Ein additiver Effekt des Gestagens, wie er sich in der Anwendung mit einer perkutanen Androgenapplikation zeigte (Guerin et al. 1988), kann nicht selbstverständlich auch für die Kombinationstherapie mit TU i.m. vorausgesetzt werden. Beispielsweise konnte eine Kombination von oralem LNG keine verbesserten Ergebnisse gegenüber der reinen effektiven TU-Therapie erbringen (Kamischke et al. 2000), wogegen sich in Studien mit anderen Androgenkomponenten eine Überlegenheit durch die LNG-Addition gezeigt hatte (Bebb et al. 1996, Anawalt et al. 1999). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass mit dem NETA sowohl eine ebenso gute Suppression der Gonadotropine als auch eine vergleichbare Spermien-suppression (siehe Tabelle 4.12) erreicht werden kann wie mit dem NETE. Anders als unter der Therapie mit 200 mg NETE kam es

unter der NETA-Addition zu einer signifikanten Erhöhung des Leberenzym LDH und einer nicht-signifikanten GPT-Erhöhung. Vermutlich hat dieser Umstand jedoch keine klinische Relevanz. Ebenso zeigte sich auch nur unter der NETA-Therapie eine signifikante Zunahme der Thrombozyten zu einigen Zeitpunkten. Eine Therapie mit Sexualsteroiden wird als ein Faktor angesehen, der zu Hypertonie führen kann. In einer Studie, in der sechs Frauen für kurze Zeit täglich 15 mg Norethisteron einnahmen wurde ein leichter Anstieg des systolischen Blutdruckes beobachtet (Whitworth et al. 1992). Weder in der Studie mit TU/NETE noch in dieser Studie mit TU/NETA konnte jedoch eine Beeinflussung des Blutdruckes beobachtet werden.

Sowohl eine Kombination von TU i.m. mit NETE als auch mit dem NETA hat die unerwünschten Effekte Gewichtszunahme, Nachtschweiß in einigen Fällen, leichte Akne in einigen Fällen, gelegentlich Schmerzen oder Indurationen im Brustbereich und eine Erniedrigung des HDL-Cholesterins und Vergrößerung des LDL/HDL-Cholesterins. Auch in dem Nebenwirkungsprofil sind die Gestagene NETA und NETE somit durchaus vergleichbar, wenn auch das NETA dem NETE in dieser Hinsicht etwas unterlegen scheint.

Tabelle 4.12 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit oralem Norethisteronazetat und einer Androgenkomponente

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Guerin et al. (1988)	6	Testosteron, perkutan, 250 mg/Tag über ein Jahr	Norethisteronazetat, oral, 5 mg/Tag über ein Jahr	80	100
Guerin et al. (1988)	6	Testosteron, perkutan, 250 mg/Tag über ein Jahr	Norethisteronazetat, oral, 10mg/Tag über ein Jahr	60	60
Guerin et al. (1988)	13	TU, oral, 4x40mg täglich über sechs Monate	Norethisteronazetat, oral, 2x5mg/Tag über sechs Monate	54	92
diese Studie	14	TU, i.m. 1000mg/6Wochen über 24 Wochen	Norethisteronazetat, oral, 10mg/Tag über 24 Wochen	86	100

Tabelle 4.13 Azoospermie- und Oligospermieraten in Studien mit injizierbarem Norethisteronnanthrat und einer Androgenkomponente

Studienleiter	Anzahl der Probanden	Androgenkomponente	Gestagenkomponente	Azoospermie in %	Oligospermie \square 3×10^6 /ml in %
Kamischke et al. (2000)	14	TU, i.m., 1000mg/6Wochen über 24 Wochen	NET, i.m., 0mg/6 Wochen über 24 Wochen	50	100
Kamischke et al. (2000)	14	TU, i.m., 1000mg/6Wochen über 24 Wochen	NET, i.m., 200mg/6 Wochen über 24 Wochen	93	100
Kamischke et al. (2001)	14	TU, i.m., 1000mg/6Wochen ab Woche 2	NET, i.m., 200mg/6 Wochen über 24 Wochen	93	100
Kamischke et al. (2001)	14	TU, i.m., 1000mg/6Wochen über 24 Wochen	NET, i.m., 400mg/6 Wochen über 24 Wochen	92	100

Sicherlich ist die Kombination eines injizierbaren Testosteronesters wie dem TU mit einem täglich oral einzunehmendem Gestagen, wie es das NETA ist, keine praktikable Methode der Verhütung. Solange es nicht die Möglichkeit einer dem injizierbaren TU vergleichbar effektiven, selbst zu applizierenden Androgenkomponente gibt, ist eine kombinierte reine Injektionstherapie (TU + NETE) sicherlich anwenderfreundlicher, soweit die Injektionen simultan gegeben werden können und die Intervalle weit genug sind. Kommt es jedoch in der Zukunft zu der Entwicklung eines effektiven zu Kontrazeptionszwecken geeigneten oral anwendbaren Androgens, so stände mit dem Norethisteronazetat ein akzeptabler Kombinationspartner für die Methode der Wahl (die Pille für den Mann) zur Verfügung. Über mögliche Langzeitnebenwirkungen kann aufgrund der kurzen Studiendauer selbstverständlich noch keine Aussage getroffen werden.

5 Literaturverzeichnis

Alan Guttmacher Institute

Sharing responsibility: Women, society and abortion worldwide

New York (1999)

Anawalt, B.D., Bebb, R.A., Bremner, W.J., Matsumoto, A.M.

A lower dosage levonorgestrel and testosterone combination effectively suppresses spermatogenesis and circulating gonadotropin levels with fewer metabolic effects than higher dosage combinations

Journal of Andrology (1999), 20: 407-414

Anawalt, B.D., Herbst, K.L., Matsumoto, A.M., Mulders, T.M.T., Coelingh-Bennink, H.J.T., Bremner, W.J.

Desogestrel plus testosterone effectively suppresses spermatogenesis but also causes spermatogenesis but also causes modest weight gain and high-density lipoprotein suppression

Fertility and Sterility (2000), 74: 707-714

Anderson, R.A., Wallace, A.M., Wu, F.C.W.

Comparison between testosterone enanthate induced azoospermia and oligospermia in a male contraceptive study.III. Higher 5 α -reductase activity in oligozoospermic men administered supraphysiological doses of testosterone

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1996), 81: 902-908

Anderson, R.A., Wallace, E.M., Groome, N.P., Bellis, A.J., Wu, F.C.W.

Physiological relationships between inhibin B, follicle stimulating hormone secretion and spermatogenesis in normal men and response to gonadotropin suppression by exogenous testosterone

Human Reproduction (1997), 12: 746-751

Anderson, R.A., Van der Spuy, Z.M., Dada, O.A., Tregoning, S.K., Zinn, P.M., Adeniji, O.A., Fakoya, T.A., Smith, K.B., Baird, D.T.

Investigation of hormonal male contraception in african men: suppression of spermatogenesis by oral desogestrel with depot testosterone

Human Reproduction (2002), 17: 2869-2877

Anderson, R.A., Kinniburgh, D., Baird, D.T.

Suppression of spermatogenesis by etonogestrel implants with depot testosterone: potential for long acting male contraception

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87: 3640-3649

Anderson, R.A., Zhu, H., Cheng, L., Baird, D.T.

Investigation of a novel preparation of testosterone decanoate in men: pharmacokinetics and spermatogenic suppression with etonogestrel implants

Contraception (2002), 66: 357-364

Anderson, R.A., Kinniburgh, D., Baird, D.T.

Implants with depot testosterone: potential for long-acting male contraception

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87: 3640-3649

Anderson, R.A., Baird, D.T.

Male Contraception

Endocrine Reviews (2002), 23 (6): 735-762

April, K., Köster, R., Schreiner, W.

Wie effektiv schützen Kondome vor einer HIV-Übertragung?

Med Klinik (1993), 88: 304-311

Archer, D.F.

Clinical and metabolic features of desogestrel – a new oral contraceptive preparation

American Journal of Obstetrics and Gynecology (1994), 170: 1550-1555

Bagatell, C.J., Matsumoto, A.M., Christensen, R.B., Rivier, J.E., Bremner, W.J.
Comparison of a gonadotropin-releasing hormone antagonist plus testosterone (T)
versus T alone as a potential male contraceptive regimen

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1993), 77: 427-432

Bagatell, C.J., Heimann, J.R., Matsumoto, A.M., Rivier, J.E., Bremner, W.J.

Metabolic and behavioural effects of high-dose, exogenous testosterone in healthy
men.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1994), 79: 561-567

Bagatell, C.J., Bremner, W.J.

Androgens in men – uses and abuses

New English Journal of Medicine (1996), 334: 707-14

Bebb, R.A., Anawalt, B.D., Christensen, R.B., Paulsen, C.A., Bremner, W.J.,
Matsumoto, A.M.

Combined administration of levonorgestrel and testosterone induces more rapid
and effective suppression of spermatogenesis than testosterone alone: a promising
male contraceptive approach

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1996), 81: 757-762

Behre, H.M., Oberpennig, Frank, Nieschlag, E.

Comparative pharmacokinetics of androgen preparations: Application of
computer analysis and simulation

In: Nieschlag, E., Behre, H.M., eds.

”Testosterone - action, deficiency, substitution”

Springer (1990), 115-135

Behre, H.M., Nashan, D., Hubert, W., Nieschlag, E.

Depot Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Blunts the Androgen-Induced
Suppression of Spermatogenesis in a Clinical Trial of Male Contraception

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1992), 74: 84-90

Behre, H.M., Nieschlag, E.,
Testosterone buciclate (20 Aet-1) in hypogonadal men: Pharmacokinetics and
Pharmacodynamics of the New Long-acting Androgen Ester
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1992), 75: 1204-1210

Behre, H.M., Baus, S., Kliesch, S., Keck, C., Simoni, M., Nieschlag, E.
Potential of testosterone buciclate for male contraception: endocrine differences
between responders and non-responders
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1995); 80: 2394-2403

Behre, H.M., Abshagen, K., Oettel, M., Hübler, D., Nieschlag, E.
Intramuscular injection of testosterone undecanoate for the treatment of male
hypogonadism: phase I studies
European Journal of Endocrinology (1999), 140: 414-419

Behre, H.M., Kliesch, S., Lemcke, B., Von Eckardstein, S., Nieschlag, E.
Suppression of spermatogenesis to azoospermia by combined administration of
GnRH antagonist and 19-nortestosterone cannot be maintained by this non-
aromatizable androgen alone
Human Reproduction (2001), 16: 2570-2577

Bhasin, S., Berman, N., Swerdloff, S.
Follicle-stimulating hormone (FSH) escape during chronic gonadotropin-releasing
hormone (GnRH) agonist and testosterone treatment
Journal of Andrology (1994), 15: 386-391

Bongaarts, J., Westhoff, C.F.
Studies in Family Planning
Population Council's Journal (2000), 31 (3): 193-202

Büchter, D., Von Eckardstein, S., Von Eckardstein, A., Kamischke, A., Simoni, M., Behre, H.M., Nieschlag, E.

Clinical trial of transdermal testosterone and oral levonorgestrel for male contraception

Journal of Clinical Endocrinology and metabolism (1999), 84: 1244-1249

Callaway, T.W., Bruchowsky, N., Rennie, P.S., Comeau, T.

Mechanisms of action of androgens and antiandrogens: effects of antiandrogens on translocation of cytoplasmic androgen receptor and nuclear abundance of dihydrotestosterone

Prostate (1982), 3: 599-610

Chen, H., Chandrashekar, V., Zirkin, B.R.

Can spermatogenesis be maintained quantitatively in intact adult rats with exogenously administered dihydrotestosterone?

Journal of Andrology (1994), 15: 132-138

Clermont, Y.,

Kinetics of spermatogenesis in mammals, seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal

Physiol. Rev. 52, 198-236, (1972)

Costantino, A., Cerpolini, S., Bremner, W.J., Flamigni, C., Meriggiola, M.C.

Testosterone Undecanoate (TU) maintains sperm suppression induced by cyproterone acetate (CPA) plus TU

VIIth International Congress of Andrology, Montreal, Canada, published in: Journal of Andrology (2001) 22 (Suppl. 1): pp-004

Coutinho, E. M.

Gossypol: a contraceptive for men

Contraception (2002), 65, 259-263

Coutinho, E. M., Athayde, C., Atta, G., Gu, Z-P., Chen, Z-W., Sang, G-W., Emuveyan, E., Adekunle, A. O., Mati, J., Otubu, J., Reidenberg, M. M., Segal, S. J.

Gossypol blood levels and inhibition of spermatogenesis in men taking Gossypol as a contraceptive

Contraception (2002), 65 (4), 259-263

Couzinet, B., Young, J., Brailly, S., Chanson, P., Thomas, J.L., Schaison, G.

The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-nortestosterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1996), 81, 4218-4223

Croxatto, H.D., Diaz, S., Pavez, M., Cardenas, H., Larsson, M., Johansson, E.D.

Clearance of levonorgestrel from the circulation following removal of NORPLANT subdermal implants

Contraception (1988), 38: 509-523

Croxatto, H.B., Makarainen, L.

The pharmacodynamics and efficacy of implanon. An overview of the data

Contraception (1998), 58: 91S-97S

Davis, K.R., Weller, S.C.

The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV

Fam Plann Perspect (1999), 31(6):272-9

Deindl, F.

Die Refertilisationssituation in der Bundesrepublik Deutschland, der Republik Österreich und der Schweiz – eine Dreiländerumfrage

Inaugural-Dissertation (1990) Ruhr-Universität Bochum

Ref. in: Nieschlag, E., Behre, H.M., Engelmann, U., Schwarzer, U.

Männlicher Beitrag zur Kontrazeption

In: Nieschlag, E., Behre, H.M. (Hrsg), „Andrologie“

Springer Verlag, 2. Auflage, 2000, 442-461

Delanoe, D., Fougeryrollas, B., Meyer, L., Thonneau, P.

Androgenisation of female partners of men on medroxyprogesterone acetate/percutaneous testosterone contraception

Lancet (1984), 1 (8371): 276

Dexter McCormick, K., Library Planned Parenthood Federation of America

Unsafe abortion around the world

www3.plannedparenthood.org/library/abortion/unsafeab.html

Ewing, L.L., Cochran, R.C., Adams, R.J.

Testis function in rhesus monkeys treated with a contraceptive steroid formulation

Contraception (1983), 27: 347-362

Fahim, M.S., Fahim, Z.M.S., Harman, B.S., Thompson, I.M.D., Montie, J.M.D., Hall, D.G.M.D.

Ultrasound as a new method of male contraception

Fertility and Sterility (1977), 28 (8), 823-31

Fathalla, M.F.

The Global View of Reproductive Health

Australian and N.Z. Journal of Obstetrics and Gynaecology 1994, 34:3: 295

Flores, J.G., Vilchis, F., Garcia, G.A., Menjivar, M., Perez-Palacios, G.

A-ring reduction enhances the antigonadotropic potency of norethisterone.

Acta Endocrinologica (1986), 112, 278-283

Føgh, M., Corker, C.S., Hunter, W.M., McLean, H., Philip, J., Schou, G., Skakkebæk, N.E.

The effects of low doses of cyproterone acetate on some functions of the reproductive system in normal men

Acta Endocrinologica (1979), 91: 545-552

Føgh, M., Corker, C.S., McLean, H., Hunter, W.M., Petersen, B.I., Philip, J., Schou, G., Skakkebæk, N.

Clinical trial with levo-norgestrel and testosterone oenanthate for male fertility control

Acta Endocrinologica (1980), 95: 251-257

Fotherby, K., Yong-En, S., Howard, G., Elder, M.G., Muggeridge, J.

Return of ovulation and fertility in women using norethisterone oenanthate

Contraception (1984), 29: 447-455

Fraser, I.S., Weisberg, E.

A comprehensive review of injectable contraception with special emphasis on depot medroxyprogesterone acetate

Medical Journal of Australia (1981), 1: 3-19

Frick, J., Bartsch, G., Marberger, H.

Steroidal compounds (injectable and implants) affecting spermatogenesis in man

Journal of Reproduction and Fertility (Suppl.) (1976), 24: 35

Gao, E., Lin, Cuihong, Gui, Y., Li, L., He, C.

Inhibitive effects of sino-implant plus testosterone undecanoate (TU) on spermatogenesis in Chinese men

Reproduction and Contraception (1999), 10 (2): 98-105

Glazier, A.F., Anakwe, R., Everington, D., Martin, C.W., Van der Spuy, Z., Cheng, L., Ho, P.C., Anderson, R.A.

Would woman trust their partners to use a male pill ?

Human Reproduction (2000) 15:(3), 646-649

Godsland, I.F., Crook, D., Simpson, R., Proudler, T., Felton, C., Lees, B., Anyaoku, V., Devenport, M., Wynn, V.

The effects of different formulations of oral contraceptive agents on lipid and carbohydrate metabolism

New England Journal of Medicine (1990), 323 (20), 1375-1381

Gonzalo, I.T.G., Swerdloff, R.S., Nelson, A.L., Clevenger, B., Garcia, R., Berman, N., Wang, C.

Levonorgestrel implants (Norplant II) for male contraception with transdermal and injectable testosterone

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87: 3562-3572

Greenstein, B., Raue, F.

Endokrinologie (1996), Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, S.62

Gu, Y.-Q., Wang, X.-H., Xu, D., Peng, L., Cheng, L.-F., Huang, M.-K. Huang, Z.-J., Zhang, G.-Y.

A multiple contraceptive efficacy study of injectable testosterone in healthy Chinese men

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2003), 88: 562-568

Guerin, J.F., Rollet, J.

Inhibition of spermatogenesis in men using various combinations of oral progestagens and percutaneous or oral androgens

International Journal of Andrology (1988), 11: 187-199

Guha, S. K., Singh, G., Srivasta, A., Das, H. C., Bhardway, J. C., Mathur, V., Koul, V., Malhotra, R. L., Das, S. K.

Two-year clinical efficacy trial with dose variations of a vas deferens injectable contraceptive for the male

Contraception (1998), 58: 165-74

Hair, W.M., Kitteridge, K., O'Connor, D.B., Wu, F.C.W.

A novel male contraceptive pill-patch combination: oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of gonadotrophins and spermatogenesis in normal men

Journal of Endocrinology and Metabolism (2001), 86: 5201-5209

Handelsmann, D.J., Conway, A.J., Boylan, L.M.

Suppression of human spermatogenesis by testosterone implants

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1992), 175: 1326 - 1332

Handelsmann, D.J., Conway, A.J., Howe, C.J., Turner, L., Mackey, M.-A.

Establishing the minimum effective dose and additive effects of depot progestins in suppression of human spermatogenesis by a testosterone depot

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1996), 81: 4113-4121

Handelsmann, D.J.

Clinical pharmacology of testosterone pellets implants

In: Nieschlag, E., Behre, H.M. (eds.)

Testosterone – action, deficiency, substitution

2nd ed. Springer, Heidelberg (1998), pp 348-364

Handelsmann, D.J., Wishart, S., Conway, A.J.

Oestradiol enhances testosterone-induced suppression of human spermatogenesis
Human Reproduction (2000), 15: 672-679

Hasenack, H.G., Bosch, A.M., Kaar, K.

Serum levels of 3-keto-desogestrel after oral administration of desogestrel and 3-ketogestrel
Contraception (1986), 33: 591-596

Hayes, F.J., Decruz, S., Seminara, S.B., Boepple, P.A., Crowley, W.F.J.

Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone on on follicle-stimulating hormone secretion
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2001), 86:53-58

Hedman, M., Gottlieb, C., Svanborg, K., Bygdenab, M., De la Torre, B.

Endocrine, seminal and peripheral effects of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in men
International Journal of Andrology (1988), 11: 265-276

Heller, C.G., Nelson, W.O., Hill, I.C., Henderson, E., Maddock, W.O., Jungck, E.C.

The effect of testosterone administration upon the human testis
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1950), 10: 816

Huang, J.K., Bartsch, W., Voigt, K.D.

Interactions of anti-androgen (cyproterone acetate) with the androgen receptor system and its biological action in the rat prostate
Acta Endocrinology (Copenhagen) (1985), 109: 569-576

Hubert, W.

Psychotropic effects of testosterone

In: Nieschlag, E., Behre, H.M., (eds.)

Testosterone: Action, deficiency, substitution.

Springer Verlag Berlin, Heidelberg 1990 pp 51-71

Joshi, J.V., Hazari, K.T., Shah, R.S., Chadha, U.C., Chitlange, S., Gokral, J.S.,
Arolkar, S.G.

Serum progesterone and norethisterone levels following injection of
norethisterone enanthate in different sites and doses

Steroids (1989), 53: 751-761

Kamischke, A., Plöger, D., Vernhem, S., Von Eckardstein, S., Von Eckardstein, A.,
Nieschlag, E.

Intramuscular testosterone undecanoate with or without oral levonorgestrel: a
randomized placebo-controlled feasibility study for male contraception

Clinical Endocrinology (2000) 53, 43-52

Kamischke, A., Vernhem, S., Plöger, D., Von Eckardstein, S., Nieschlag, E.

Intramuscular Testosterone Undecanoate and Norethisterone Enanthate in a
clinical trial for male contraception

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2000), 86: 303-309

Kamischke, A., Diebäcker, J., Nieschlag, E.,

Potential of norethisterone enanthate for male contraception: pharmacokinetics and
suppression of pituitary and gonadal function

Clinical Endocrinology (2000) 53, 351-358

Kamischke, A., Heuermann, T., Krüger, K., Von Eckardstein, S., Schellschmidt, I., Rübiger, A., Nieschlag,

An effective hormonal male contraceptive using testosterone undecanoate with oral or injectable norethisterone preparations

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87(2):530-539

Kandeel, F.R., Swerdloff, R.S.

Role of temperature in regulation of spermatogenesis and the use of heating as a method for contraception

Fertility and Sterility (1988), 49:1-23

Kelleher, S., Turner, L., Howe, C., Conway, A.J., Handelsmann, D.J.

Extrusion of testosterone pellets: a randomized controlled clinical study

Clinical Endocrinology (1999), 51: 469-471

Kinniburgh, D., Anderson, R.A., Baird, D.T.

Suppression of Spermatogenesis with Desogestrel and Testosterone Pellets is not enhanced by Addition of finasteride

Journal of Andrology (2001), 22: 88-95

Kinniburgh, D., Zhu, H., Cheng, L., Kicman, A.T., Baird, D.T., Anderson, R.A.

Oral desogestrel with testosterone pellets induces consistent suppression of spermatogenesis to azoospermia in both Caucasian and Chinese men

Human Reproduction (2002), 17: 1490-1501

Knuth, U.A., Behre, H.M., Belkien, L., Bents, H., Nieschlag, E.

Clinical trial of 19-nortestosterone hexyloxyphenylpropionate (Anadur) for male fertility regulation

Fertility and Sterility (1985) 44 (6): 814-821

Knuth, U.A., Yeung, C.H, Nieschlag, E.

Combination of 19-nortestosterone –hexylphenylpropionate (Andur) and depot-medroxyprogesterone acetate (Clinovir) for male contraception

Fertility and Sterility (1989), 51: 1011-1018

Kuhl, H.

Comparative pharmacology of newer progestogens

Drugs (1996), 51: 188-215

Kuhnz, W., Heuner, A., Hümpel, M., Seifert, W., Michaelis, K.

In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal woman

Contraception (1997), 56: 379-385

Lemus ,A.E., Enriquez, J., Garcia, G.A., Grillasca, I., Perez-Palacios, G.

5 alpha reduction of norethisterone enhances its binding affinity for androgen receptors but diminishes its androgenic potency

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (1997), 60: 121-129

Lohiya, N.K., Sharma, O.P

Effects of cyproterone acetate with combination of testosterone enanthate on seminal characteristics, androgenicity and clinical chemistry in Langur monkey

Contraception (1983), 28: 575-586

Lue, Y., Sinha, H.A.P., Wang, C., Leung, A., Baravarian, S., Reutrakul, V., Sangsawan, R., Chaichana, S., Swerdloff, R.S.

Triptolide: a potential male contraceptive

Journal of Andrology (1998), 19: 479-486

Lue, Y., Amiya, P., Hikim, S., Wang, C., Michael, I.M., Leung, A., Swerdloff, R.S.

Testicular heat exposure enhances the suppression of spermatogenesis by testosterone in rats: the “two-hit” approach to male contraceptive development.

Endocrinology (2000), 141: 414-1424

Martin, C.W., Anderson, R.A., Cheng, L., Ho, P.C., Van der Spuy, Z., Smith, K.B., Glasier, A.F., Everington, D., Baird, D.T.

Potential impact of hormonal male contraception: crosscultural implications for development of novel preparations

Human Reproduction (2000), 15: 637-645

Martin, C.W., Riley, S.C., Everington, D., Groome, N.P., Riemersma, R.A., Baird, D.T., Anderson, R.A.

Dose-finding study of oral desogestrel with testosterone pellets for suppression of the pituitary-testicular axis in normal men

Human Reproduction (2000), 15: 1515-1524

McLachlan, R.I., McDonald, J., Rushford, D., Robertson, D.M., Garrett, C., Baker, H.W.G.

Efficacy and acceptability of testosterone implants, alone or in combination with a 5 α -reductase inhibitor, for male hormonal contraception

Contraception (2000), 62: 73 - 78

McLachlan, R.I., O'Donnell, L., Meacham, S.J., Stanton, P.G., De Kretser, D., Pratis, K., Robertson, D.M.

Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive

Journal of Andrology (2002) 23: 149-162

McLachlan, R.I., O'Donnell, L., Stanton, P.G., Balourdos, G., Frydenberg, M., De Kretser, D., Robertson, D.M.

Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87: 546-556

Meikle, A.W.

A permeation-enhanced non-scrotal testosterone transdermal system for the treatment of male hypogonadism

In: Nieschlag, E., Behre, H.M. (eds)

Testosterone – action, deficiency, substitution

2nd ed. Springer, Heidelberg (1998), pp 389 - 422

Merigiola, M.C., Marcovina, S., Paulsen, C.A., Bremner, W.J.

Testosterone enanthate at a dose of 200 mg/week decreases HDL cholesterol levels in healthy men

International Journal of Andrology (1995), 18: 237-242

Merrigiola, M.C., Bremner, W.J., Paulsen, C.A., Valdiserri, A., Incorvaia, L., Motta, R., Pavani, A., Capelli, M., Flamigni, C.

A combined regimen of cyproterone acetate and testosterone enanthate as a potentially highly effective male contraceptive

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1996), 81: 3018-3023

Merrigiola, M.C., Bremner, W.J., Constantino, A., Pavani, A., Capelli, M., Flamigni, C.

An oral regimen of cyproteron acetate and testosterone undecanoate for spermatogenic suppression in men

Fertility and Sterility (1997), 68: 844-850

Merrigiola, M.C., Bremner, W.J., Costantino, A., Di Cintio, G., Flamigni, C.
Low dose of cyproteron acetate and testosterone enanthate for contraception in men

Human Reproduction (1998), 13: 1225-1229

Mieusset, R., Bujan, L.

The potential of mild testicular heating as a safe and reversible contraceptive method for men.

International Journal of Andrology (1994), 17: 186-191

Mooradian, A.D., Morley, J.E., Korenman, S.G.

Biological actions of androgens

Endocrine Reviews (1987), 8: 1-28

Morse, H.C., Horike, N., Rowley, M.J., Heller, C.G.

Testosterone concentrations in testis of normal men: effects of testosterone propionate administration

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1973), 37: 882-886

Morse, H.C., Leach, D.R., Rowley, M.J., Heller, C.G.

Effect of cyproterone acetate on sperm concentration, seminal fluid volume, testicular cytology and levels of plasma and urinary ICSH, FSH and testosterone in normal men

Journal of Reproduction and Fertility (1973), 32: 365-378

Narula, A., Gu, Y.-Q., O'Donnel, L., Stanton, P.G., Robertson, D.M., McLachlan, R.I., Bremner, W.J.

Variability in sperm suppression during testosterone administration to adult monkeys is related to follicle stimulating hormone suppression and not to intratesticular androgens

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2002), 87: 3399-3406

Neumann, F.

The physiological action of progesterone and pharmacological effects of progestogens

Postgraduate Medical Journal (1978), 54: 11-24

Neumann, F., Düsterberg, B.

Entwicklung auf dem Gebiet der Gestagene

Reproduktionsmedizin (1998), 14: 257-264

Nieschlag, E., Hoogen, H., Bölk, M., Schuster, H., Wickings, E.J.

Clinical trial with testosterone undecanoate for male fertility control

Contraception (1978), 18: 607-704

Nieschlag, E., Behre, H.M., Weinbauer, G.F.

Hormonal male contraception: A real chance?

In: Nieschlag, E., Habenicht, U.F. (hrsg)

“Spermatogenesis – fertilization – contraception. Molecular, cellular and endocrine events in male reproduction“

Springer (1992), 477-501

Nieschlag, E., Behre, H.M.

Hormonal male contraception: suppression of spermatogenesis with GnRH antagonists and testosterone

In: Filicori, M. (ed)

Treatment with GnRH analogs : Controversies and perspectives

Parthenon (1996), London, pp 243-248

Nieschlag, E., Büchter, D., Von Eckardstein, S., Abshagen, K., Simoni, M., Behre, H.

Repeated intramuscular injections of testosterone undecanoate for substitution therapy in hypogonadal men

Clinical Endocrinology (1999), 51: 757-763

Nieschlag, E., Behre, H.M., Engelmann, U., Schwarzer, U.

Männlicher Beitrag zur Kontrazeption

In: Nieschlag, E., Behre, H.M. (Hrsg), „Andrologie“

Springer Verlag, 2. Auflage, 2000, 442-461

Nieschlag, E., Behre, H.M.

Therapie mit Testosteron

In: Nieschlag, E., Behre, H.M. (Hrsg), „Andrologie“

Springer Verlag, 2. Auflage, 2000, 350-366

Noé, G., Suvisaari, J., Martin, C., Moo-Young, A.J., Sundaram, K., Saleh, S.I., Quintero, E., Croxatto, H.B., Lähteenmäki, P.

Gonadotropin and testosterone suppression by 7 α -methyl-19-nortestosterone acetate administered by subdermal implant to healthy men

Human Reproduktion (1999), 14: 2200-2206

O'Carroll, R., Shapiro, C., Bancroft, J.

Androgens, behaviour, and nocturnal erection in hypogonadal men: the effects of varying the replacement dose

Clinical Endocrinology (1985), 23: 527-538

O'Donnel, L., Stanton, P.G., Wreford, N.G., Robertson, D.M., McLachlan, R.I.

Inhibition of 5 alpha-reductase activity impairs the testosterone-dependent restoration of spermiogenesis in adult rats

Endocrinology (1996), 137: 2703-2710

O'Donnel, L., Robertson, K.M., Jones, M.E., Simpson, E.R.

Estrogen and spermatogenesis

Endocrine Reviews (2001), 22: 289-318

Ortiz, A., Hiroi, M., Stancyk, F.Z., Goebelsmann, U., Mishell, D.R.

Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of depo-MPA

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1977), 44: 32-38

Pavlou, S.N., Brewer, K., Farley, M.G., Lindner, J., Bastias, M.-C., Rogers, B.J., Swift, L.L., Rivier, J.E., Vale, W.W., Conn, P.M., Herbert, C.M.

Combined administration of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and testosterone in men induces reversible azoospermia without loss of libido

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1991), 73: 1360-1369

Plant, T.M., Marschall, G.R.

The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates

Endocrine Reviews (2001), 22: 764-786

Pöllänen, P., Nikkanen, V., Huhtaniemi, I.

Combination of subcutaneous levonorgestrel implants and transdermal dihydrotestosterone gel for male contraception

International Journal of Andrology (2001), 24: 369-380

Population Council 2000 Annual report

Is it possible to reduce the abortion rate by increasing contraceptive use?

www.popcouncil.org/about/ar00/abortion.html

Qian, S.Z., Jing, G.W., Wu, X.Y., Xu, Y., Li, Y. Q., Zhou, Z.H.

Gossypol related to hypokalemia. Clinico-pharmacological studies

Chin. Medical Journal (1980), 93:477-82

Qian, S.Z., Zhong, C.Q., Xu, Y.

Antifertility effect of *Trypterygium wilfordii* in men

Adv Contraception (1986), 2: 253-254

Reddy, P.R.K., Rao, J.M.

Reversible antifertility action of testosterone propionate in human males

Contraception (1972), 5: 295-301

Rommerts, F.F.G.

Testosterone: an overview of biosynthesis, transport, metabolism and action

In: Nieschlag, E., Behre, H.M., (eds.)

”Testosterone, action, deficiency, substitution”

Springer (1990), 1-22

Satyaswaroop, P.G., Gulpide, E.

A direct effect of medroxyprogesterone acetate on 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adult rat testis

Endocrinology (1978), 102: 1761-1765

Scheerer, S.B., Alvarez-Sanchez, F., Anselmo, G., Brenner, P., Couthino, E.M.,

Lathen-Faundes, A., Frick, J., Heinhild, B., Johansson, E.D.B.

Hormonal contraception for men

International Journal of Andrology (1978), Suppl. 2: 680-712

Shafik, A.,

Contraceptive efficacy of polyester-induced azoospermia in normal men

Contraception (1992), 45: 439-451

Shetty, G., Krishnamurthy, H., Krishnamur, H.N., Ramachandra, S.G., Moudgal, N.R.

Use of norethisterone and estradiol in mini doses as a contraceptive in the male

Contraception (1997), 56: 257-265

Srivastava, U.K., Malaviya, B.

Effect of chronic local administration of norethisterone enanthate on the testes of adult rat

Indian Journal of Physiological Pharmacology (1980), 24: 49-55

Silber, S.J.

Pregnancy after vasovasostomy for vasectomy reversal: a study of factors affecting long-term return of fertility in 282 patients followed for 10 years

Fertility and Sterility (1989), 31: 309-315

Soufir, J.C., Jouannet, P., Marson, J., Soumah, A.

Reversible inhibition of sperm production and gonadotropin secretion in men following combined oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone treatment

Acta Endocrinologica (1983), 102: 625-632

Srivasta, U.K., Malaviya, B.

Effect of chronic local administration of norethisterone enanthate on the testes of adult rat

Indian Journal of Physiological Pharmacology, 24: 49-55

Sundaram, K., Kumar, N., Bardin, C.W.

7 α -methylnortestosterone (ment): the optimal androgen for male contraception

Annals of Medicine (1993), 25: 199-205

Suvisaari, J., Sundaram, K., Noé, G., Kumar, N., Aguilleaume, C., Tsong, Y.-Y.,
Lähtenmäki, P., Bardin, C.W.

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 7 α -methyl-19-nortestosterone after
intramuscular administration in healthy men

Human Reproduction (1997), 12: 967-973

Swerdloff, R.S., Wang, C., Cunningham, A., Iranmanesh, A., Matsumoto, A.M.,
Snyder, P.J., Weber, T., Longstreth, J., Berman, N.

Long term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (2000), 85: 4500-4510

Szendroi, Z.

Gestagens in the management of prostatic carcinoma

International Urol Nephrol (1984), 16 (4): 327-335

Tom L, Bhasin S, Salameh W, Steiner B, Peterson M, Sokol RZ, Rivier J, Vale
W, Swerdloff RS

Induction of azoospermia in normal men with combined Nal-Glu gonadotropin-
releasing hormone antagonist and testosterone enanthate.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1992) 75: 476–483

Trussell, J., Hatcher, R.A., Cates, W., Stewart, F.H., Kost, K.

Contraceptive failure in the United States: an update

Studies of Family Planning (1990), 21: 51-54

United Nations Population Division

World Population Prospects: The 2000 Revision

www.un.org/esa/population/unpop.htm

Urban, R.J., Dahl, K.D., Padmanabhan, V., Beitins, I.Z., Veldhuis, J.D.
Specific regulatory actions of dihydrotestosterone and estradiol on the dynamics
of FSH secretion and clearance in humans
Journal of Andrology (1991), 12: 27-35

Van Houten, M.E., Gooren, L.J.
Differences in reproductive endocrinology between asian men and Caucasian men
– a literature review
Asian Journal of Andrology (2000), 2 (1): 13-20

Veldhuis, J.D., Rogol, A.D., Samojilik, E., Ertel, N.H.
Role of endogenous opiates in the expression of negative feedback actions of
estrogen and androgen on pulsatile properties of luteinizing hormone secretion in
man
Journal of Clinical Investigation (1984), 74: 47-55

Vierhapper, H., Nowotny, P., Waldhausl, W.
Determination of testosterone production rates in men and women using stable
isotope/dilution and mass spectrometry
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1997), 82: 1492-1496

Vinnika, L., Ylikorkala, O., Vihko, R., Hasenack, H.G., Nieuwenhuysse, H.
Metabolism of a new synthetic progestogen, Org 2969, in female volunteers. The
distribution and excretion of radioactivity after an oral dose of the labelled drug
Acta Endocrinologica (Copenhagen) (1980), 93: 375-379

Von Eckardstein A, Kliesch S, Nieschlag E, Chirazi A, Assmann G, Behre HM
Suppression of endogenous testosterone in young men increases serum levels of
high density lipoprotein subclass lipoprotein A-I and lipoprotein(a).
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1997), 82 (10): 3367-72

Von Eckardstein, S., Nieschlag, E.

Treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks: a phase II study

Journal of Andrology (2002), 23: 419-425

Von Eckardstein, S., Nieschlag, E., Croxatto, H., Noe, G., Brache, V., Alvarez, F., Moo-Young, A., Sundaram, K.

7 α -Methyl-19-Nortestosterone (MENT) implants for male contraception: a dose-finding study

VIIth International Congress of Andrology, Montreal, Canada, published in: Journal of Andrology (2001), 22 (Suppl. 1): p1/2-140

Waites, W., Griffin

Gossypol, reasons for its failure to be accepted as a safe, reversible male antifertility drug

International Journal of Andrology (1998), 21:8-12

Waldeyer, A., Mayet, A.

Anatomie des Menschen (1990), Berlin, S. 363

Wallace, E-M., Wu, F.C.W.

Effect of depot medroxyprogesterone acetate and testosterone oenathate on serum lipoproteins in man

Contraception (1989); 41: 63-71

Wang, C., Yeung, R.T.T.

Use of low-dosage cyproteron acetate as a male contraceptive

Contraception (1980), 21: 245-269

Wang, C., McDonald, V., Leung, A., Superlano, L., Berman, N., Hull, L., Swerdloff, R.S.

Effect of increased scrotal temperature on sperm production in normal men.

Fertility and Sterility (1997), 68: 334-339

Wang, C., Berman, N., Longstreth, J.A., Chnapoco, B., Hull, L., Steiner, B., Faulkner, S., Dudley, R.E., Swerdloff, R.S.

Pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men – a clinical research center study.

Journal of Endocrinology and Metabolism (2000), 81: 3578 - 3583

Weinbauer, G.F., Göckeler, E., Nieschlag, E.

Testosterone prevents complete suppression of spermatogenesis in the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated non-human primate (*Macaca fascicularis*)

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1988), 67: 284

Weinbauer, G.F., Khurshid, S., Fingscheidt, Nieschlag, E.

Sustained inhibition of sperm production and inhibin secretion induced by a gonadotropin-releasing hormone antagonist and delayed testosterone substitution in non-human primates (*Macaca fascicularis*)

Journal of Endocrinology (1989), 123: 303-310

Weinbauer, G.F., Limberger, A., Behre, H.M., Nieschlag, E.

Can testosterone alone maintain the gonadotropin-releasing hormone antagonist-induced suppression of spermatogenesis in the non-human primate

Journal of Endocrinology (1994), 142: 485-495

Weinbauer, G.F., Nieschlag, E., (1999)

Testicular physiology of primates. In: Weinbauer, G.F., Korte, R. (eds)

Reproduction in nonhuman primates.

Waxman Verlag, Münster, pp 143-168

Weinbauer, G.F., Gromoll, J., Simoni, M., Nieschlag, E.

Physiologie der Hodenfunktion

In: Nieschlag, E, Behre, H.M. (Hrsg.), „Andrologie“

Springer Verlag, 2. Auflage, 2000, 27-63

Weinbauer, G.F., Schlatt, S., Walter, V., Nieschlag, E.

Testosterone-induced inhibition of spermatogenesis is more closely related to suppression of FSH than to testicular androgen levels in the cynomolgus monkey model (*macaca fascicularis*)

Journal of Endocrinology (2001), 168: 25-38

Weller, S.C.

A meta-analysis of condom effectiveness in reducing sexually transmitted HIV

Soc Sci Med (1993), 36: 1635-1644

World Health Organisation

Special programme of research, development, and research training in human reproduction

Annual and Biannual reports (1972 – 1998), WHO, Genf

World Health Organisation Task Force of Methods for the Regulation of male Fertility

Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men

Lancet (1990), 336: 955-59

World Health Organisation Task Force of Methods for the Regulation of male Fertility

Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men

Fertility and Sterility (1993), 60: 1062-1068

World Health Organisation Task Force of Methods for the Regulation of male Fertility

Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men

Fertility and Sterility (1996), 65: 821-9

World health organisation

WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion, übersetzt von Nieschlag, E., Nieschlag, S. Springer (1999)

Wu, F.C.W., Aitken, R.J.

Suppression of sperm function by depot medroxyprogesterone acetate and testosterone enanthate in steroid male contraception

Fertility and Sterility (1989), 51: 691-

Wu. F.C.W., Anderson, R.A.

Comparison between testosterone-induced azoospermia, oligospermia in a male contraceptive study: pharmacokinetics, pharmacodynamics of testosterone-enanthate administration, 5 α -reductase activity

75th Annual meeting of the Endocrine society, Las Vegas NV, 9

Wu, F.C., Balasubramanian, R., Mulders, T.M., Coelingh-Benningk, H.J.

Oral progesterone combined with testosterone as a potential male contraceptive: additive effects between desogestrel and testosterone enanthate in suppression of spermatogenesis, pituitary-testicular axis, and lipid metabolism

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1999), 84: 112-122

Ying, S.Y.

Inhibins, activins, and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone

Endocrine Reviews (1988), 9: 267-293

Zhang, G-Y., Gu, Y-Q., Wang, X-H., Gui, Y-G., Bremner, W.J.

A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men

Journal of Andrology 1998, 19: 761-768

Zhang, G-Y., Gu, Y-Q., Wang, X-H., Gui, Y-G., Bremner, W.J.

A clinical trial of injectable testosterone undecanoate as a potential male contraceptive in normal chinese men

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999, 84: 3642-3647

Zhao, S.C.

Vas deferens occlusion by percutaneous injection of polyurethane elastomer plugs; clinical experience and reversibility

Contraception (1990), 41: 453-459

Zhengwei, Y., Wreford, N.G., Royce, P., Kretser de, D.M.

Stereological evaluation of human spermatogenesis after suppression by testosterone treatment: heterogenous pattern of spermatogenic impairment

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1998), 1284-1291

Kontrazeptionsstudie mit Testosteron-Undecanoat (TU) (1000 mg alle 8 Wochen) und Norethisteron (NET) gemäss Schema entsprechend der Studiengruppen ABC

6.1 Studienverlaufsprotokoll

	Voruntersuchungsphase		Behandlungsphase												Beobachtungsphase			
	A	B	W0	W2	W4	W6	W8	W12	W16	W18	W20	W24	W28	W36	W44	W52		
Termin																		
Gruppe A NET-Verabreichung i.m.(mg)			200			200		200		200								
TU-Verabreichung i.m.(mg)				1000		1000		1000		1000								
Gruppe B NET-Verabreichung i.m.(mg)			400			400		400		400								
TU-Verabreichung i.m.(mg)			1000			1000		1000		1000								
Gruppe C NET-Verabreichung p.o.(mg)																		
TU-Verabreichung i.m. (mg)			1000			1000		1000		1000								
Anamnese	ABC																	
Einwilligungserklärung	ABC																	
Andrologische Anamnese	ABC																	
Körperliche Untersuchung	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC		
Andrologische Untersuchung	ABC				ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC		
Hormonuntersuchung	ABC	ABC	A	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC		
Klinische Chemie	ABC							ABC				ABC		ABC		ABC		
Hämatologie/BSG	ABC							ABC				ABC		ABC		ABC		
Lipide	ABC							ABC				ABC		ABC		ABC		
Befindlichkeitsfragebogen	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC		
Sonographie		ABC						ABC				ABC		ABC		ABC		
Spermienanalyse	ABC	ABC			ABC		ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC	ABC		
Urinstatus		ABC														ABC		

6.2 Einverständniserklärung



WESTFÄLISCHE
WILHELMS-UNIVERSITÄT
MÜNSTER

Institut für Reproduktionsmedizin

DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. E. NIESCHLAG, FRCP

Westf. Wilhelms-Universität Münster · Institut für Reproduktionsmedizin
48129 Münster

48129 Münster,

Hausadresse:
Domagkstr. 11
D-48149 Münster

Telefon: (02 51) 8 35 60 97

Telefax: (02 51) 8 35 60 93

E-Mail: Nieschl@uni-muenster.de

Probandennr.: _____

Durchwahl (02 51) 8 35 _____

Probandeninformation zur freiwilligen Teilnahme an der "Klinischen Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von männlicher Kontrazeption mit Testosteronundecanoat und Norethisteron kombiniert in verschiedenen Anwendungsverfahren" (IRM-Projekt 98/47)

Diese Informationsschrift soll Ihnen nähere Erläuterungen über die Studie, an der Sie Interesse geäußert haben, an die Hand geben. Bitte lesen Sie sie gut durch. Wenn Sie noch Fragen haben sollten, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfartz!

1. Ziel der Studie

Ziel der klinischen Studie ist eine vorübergehende Unterbrechung der Spermienbildung beim Mann. Hierfür werden zwei Hormone, Norethisteron und Testosteronundecanoat, eingesetzt. Falls sich diese Präparate als wirksam erweisen, sollen sie später zur Verhütung beim Mann eingesetzt werden. Wir möchten jedoch betonen, daß es sich in dieser Studie bei den verabreichten Substanzen in dieser Anwendung noch um klinisch zu prüfende Medikamente handelt, die noch keine sichere Zeugungsunfähigkeit garantieren.

Eine Zeugungsunfähigkeit ist daher bei der Teilnahme an der Studie nicht gegeben. Eine Haftung bei Eintritt einer Schwangerschaft wird nicht übernommen.

2. Ablauf der Studie

Die Studie besteht aus einer Eingangsphase mit zwei Voruntersuchungen A und B, bei denen überprüft wird, ob Sie den erforderlichen medizinischen Auswahlkriterien entsprechen und für die Teilnahme an der Studie aus ärztlicher Sicht geeignet sind.

Die Studie wird an insgesamt 42 Probanden durchgeführt, die nach dem Zufallsprinzip auf drei verschiedene Gruppen aufgeteilt werden. Die Behandlungsphase dauert insgesamt 24 Wochen. Die Gruppen A und B erhalten beide Präparate in den Gesäßmuskel injiziert, Gruppe C erhält das Norethisteron als Tablette zur oralen Einnahme, während das Testosteronundecanoat ebenfalls injiziert wird. Probanden dieser Gruppe müssen die tägliche Einnahme der Tabletten in einem "Tagebuch" dokumentieren.



WHO Kollaborationszentrum zur
Erforschung der menschlichen Fertilität

Ausbildungszentrum der
Europäischen Akademie für Andrologie



Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Schema der Behandlungen:

Gruppe A	Start	Woche 2	Woche 6	Woche 12	Woche 18
Norethisteronenanthat	●		●	●	●
Testosteronundecanoat		●	●	●	●
Gruppe B					
Norethisteronenanthat	●		●	●	●
Testosteronundecanoat	●		●	●	●
Gruppe C					
Norethisteronacetat	1 Tablette pro Tag über 24 Wochen				
Testosteronundecanoat	●		●	●	●

Insgesamt sind im Verlauf der Studie 16 Besuche im Institut für Reproduktionsmedizin über einen Zeitraum von ungefähr 60 Wochen erforderlich. Alle 4 Wochen bis zur Studienwoche 28 und dann noch in den Studienwochen 36, 44 und 52 werden Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen werden Blutproben zur Bestimmung der Hormone und zur Überprüfung der Nebenwirkungen abgenommen, und es wird eine Samenuntersuchung durchgeführt. Bei der zweiten Voruntersuchung (B), in Woche 12, 24, 36 und 56 wird zusätzlich eine sonographische Untersuchung der Hoden und der Prostata durchgeführt. Zusätzlich werden von den Probanden alle 4 Wochen standardisierte Fragebogen zur Überprüfung der sexuellen Aktivität ausgefüllt.

Die Nachbeobachtungsphase dauert insgesamt 32 Wochen. Sollte in diesem Zeitraum noch keine komplette Erholung der Samen auf Ausgangsniveau erfolgt sein, wird in 12-wöchigen Intervallen weiterbeobachtet.

Wenn Sie andere Medikamente einnehmen oder Beschwerden bzw. Krankheiten auftreten, informieren Sie bitte den Prüfarzt. Für die Qualität der gewonnenen Daten dieser Studie ist es sehr wichtig, daß Sie Ihre Termine im Institut möglichst genau einhalten. Sollten Sie Termine nicht halten können, rufen Sie bitte an und verabreden einen Ersatztermin.

3. Risiken und Nebenwirkungen

Als Risiken sind die üblichen bei Blutentnahmen und Gesäßmuskelinjektionen auftretenden Nebenwirkungen wie Entzündung, Bluterguß und Nervenreizung anzusehen, wobei die Wahrscheinlichkeit gering ist, daß diese Nebenwirkungen auftreten. Es kann in seltenen Fällen zu geringfügigen Änderungen der Fettwerte im Blut kommen, Nebenwirkungen sind hierbei jedoch für Sie nicht zu erwarten. Auch eine leichte Gewichtszunahme während der Medikamenteneinnahme ist möglich. Weitere seltene Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Nachtschweiß und Kopfschmerzen. Veränderungen der Sexualität, insbesondere der Erektionsfähigkeit und auch des Sexualverlangens sind nicht zu erwarten.

Im Notfall können Sie sich an den Leiter der klinischen Prüfung, Professor Nieschlag, Telefonnummer 0251/8356097 (privat 0251/616446), und/oder den Prüfarzt Dr. Kamischke, Telefonnummer 0251/8356105 (privat 02501/24630), wenden.

4. Versicherung

Sie sind als Teilnehmer dieser Studie entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen gegen etwaige im Zusammenhang mit der Prüfung auftretende Gesundheitsschädigungen versichert. Davon ausgeschlossen sind allerdings Gesundheitsschädigungen und Verschlechterungen bereits vorbestehender Krankheiten, die auch dann eingetreten wären, wenn Sie nicht an der Prüfung teilgenommen hätten.

Der Name der Versicherungsgesellschaft lautet Gerling Konzern Allgemeine Versicherungs-aktiengesellschaft. Die Nummer der Versicherungspolice für Probanden in der Bundesrepublik Deutschland ist 70-005201085-7.

Der Umfang der Versicherung entspricht § 40 Abs. 3 Satz 2 des Arzneimittelgesetzes ("Ihr Umfang muß in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens eine Million deutsche Mark betragen."). Sie gefährden Ihren Versicherungsschutz, wenn Sie sich – außer in Notfällen – während der Dauer einer klinischen Prüfung einer anderen medizinischen Behandlung ohne Zustimmung des Leiters der klinischen Prüfung oder des Prüfarztes unterziehen oder eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, nicht unverzüglich anzeigen.

Die Versicherungsbestimmungen sehen vor, daß eine Gesundheitsschädigung unverzüglich dem Prüfarzt oder dem Leiter der klinischen Prüfung anzuzeigen ist. Die Versicherungsbedingungen werden Ihnen ausgehändigt.

5. Vertraulichkeit der Daten

Die ärztliche Schweigepflicht bleibt gewahrt! Im Rahmen dieser Studie werden Daten außer in der Probandenakte auch anonymisiert in einem sogenannten Prüfbogen aufgezeichnet (ohne Namensnennung mit einer anonymen Probandennummer) zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung. Diese im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen anonymisierten Daten werden unter Umständen, gemäß Arzneimittelgesetz von autorisierten Vertretern der die Prüfsubstanzen bereitstellenden Firmen, sowie den zuständigen Behörden mit beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten in Gegenwart des Prüfarztes verglichen. Im Fall von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet. Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

6. Freiwilligkeit

Die Teilnahme an dieser Studie erfolgt freiwillig. Eine Ablehnung der Teilnahme hat keine nachteiligen Folgen für Sie. Sie können zu jedem Zeitpunkt die Studie abbrechen, ohne daß Ihnen daraus Nachteile erwachsen. Wenn Sie in der Behandlungsphase abbrechen, wird Ihnen die Durchführung der vorgesehenen Abschlußuntersuchung nahegelegt. Ebenso kann der behandelnde Arzt die Studie nach eigenem Ermessen die Studie jederzeit abbrechen.

7. Aufwandsentschädigung

Als Ausgleich für den zeitlichen Aufwand für die Studie und die Fahrtkosten erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 2.000,00 DM. 700 DM werden in der Woche 12, weitere 700 DM in der Woche 24 und die letzten 600 DM der Aufwandsentschädigung am Ende der Studie ausbezahlt. Bei vorzeitigem Abbruch der Studie erhalten Sie je nach Zeitaufwand für die Studie (gezählt ab der ersten Studienwoche) einen entsprechenden Anteil der Gesamtaufwandsentschädigung.

8. Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer klinischen Prüfung

Proband: _____ Geburtsdatum: __, __, ____

Initialen: _____ Probanden Nr.: _____

Studientitel: **Klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von männlicher Kontrazeption mit Testosteronundecanoat und Norethisteron kombiniert in verschiedenen Anwendungsverfahren (IRM-Projekt 98/47)**

Studien-Nr.: **99015**

Ich bin vom unterzeichnenden Prüfarzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden. Ziele und voraussichtlicher Nutzen der Studie wurden mir erläutert. Die zu erwartenden Wirkungen sowie mögliche Nebenwirkungen oder Risiken sind mir erklärt worden. Ich habe die Probandeninformation sorgfältig gelesen und verstanden und ein Exemplar zum Verbleib erhalten. Meine Fragen sind mir beantwortet worden. Ich habe das Recht, jederzeit weitere Informationen über die Studie zu erhalten.

Ich erkläre mich freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit. Ich weiß, daß mit meiner Teilnahme an der Studie sowohl Rechte aber auch Verpflichtungen für mich verbunden sind. Ich bin darüber informiert, daß ich das Recht habe, meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne daß mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen können. Nach Unterschrift erhalte ich ein Exemplar dieser Einverständniserklärung zum Verbleib.

Über die gesetzlich vorgeschriebene Probandenversicherung wurde ich informiert. Ich weiß, daß ich mich – außer in Notfällen – während der Dauer der Studie einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem Prüfarzt unterziehen darf. Jede Verschlechterung des Gesundheitszustandes während der Teilnahme an der Studie werde ich dem Prüfarzt unverzüglich mitteilen. Die Versicherungsbedingungen sind mir ausgehändigt worden.

Datenschutzerklärung

- I. Ich bin damit einverstanden, daß die im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnungen von Krankheitsdaten in anonymisierter Form zur Überprüfung an den Auftraggeber oder zuständige Behörden weitergegeben werden können.
- II. Ich erkläre mein Einverständnis dazu, daß zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter und Beauftragte des Auftraggebers zum Zweck der Sicherstellung einer korrekten Datenübertragung in Gegenwart eines Prüfarztes Einsicht in meine Patientenunterlagen nehmen können.

Ich erteile dieses Einverständnis nur, sofern die entsprechenden gesetzlichen Vorschriften zu Datenschutz und ärztlicher Schweigepflicht streng eingehalten werden.

Datum

Unterschrift Proband

Datum

Unterschrift Prüfarzt

6.3 Evaluationsbögen

SCHERING

Visit 2: Admission (at least 7 days, at the most 8 weeks after Visit 1)		15
Study no.	Subject initials	Randomization no.
9 9 0 1 5 1st name/surname	
● Fragebogen zur sexuellen Aktivität für Männer (FSA-M)		
Sie finden im folgenden einige Fragen zu Ihrem sexuellen Verhalten und Erleben während der letzten sieben Tage . Bitte kreuzen Sie entsprechend Ihrer Einschätzung an. Lassen Sie bitte keine Frage aus. Alle Angaben bleiben selbstverständlich anonym.		
1. Wie oft hatten Sie während der letzten 7 Tage eine Ejakulation (Samenerguß) durch Geschlechtsverkehr, Masturbation usw.? Bitte geben Sie die Gesamtzahl der Ejakulationen während der letzten 7 Tage an:		<input type="text"/>
2. Wie oft hatten Sie während der letzten 7 Tage eine Erektion? Bitte geben Sie die Gesamtzahl der Erektionen während der letzten 7 Tage an:		<input type="text"/>
3. Wie oft hatten Sie während der letzten 7 Tage morgens beim Aufwachen eine Erektion? Bitte geben Sie die Gesamtzahl der Erektionen beim Aufwachen während der letzten 7 Tage an:		<input type="text"/>
4. Wie oft hatten Sie während der letzten 7 Tage sexuelle Gedanken oder Phantasien?	gar nicht -----	sehr häufig <input type="checkbox"/>
5. Wie stark war während der letzten 7 Tage Ihr sexuelles Interesse bzw. Verlangen?	gar nicht -----	sehr stark <input type="checkbox"/>
6. Wie sehr waren Sie während der letzten 7 Tage mit Ihrem Sexualleben zufrieden?	gar nicht -----	sehr <input type="checkbox"/>
7. Sonstiges (kurze Beschreibung wichtiger Ereignisse, Störungen o.ä.):		
.....		
.....		
Bitte nicht die grauen Felder ausfüllen - nur für Studienpersonal		

SCHERING

Visit 2: Admission (at least 7 days, at the most 8 weeks after Visit 1)		14
Study no.	Subject initials	Randomization no.
9 9 0 1 5 1st name/surname	
● Befindlichkeiten (BF)		
<p>Dieser Fragebogen enthält Fragen mit sogenannten 100 mm-Linien. Neben einem Begriff (z.B. Aktiviertheit) befindet sich eine 100 mm-Linie. Diese Linie hat keine Zahlen. An den Enden stehen die Extremwerte der Einschätzungen, die möglich sind (gar nicht bzw. sehr stark). Bitte suchen Sie nun den Punkt auf der Linie, der dem Ausmaß Ihrer Einschätzung entspricht und markieren Sie diesen Punkt durch ein Kreuz. Bitte suchen Sie zu jeder Frage den entsprechenden Punkt auf der Geraden und kreuzen Sie diesen an.</p>		
Beispiel	gar nicht	sehr stark
7. Aktiviertheit	-----x-----	
Dieses Kreuz entspricht ungefähr der Antwort: „Ich war ziemlich aktiviert“.		
<p>Versuchen Sie bitte anhand der folgenden Begriffe Ihr durchschnittliches emotionales Befinden während der letzten Woche einzuschätzen. Kreuzen Sie bitte entsprechend Ihrer Einschätzung auf der nebenstehenden Linie an. Lassen Sie bitte keine Zeile aus.</p>		
	gar nicht	sehr stark
1. Kontaktfreude	-----	■
2. Konzentriertheit	-----	■
3. Erregtheit	-----	■
4. Selbstsicherheit	-----	■
5. Lustlosigkeit	-----	■
6. Benommenheit	-----	■
7. Aktiviertheit	-----	■
8. Deprimiertheit	-----	■
9. Müdigkeit	-----	■
10. Ängstlichkeit	-----	■
11. Gute Stimmung	-----	■
12. Aggressivität	-----	■
Bitte nicht die grauen Felder ausfüllen - nur für Studienpersonal		

6.4 Basisdaten

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	US	2	7,0	4,4	o.B.	o.B.	7,8
B	US	2	4,0	4,0	o.B.	o.B.	7,7
W4	US	2	2,0	4,3	transparent	vermehrt	7,9
W8	US	2	1,5	5,2	transparent	s.vermehrt	7,9
W12	US	2	2,0	4,3	transparent	vermehrt	8,0
W16	US	2	2,0	4,9	transparent	vermehrt	7,9
W20	US	2	2,0	4,2	transparent	vermehrt	7,9
W24	US	2	2,0	5,1	transparent	vermehrt	7,9
W28	US	2	3,0	5,5	transparent	vermehrt	7,7
W36	US	2	2,0	2,2	transparent	vermehrt	8,1
W44	US	2	3,0	5,0	o.B.	vermehrt	8,0
W52	US	2	3,0	3,7	o.B.	vermehrt	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	US	2	21	16	16	47
B	US	2	39	13	10	38
W4	US	2	18	21	21	40
W8	US	2	25	3	2	70
W12	US	2	0	0	0	0
W16	US	2	0	0	0	0
W20	US	2	0	0	0	0
W24	US	2	0	0	0	0
W28	US	2	0	0	0	0
W36	US	2	1	19	21	59
W44	US	2	19	19	13	49
W52	US	2	45	11	8	36

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	US	2	53	37	165,0	726,0
B	US	2	62	52	88,0	352,0
W4	US	2	60	39	1,7	7,3
W8	US	2	5	3	<0,1	<0,1
W12	US	2	0	0	<0,1	<0,1
W16	US	2	0	0	<0,1	<0,1
W20	US	2	0	0	0,0	0,0
W24	US	2	0	0	0,0	0,0
W28	US	2	0	0	0,0	0,0
W36	US	2	41	20	1,5	3,3
W44	US	2	51	38	42,0	210,0
W52	US	2	64	56	80,0	296,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	US	2	29	70	25	16
B	US	2	32	66	26	3
W4	US	2	18	82	40	15
W8	US	2	v.50/10%	90	40	14
W12	US	2	0	0	0	0
W16	US	2	1	1	1	0
W20	US	2				
W24	US	2	0	0	0	0
W28	US	2	0	0	0	0
W36	US	2	21	79	25	5
W44	US	2	24	66	45	5
W52	US	2	26	74	23	6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmatropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	US	2	0	48	2,0	0,5	5
B	US	2	0	35	2,0	0,5	5
W4	US	2	0	45	1,0	0,5	neg.
W8	US	2	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W12	US	2	0	n.a.	1,0	0,5	neg.
W16	US	2	0	n.a.	1,0	0,5	neg.
W20	US	2	0	n.a.	0,0	0,0	
W24	US	2	0	n.a.	0,5	0,0	neg.
W28	US	2	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W36	US	2	0	47	0,0	0,0	neg.
W44	US	2	0	41	3,0	0,5	5%mix.
W52	US	2	0	35	1,0	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	US	2	0	neg.				
B	US	2	neg.	n.a.				
W4	US	2	n.a.	neg.	13	60	1,0	
W8	US	2	n.a.	n.a.	19	75	0,8	
W12	US	2	n.a.	n.a.	10	56	0,9	
W16	US	2	n.a.	n.a.	34	69	4,0	
W20	US	2			2	56	0,8	
W24	US	2	neg.	neg.				
W28	US	2	neg.	neg.				
W36	US	2	n.a.	n.a.				
W44	US	2	12	neg.				
W52	US	2	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	US	2	15	4,74	3,08	74,4	13,7
B	US	2	16	5,98	3,63	80,4	11,8
W4	US	2	17	< 0,12	< 0,25	256	7,9
W6	US	2	18	< 0,12	< 0,25	285	4,1
W8	US	2	19	< 0,12	< 0,25	313	22,9
W12	US	2	20	< 0,12	< 0,25	334	9,4
W16	US	2	21	< 0,12	< 0,25	299	13,8
W18	US	2	22	< 0,12	< 0,25	355	14,1
W20	US	2	23	< 0,12	< 0,25	322	25,9
W24	US	2	24	< 0,12	0,28	223	18,6
W28	US	2	25	< 0,12	0,34	182	11,4
W36	US	2	26	1,94	1,64	143	9,8
W44	US	2	27	2,28	2,01	99,8	15,2
W52	US	2	28	5,3	3,22	133	13,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	US	2	47,3	1,24	40,728	< 0,20
B	US	2	32,3	0,78	27,842	< 0,20
W4	US	2	46,6	0,65	27,844	0,3
W6	US	2	34,4	0,38	30,731	0,51
W8	US	2	61,9	2,66	29,513	0,56
W12	US	2	59,0	0,58	20,524	0,28
W16	US	2	66,1	0,96	29,978	0,28
W18	US	2	59,3	1,39	38,71	0,32
W20	US	2	110,0	2,05	30,78	0,36
W24	US	2	64,2	1,51	27,742	0,29
W28	US	2	58,7	1,2	31,316	8,05
W36	US	2	41,5	0,5	25,279	0,26
W44	US	2	46,9	1,2	29,807	0,22
W52	US	2	48,2	0,98	26,499	0,22

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
US	2	A	9,44	4,83	14,9	43,8	90,6
US	2	W12	8,15	5,29	15,9	48,5	91,6
US	2	W24	6,88	5,23	16,0	48,3	92,3
US	2	W36	8,08	5,15	15,8	46,6	90,4
US	2	W52	7,08	4,54	13,9	42,8	94,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
US	2	A	30,8	34,0	245	137	4,2
US	2	W12	30,1	32,8	304	136	4,9
US	2	W24	30,6	33,1	268	138	4,5
US	2	W36	30,7	33,9	255	139	4,2
US	2	W52	30,6	32,5	276	138	4,1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
US	2	A	2,40	103	3,4	7,4	96
US	2	W12	2,40	101	3,8	7,2	89
US	2	W24	2,50	105	4,0	7,4	86
US	2	W36	2,40	102	2,9	7,4	96
US	2	W52	2,36	99	3,1	6,7	82

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
US	2	A	6,2	14	1,0	1,6	9
US	2	W12	7,4	14	1,2	1,2	9
US	2	W24	7,2	17	1,2	1,1	12
US	2	W36	8,2	18	1,2	1,9	10
US	2	W52	7,8	18	1,2	1,2	10

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
US	2	A	10	12	97	174
US	2	W12	9	21	61	187
US	2	W24	15	16	69	214
US	2	W36	13	18	96	194
US	2	W52	12	14	86	193

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
US	2	A	101	32	22	230	191
US	2	W12	101	30	23	186	186
US	2	W24	94	34	22	188	174
US	2	W36	102	35	20	278	203
US	2	W52	92	33	21	212	176

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
US	2	A	79	116	59	3,2	7
US	2	W12	111	126	38	4,9	3
US	2	W24	96	103	52	3,3	7
US	2	W36	127	119	59	3,4	5
US	2	W52	111	98	56	3,1	6

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
US	2	A	31,50	31,00	62,50	0,00	0
US	2	W12	26,60	31,6	58,2	1,0	1
US	2	W24	23,00	23,4	46,4	1,0	1
US	2	W36	27,20	26,4	53,6	0,0	0
US	2	W52	39,70	39,8	79,5	0,0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
US	2	A	2,00	0	3	0	18,4
US	2	W12	1	0	0	0	16,1
US	2	W24	1	0	0	0	19,2
US	2	W36	1	0	0	0	12
US	2	W52	1	0	0	0	15,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	US	2	1	3	2	3,7	3,7
B	US	2	2	5	1	4,1	6,5
W4	US	2	4	7	5	6,9	7,3
W8	US	2				6,6	7,5
W12	US	2	5	6	5	9,1	9,2
W16	US	2	2	5	3	7,0	5,6
W20	US	2	6	7	7	8,0	9,7
W24	US	2	4	7	5	8,1	8,6
W28	US	2	2	5	2	6,7	4,4
W36	US	2	4	7	4	8,7	8,6
W44	US	2	2	5	4	5,4	5,5
W52	US	2	2	5	5	7,2	7,6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	US	2	4,9		8,9	7,9	4,7
B	US	2	6,7		8,5	9,2	8,7
W4	US	2	9,4		9,7	9,7	8,3
W8	US	2	9,6		9,8	9,8	9,9
W12	US	2	9,2		9,3	9,2	9,2
W16	US	2	5,3		7,3	9,7	5,5
W20	US	2	9,9		9,7	9,9	9,9
W24	US	2	7,3		9,7	9,8	8,7
W28	US	2	6,0		9,7	9,6	4,5
W36	US	2	8,1		8,6	8,6	5,8
W44	US	2	8,8		9,5	9,5	7,9
W52	US	2	7,6		9,5	9,4	8,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	US	2	9,1	7,3	0,1
B	US	2	9,0	0,2	0,2
W4	US	2	9,9	0,3	0,3
W8	US	2	8,7	0,3	0,3
W12	US	2	9,1	0,2	0,2
W16	US	2	9,8	0,4	0,4
W20	US	2	9,9	2,2	0,3
W24	US	2	9,7	0,3	0,3
W28	US	2	9,7	0,2	0,2
W36	US	2	9,8	0,2	0,2
W44	US	2	9,6	0,3	0,3
W52	US	2	9,6	0,3	0,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	US	2	120	80	60	1,78	81,1	27,4
B	US	2	110	70	48		81,0	25,6
W4	US	2	110	70	48		83,5	26,4
W8	US	2	130	80	60		86,5	27,3
W12	US	2	110	70	60		86,5	27,3
W16	US	2	110	80	44		88,2	27,8
W20	US	2	120	80	48		90,0	28,4
W24	US	2	110	70	48		86,0	27,1
W28	US	2	140	60	60		88,0	27,8
W36	US	2	130	70	60		84,5	26,7
W44	US	2	120	80	64		86,0	27,1
W52	US	2	110	70	84		85,0	26,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	AH	3	5,0	5,0	o.B.	Koagel	7,9
B	AH	3	5,0	4,9	o.B.	o.B.	7,9
W4	AH	3	4,0	2,8	o.B.	vermehrt	7,9
W8	AH	3	3,0	2,4	transparent	vermehrt	7,9
W12	AH	3	7,0	7,2	transparent	o.B.	7,4
W16	AH	3	3,0	6,5	transparent	vermehrt	7,7
W20	AH	3	2,0	4,2	transparent	vermehrt	7,8
W24	AH	3	2,0	3,6	transparent	l. vermehrt	7,8
W28	AH	3	3,0	3,7	transparent	o.B.	7,8
W36	AH	3	3,0	2,2	o.B.	l. vermehrt	7,7
W44	AH	3	2,5	3,2	o.B.	o.B.	7,7
W52	AH	3	3,0	2,8	o.B.	o.B.	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	AH	3	38	19	9	34
B	AH	3	29	23	10	38
W4	AH	3	28	17	15	40
W8	AH	3	5	38	12	45
W12	AH	3	2	30	8	60
W16	AH	3	0	42	22	36
W20	AH	3	0	0	0	0
W24	AH	3	0	0	0	0
W28	AH	3	0	0	0	0
W36	AH	3	0	42	17	41
W44	AH	3	29	34	6	31
W52	AH	3	45	14	7	34

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	AH	3	66	57	45,0	225,0
B	AH	3	62	52	68,0	333,2
W4	AH	3	60	45	28,2	79,0
W8	AH	3	55	43	2,3	5,5
W12	AH	3	40	32	0,4	2,9
W16	AH	3	64	42	0,4	2,6
W20	AH	3	0	0	<0,1	<0,1
W24	AH	3	0	0	0,0	0,0
W28	AH	3	0	0	0,0	0,0
W36	AH	3	59	42	1,0	2,2
W44	AH	3	69	63	17,0	54,4
W52	AH	3	66	59	82,0	229,6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	AH	3	12	87	27	4
B	AH	3	16	62	35	6
W4	AH	3	21	79	34	12
W8	AH	3	v.50/10%	78	26	0
W12	AH	3	12	75	27	23
W16	AH	3	2	10	11	
W20	AH	3	0	1	1	0
W24	AH	3	0	0	0	0
W28	AH	3	0	0	0	0
W36	AH	3	13	86	29	8
W44	AH	3	20	74	32	7
W52	AH	3	20	80	28	2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmatropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	AH	3	0	30	0,5	0,0	5
B	AH	3	0	38	3,5	0,0	10
W4	AH	3	0	45	1,5	0,0	5
W8	AH	3	0	v.50/40%	1,5	0,0	neg.
W12	AH	3	0	14von25	0,0	0,0	neg.
W16	AH	3	0	4von10	0,0	0,0	neg.
W20	AH	3	0	n.a.	1,0	0,5	neg.
W24	AH	3	0	0	0,0	0,0	n.a.
W28	AH	3	0	0	0,0	0,0	n.a.
W36	AH	3	0	28	0,0	0,0	neg.
W44	AH	3	0	27	0,5	0,0	neg.
W52	AH	3	0	31	2,5	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	AH	3	neg.	neg.				
B	AH	3	13	15				
W4	AH	3	neg.	14	38	59	3,5	
W8	AH	3	n.a.	n.a.	13	31	3,3	
W12	AH	3	n.a.	n.a.				
W16	AH	3	n.a.	n.a.	70	125	13,9	
W20	AH	3	n.a.	n.a.				
W24	AH	3	n.a.	n.a.	68	84	8,0	
W28	AH	3	n.a.	n.a.				
W36	AH	3	n.a.	n.a.				
W44	AH	3	n.a.	n.a.				
W52	AH	3	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	AH	3	29	6,88	2,87	171	29,9
B	AH	3	30	7,43	2,73	200	20,1
W4	AH	3	31	< 0,12	< 0,25	449	15
W6	AH	3	32	< 0,12	< 0,25	468	12,2
W8	AH	3	33	< 0,12	< 0,25	514	27,3
W12	AH	3	34	< 0,12	< 0,25	408	10
W16	AH	3	35	< 0,12	< 0,25	873	14,7
W18	AH	3	36	< 0,12	< 0,25	612	11,3
W20	AH	3	37	< 0,12	< 0,25	473	45,9
W24	AH	3	38	< 0,12	< 0,25	538	12,9
W28	AH	3	39	< 0,12	< 0,25	358	14,7
W36	AH	3	40	3,38	2,28	428	22,2
W44	AH	3	41	2,64	2,17	325	23,7
W52	AH	3	42	3,73	2,43	305	18,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	AH	3	69,9	1,24	70,88	0,58
B	AH	3	56,3	0,63	62,277	0,52
W4	AH	3	40,6	0,69	65,771	2,21
W6	AH	3	47,4	0,4	67,404	0,45
W8	AH	3	75,2	1,32	57,545	0,76
W12	AH	3	26,1	0,51	50,622	0,48
W16	AH	3	43,9	0,68	45,565	0,59
W18	AH	3	44,9	0,36	53,376	0,62
W20	AH	3	94,4	1,93	43,866	0,75
W24	AH	3	56,4	0,36	39,3	0,65
W28	AH	3	46,4	0,69	48,152	0,57
W36	AH	3	60,0	0,69	53,838	0,6
W44	AH	3	54,7	2,14	52,615	0,58
W52	AH	3	43,5	0,61	44,85	0,58

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
AH	3	A	6,24	4,98	14,3	42,5	85,3
AH	3	W12	7,09	4,79	13,9	41,5	86,7
AH	3	W24	8,23	5,07	14,6	45,4	89,5
AH	3	W36	8,63	4,94	14,5	44,6	90,2
AH	3	W52	6,80	4,87	13,6	42,8	87,9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
AH	3	A	28,7	33,7	216	136	4,0
AH	3	W12	29,0	33,5	243	139	4,4
AH	3	W24	28,8	32,2	202	138	4,5
AH	3	W36	29,4	32,5	241	138	4,5
AH	3	W52	27,9	31,8	204	140	3,9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
AH	3	A	2,40	105	4,4	6,7	89
AH	3	W12	2,20	108	2,9	6,2	87
AH	3	W24	2,30	107	2,7	6,5	86
AH	3	W36	2,30	104	4,0	6,7	80
AH	3	W52	2,29	101	3,9	6,2	80

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
AH	3	A	5,5	13	1,2	0,7	9
AH	3	W12	4,9	10	1,2	0,8	9
AH	3	W24	4,8	13	1,2	0,6	10
AH	3	W36	6,3	14	1,2	0,8	10
AH	3	W52	5,8	15	1,3	1,0	7

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
AH	3	A	10	10	99	135
AH	3	W12	8	11	59	143
AH	3	W24	13	9	63	165
AH	3	W36	8	8	90	171
AH	3	W52	6	8	81	149

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
AH	3	A	106	31	21	289	177
AH	3	W12	111	29	21	276	142
AH	3	W24	111	28	19	316	157
AH	3	W36	106	33	21	279	197
AH	3	W52	94	34	21	258	172

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
AH	3	A	66	92	72	2,5	< 3
AH	3	W12	54	71	60	2,4	< 3
AH	3	W24	63	81	63	2,5	< 3
AH	3	W36	67	107	77	2,6	< 3
AH	3	W52	64	93	66	2,6	5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
AH	3	A	17,30	19,4	36,7	0,0	0
AH	3	W12	14,30	16,5	30,8	0,0	0
AH	3	W24	20,20	17,1	37,3	0,0	0
AH	3	W36	23,00	24,5	47,5	0,0	0
AH	3	W52	27,70	27,2	54,9	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhodenrechts	Nebenhodenlinks	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
AH	3	A	1	0	0	1	25,8
AH	3	W12	1	0	0	1	29
AH	3	W24	1	0	0	1	31
AH	3	W36	1	0	0	1	22,7
AH	3	W52	1	0	0	1	21,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	AH	3	2	8	6	6	8
B	AH	3	1	2	1	2,4	5
W4	AH	3		5	1	4,6	6,7
W8	AH	3		5	0	0	4,8
W12	AH	3	0	2	1	0	1,5
W16	AH	3	2	4	1	0,9	4,8
W20	AH	3	3	4	2	6,4	8,9
W24	AH	3	0	0	0	2,6	2,6
W28	AH	3	3	4	0	1,1	7,8
W36	AH	3	2	2	0	1,1	5,1
W44	AH	3	2	4	1	2,1	6,3
W52	AH	3	2	4	1	2,1	6,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufriedenheit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	AH	3	8,2		8,1	8	4,9
B	AH	3	8,4		9,9	9,1	4,7
W4	AH	3	6,7		7,1	7,2	9,1
W8	AH	3	9,9		8,6	7,8	6,5
W12	AH	3	2,5		8,5	7,6	4,7
W16	AH	3	9,9		8,5	8,6	1,2
W20	AH	3	9,9		9,9	9,9	4,7
W24	AH	3	1,6		8,4	6,2	1,6
W28	AH	3	10		9,9	8,5	4
W36	AH	3	9,9		8,6	6,5	0,6
W44	AH	3	9,9		9,9	4,7	7,3
W52	AH	3	9,9		9,9	4,7	7,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	AH	3	6,7	1,9	0
B	AH	3	9,3	0,8	0,0
W4	AH	3	8,2	2,2	0,0
W8	AH	3	8,0	0,7	0,0
W12	AH	3	8,9	0,8	0,0
W16	AH	3	8,7	2,9	0,0
W20	AH	3	8,5	0,0	0,0
W24	AH	3	8,1	0,0	0,0
W28	AH	3	9,9	0,0	0,0
W36	AH	3	8,2	0,0	0,1
W44	AH	3	8,4	1,4	0,0
W52	AH	3	8,4	1,4	0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR-Systolisch (mmHg)-	RR-Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	AH	3	120	80	68	1,86	79,00	26,7
B	AH	3	110	80	72		78,40	26,5
W4	AH	3	110	90	76		77,10	26,1
W8	AH	3	110	90	72		77,40	26,2
W12	AH	3	110	70	76		79,60	26,9
W16	AH	3	100	80	84		81,30	27,5
W20	AH	3	100	80	88		81,70	27,6
W24	AH	3	100	80	80		82,20	27,8
W28	AH	3	110	70	84		79,50	26,9
W36	AH	3	110	60	80		79,40	26,8
W44	AH	3	110	70	72		78,40	26,5
W52	AH	3	100	60	72		79,80	27,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	HK	9		6,5	o.B.	o.B.	7,7
B	HK	9	3,0	6,3	o.B.	o.B.	7,8
W4	HK	9	2,0	5,4	o.B.	o.B.	7,8
W8	HK	9	2,0	4,2	o.B.	o.B.	7,8
W12	HK	9	2,0	4,2	transparent	o.B.	7,9
W16	HK	9	2,0	3,9	transparent	o.B.	7,8
W20	HK	9	4,0	7,2	transparent	vermehrt	7,7
W24	HK	9	2,0	5,8	transparent	l.vermehrt	7,7
W28	HK	9	2,0	3,8	transparent	o.B.	7,4
W36	HK	9	3,0	3,4	transparent	o.B.	7,7
W44	HK	9	2,0	7,5	transparent	o.B.	7,9
W52	HK	9	2,0	4,4	transparent	o.B.	8,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	HK	9	42	14	10	34
B	HK	9	18	42	13	27
W4	HK	9	33	20	13	34
W8	HK	9	21	26	12	41
W12	HK	9	0	0	0	0
W16	HK	9	0	0	0	0
W20	HK	9	0	0	0	0
W24	HK	9	0	0	0	0
W28	HK	9	0	0	0	0
W36	HK	9	0	0	0	0
W44	HK	9	26	37	12	25
W52	HK	9	33	28	1	38

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	HK	9	66	56	29,5	191,8
B	HK	9	73	60	49,5	311,9
W4	HK	9	66	53	5,4	29,2
W8	HK	9	59	47	10,2	42,8
W12	HK	9	0	0	0,0	0,0
W16	HK	9	0	0	0,0	0,0
W20	HK	9	0	0	0,0	0,0
W24	HK	9	0	0	0,0	0,0
W28	HK	9	0	0	0,0	0,0
W36	HK	9	0	0	0,0	0,0
W44	HK	9	75	63	1,5	11,3
W52	HK	9	62	61	29,5	129,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	HK	9	29	70	21	3
B	HK	9	15	75	38	16
W4	HK	9	15	84	37	18
W8	HK	9	29	70	34	11
W12	HK	9	0	0	0	0
W16	HK	9	0	0	0	0
W20	HK	9	0	0	0	0
W24	HK	9	0	0	0	0
W28	HK	9	0	0	0	0
W36	HK	9	0	0	0	0
W44	HK	9	15	71	41	11
W52	HK	9	21	67	39	7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	HK	9	0	34	0,5	0,0	neg.
B	HK	9	0	20	1,5	0,0	neg.
W4	HK	9	0	29	1,5	0,0	neg.
W8	HK	9	0	49	1,0	0,0	neg.
W12	HK	9	0	n.a.	0,5	0,5	n.a.
W16	HK	9	0	n.a.	0,5	0,0	n.a.
W20	HK	9	0	n.a.	0,5	0,0	n.a.
W24	HK	9	0	0	0,0	0,0	n.a.
W28	HK	9	0	0	0,0	0,0	n.a.
W36	HK	9	0	0	0,5	0,0	n.a.
W44	HK	9	0	26	0,5	0,0	neg.
W52	HK	9	0	32	0,5	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	HK	9	neg.	neg.				
B	HK	9	neg.	neg.				Kultur
W4	HK	9	neg.	neg.				Kultur
W8	HK	9	15	14	35	38	4,1	
W12	HK	9	n.a.	n.a.	38	47	5,4	
W16	HK	9	n.a.	n.a.	34	41	4,8	
W20	HK	9	n.a.	n.a.				
W24	HK	9	n.a.	n.a.				
W28	HK	9	n.a.	n.a.				
W36	HK	9	n.a.	n.a.				
W44	HK	9	neg.	neg.				
W52	HK	9	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	HK	9	117	1,31	1,77	65,7	15,2
B	HK	9	118	1,72	3,01	85,2	10,9
W4	HK	9	119	< 0,12	< 0,25	436	10,7
W6	HK	9	120	0,42	0,72	152	10,1
W8	HK	9	121	< 0,12	< 0,25	194	25,5
W12	HK	9	122	< 0,12	< 0,25	179	10,5
W16	HK	9	123	< 0,12	< 0,25	125	13,6
W18	HK	9	124	< 0,12	< 0,25	141	18,1
W20	HK	9	125	< 0,12	< 0,25	259	28,4
W24	HK	9	126	< 0,12	< 0,25	308	19,6
W28	HK	9	127	< 0,12	< 0,25	109	13,9
W36	HK	9	128	0,34	1,02	139	12
W44	HK	9	129	1,64	1,62	98,3	11,8
W52	HK	9	130	1,86	2,25	156	13,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	HK	9	29,2	0,86	51,304	0,41
B	HK	9	50,3	1,33	46,776	0,37
W4	HK	9	41,7	0,86	35,774	0,41
W6	HK	9	39,1	0,93	37,002	1,86
W8	HK	9	85,5	2,35	34,19	0,4
W12	HK	9	39,5	0,52	44,13	0,56
W16	HK	9	66,4	0,64	36,741	0,55
W18	HK	9	54,5	1,64	29,326	0,35
W20	HK	9	109,0	2,18	37,673	0,39
W24	HK	9	89,9	0,98	38,302	0,45
W28	HK	9	58,1	1,33	30,067	0,4
W36	HK	9	46,8	0,62	38,959	0,36
W44	HK	9	59,2	0,76	38,804	0,34
W52	HK	9	49,6	1,73	54,822	0,37

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
HK	9	A	3,72	5,26	14,5	45,0	85,5
HK	9	W12	5,66	5,51	15,4	47,5	86,2
HK	9	W24	4,90	5,39	15,4	47,6	88,4
HK	9	W36	4,25	5,53	16,0	48,6	87,8
HK	9	W52	3,63	5,39	15,1	46,1	85,5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
HK	9	A	27,6	32,2	204	137	4,1
HK	9	W12	27,9	32,4	237	138	4,6
HK	9	W24	28,6	32,3	221	138	4,0
HK	9	W36	28,9	33,0	229	140	5,2
HK	9	W52	28,0	32,8	248	140	4,1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serum-eiweiß (g/dl)	Glucose (mg/dl)
HK	9	A	2,40	105	3,5	7,0	82
HK	9	W12	2,50	103	2,7	7,5	77
HK	9	W24	2,40	106	2,5	7,3	87
HK	9	W36	2,50	103	2,9	7,4	88
HK	9	W52	2,48	102	3,0	7,3	90

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
HK	9	A	6,4	17	1,0	0,6	12
HK	9	W12	5,4	16	1,1	0,6	15
HK	9	W24	5,6	18	1,2	0,5	14
HK	9	W36	5,0	17	1,1	0,7	14
HK	9	W52	3,9	14	1,1	0,8	11

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
HK	9	A	15	13	111	166
HK	9	W12	18	15	99	187
HK	9	W24	17	12	74	218
HK	9	W36	14	15	110	192
HK	9	W52	18	13	96	186

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
HK	9	A	95	31	21	241	148
HK	9	W12	100	29	20	275	167
HK	9	W24	101	27	21	224	163
HK	9	W36	99	30	19	267	198
HK	9	W52	96	30	20	217	199

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
HK	9	A	26	86	57	2,6	10
HK	9	W12	45	108	50	3,3	7
HK	9	W24	36	97	59	2,8	7
HK	9	W36	38	124	66	3,0	10
HK	9	W52	40	121	70	2,8	8

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
HK	9	A	31,50	31,00	62,50	0,00	0
HK	9	W12	26,60	31,6	58,2	1,0	1
HK	9	W24	23,00	23,4	46,4	1,0	1
HK	9	W36	27,20	26,4	53,6	0,0	0
HK	9	W52	39,70	39,8	79,5	0,0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
HK	9	A	2,00	0	3	0	18,4
HK	9	W12	1	0	0	0	16,1
HK	9	W24	1	0	0	0	19,2
HK	9	W36	1	0	0	0	12
HK	9	W52	1	0	0	0	15,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	HK	9	2	5	3	5,40	5,40
B	HK	9	3	5	3	4,50	4,50
W4	HK	9	2	4	2	2,7	2,9
W8	HK	9	3	5	2	6,4	5,3
W12	HK	9	2	5	3	3,9	3,7
W16	HK	9	3	9	4	5,2	5,5
W20	HK	9	3	9	4	4,8	5,1
W24	HK	9	4	10	5	5,2	4,9
W28	HK	9	3	8	4	3,4	3,9
W36	HK	9	4	9	4	3,7	4,3
W44	HK	9	3	6	4	4,5	4,3
W52	HK	9	4	8	4	4,6	5,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufriedenheit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	HK	9	4,60		4,90	5,70	4
B	HK	9	4,50		4,50	3,10	1,5
W4	HK	9	4,8		3,8	4,2	3,2
W8	HK	9	4,8		5,2	5,1	5,1
W12	HK	9	3,9		5,2	6,0	3,9
W16	HK	9	5,5		5,3	6,4	3,8
W20	HK	9	3,6		3,9	3,7	4,3
W24	HK	9	4,7		3,1	3,4	3,5
W28	HK	9	4,5		5,0	3,3	4,2
W36	HK	9	4,6		4,0	3,4	2,6
W44	HK	9	4,4		4,0	4,7	3,4
W52	HK	9	4,4		6,1	5,4	3,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	HK	9	7,00	2,20	0,30
B	HK	9	5,20	1,80	0,90
W4	HK	9	5,4	2,2	1,1
W8	HK	9	5,1	2,7	0,7
W12	HK	9	6,9	2,2	0,7
W16	HK	9	7,0	2,3	1,1
W20	HK	9	4,5	2,8	1,2
W24	HK	9	4,6	3,3	4,6
W28	HK	9	5,7	3,8	2,4
W36	HK	9	6,1	3,1	2,3
W44	HK	9	5,8	2,6	1,3
W52	HK	9	7,1	4,5	1,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR-Systolisch (mmHg)-	RR-Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	HK	9	120,00	80	66	1,86	87,00	29,4
B	HK	9	120,00	70	56		87,60	29,6
W4	HK	9	120	70	56		91,00	30,8
W8	HK	9	110,00	80	48		89,00	30,1
W12	HK	9	120,00	90	60		90,00	30,4
W16	HK	9	120,00	80	52		89,50	30,3
W20	HK	9	110,00	80	48		93,00	31,4
W24	HK	9	120,00	70	60		91,00	30,8
W28	HK	9	110,00	70	76		93,00	31,4
W36	HK	9	130,00	80	68		88,70	30,0
W44	HK	9	120,00	80	68		89,80	30,4
W52	HK	9	110,00	80	56		89,80	30,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	TF	12	7,0	6,5	o.B.	o.B.	7,7
B	TF	12	4,0	5,5	o.B.	vermehrt	7,3
W4	TF	12	3,0	5,9	transparent	o.B.	7,9
W8	TF	12	2,0	4,6	transparent	vermehrt	7,8
W12	TF	12	2,0	5,6	o.B.	o.B.	7,7
W16	TF	12	2,0	4,6	transparent	vermehrt	7,9
W20	TF	12	3,0	5,3	transparent	vermehrt	7,8
W24	TF	12	2,0	5,8	o.B.	o.B.	7,7
W28	TF	12	2,0	5,4	transparent	o.B.	7,8
W36	TF	12	2,0	3,8	transparent	l. vermehrt	7,8
W44	TF	12	2,0	3,2	o.B.	o.B.	7,8
W52	TF	12	2,0	3,3	o.B.	o.B.	7,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	TF	12	50	7	8	35
B	TF	12	10	51	12	27
W4	TF	12	0	8	0	92
W8	TF	12	0	0	0	0
W12	TF	12	0	0	0	0
W16	TF	12	0	0	0	0
W20	TF	12	0	0	0	0
W24	TF	12	0	0	0	0
W28	TF	12	0	0	0	0
W36	TF	12	2	2	5	91
W44	TF	12	17	53	12	18
W52	TF	12	43	17	9	31

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	TF	12	65	57	93,0	604,5
B	TF	12	73	61	65,0	357,5
W4	TF	12	8	8	0,1	0,6
W8	TF	12	0	0	<0,1	<0,1
W12	TF	12	0	0	<0,1	<0,1
W16	TF	12	0	0	0,0	0,0
W20	TF	12	0	0	<0,1	<0,1
W24	TF	12	0	0	0,0	0,0
W28	TF	12	0	0	0,0	0,0
W36	TF	12	9	4	<0,1	<0,1
W44	TF	12	82	70	7,8	25,0
W52	TF	12	69	60	18,0	59,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopffdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	TF	12	37	61	15	6
B	TF	12	46	45	25	10
W4	TF	12	8	10	1	2
W8	TF	12	0	0	0	0
W12	TF	12	1	3	2	0
W16	TF	12	0	0	0	0
W20	TF	12	1	0	0	0
W24	TF	12	0	0	0	0
W28	TF	12	0	0	0	0
W36	TF	12	2	2	5	6
W44	TF	12	30	58	35	7
W52	TF	12	26	69	17	1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmatropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	TF	12	0	32	0,0	0,0	neg.
B	TF	12	0	28	1,0	0,0	neg.
W4	TF	12	0	3 von 10	0,0	0,0	neg.
W8	TF	12	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W12	TF	12	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W16	TF	12	0	n.a.	1,0	0,5	n.a.
W20	TF	12	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W24	TF	12	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W28	TF	12	0	n.a.	1,0	0,0	n.a.
W36	TF	12	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W44	TF	12	0	24	0,0	0,0	neg.
W52	TF	12	0	36	0,0	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	TF	12	neg.	neg.				
B	TF	12	27	35	115	87	14,2	
W4	TF	12	n.a.	n.a.	45	102	8,9	
W8	TF	12	n.a.	n.a.				
W12	TF	12	n.a.	n.a.				
W16	TF	12	n.a.	n.a.	12	54	8,5	
W20	TF	12	n.a.	n.a.	41	52	10,2	
W24	TF	12	n.a.	n.a.	48	71	8,0	
W28	TF	12	n.a.	n.a.				
W36	TF	12	n.a.	n.a.				
W44	TF	12	neg.	neg.	13	40	1,7	
W52	TF	12	neg.	neg.	39	47	3,0	

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	TF	12	159	3,53	5,1	137	10,2
B	TF	12	160	2,3	4,13	111	10,2
W4	TF	12	161	< 0,12	< 0,25	368	3,4
W6	TF	12	162	< 0,12	< 0,25	377	7,1
W8	TF	12	163	< 0,12	< 0,25	339	9,5
W12	TF	12	164	< 0,12	< 0,25	421	6
W16	TF	12	165	< 0,12	< 0,25	522	8,7
W18	TF	12	166	< 0,12	< 0,25	582	5,6
W20	TF	12	167	< 0,12	< 0,25	733	13,4
W24	TF	12	168	< 0,12	< 0,25	498	15,2
W28	TF	12	169	0,44	0,63	357	11
W36	TF	12	170	0,3	0,61	193	9,1
W44	TF	12	171	1,82	2,28	193	6,4
W52	TF	12	172	1,64	2,98	153	10

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	TF	12	64,4	1,27	25,224	0,66
B	TF	12	72,0	1,69	28,302	0,74
W4	TF	12	30,7	0,36	14,378	0,83
W6	TF	12	55,7	0,55	10,593	1,04
W8	TF	12	75,1	1,38	13,446	0,88
W12	TF	12	69,8	0,52	12,989	0,67
W16	TF	12	73,3	0,71	11,576	0,7
W18	TF	12	58,4	0,66	10,906	0,73
W20	TF	12	94,1	2,68	14,569	0,74
W24	TF	12	97,8	1,85	11,27	1,07
W28	TF	12	76,2	2,17	19,773	0,67
W36	TF	12	63,3	1,01	19,119	0,73
W44	TF	12	43,1	1,34	16,611	0,51
W52	TF	12	52,7	1,48	19,673	0,61

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
TF	12	A	3,38	5,27	15,7	46,6	88,4
TF	12	W12	5,05	4,74	14,7	43,0	90,7
TF	12	W24	4,69	5,16	15,0	47,0	91,1
TF	12	W36	4,09	5,07	16,0	48,2	95,0
TF	12	W52	3,55	4,76	14,5	43,2	90,7

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
TF	12	A	29,8	33,7	259	137	4,5
TF	12	W12	31,0	34,2	355	135	5,2
TF	12	W24	29,1	31,9	384	136	4,1
TF	12	W36	31,6	33,2	271	139	4,7
TF	12	W52	30,5	33,6	346	139	4,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
TF	12	A	2,30	106	3,0	7,1	87
TF	12	W12	2,40	103	3,6	7,5	83
TF	12	W24	2,40	102	3,8	7,1	88
TF	12	W36	2,40	102	3,4	7,0	83
TF	12	W52	2,40	110	4,6	6,9	87

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
TF	12	A	5,8	14	1,3	0,9	8
TF	12	W12	4,9	14	1,3	0,5	8
TF	12	W24	5,2	14	1,5	0,7	8
TF	12	W36	5,3	19	1,3	0,7	7
TF	12	W52	5,5	18	1,4	0,5	6

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
TF	12	A	8	7	110	168
TF	12	W12	7	7	64	170
TF	12	W24	8	6	55	181
TF	12	W36	8	8	70	142
TF	12	W52	6	8	85	145

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
TF	12	A	104	30	20	272	191
TF	12	W12	94	31	22	234	199
TF	12	W24	93	31	22	196	216
TF	12	W36	91	31	22	196	226
TF	12	W52	91	30	18	318	208

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
TF	12	A	35	133	51	3,7	7
TF	12	W12	50	159	30	6,6	3
TF	12	W24	71	164	38	5,7	4
TF	12	W36	52	155	61	3,7	3
TF	12	W52	52	152	46	4,5	9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
TF	12	A	29,8	29,8	59,6	0	0
TF	12	W12	32,6	26,2	58,8	0	0
TF	12	W24	26,8	22,7	49,5	1	1
TF	12	W36	24,0	16,8	40,8	0	0
TF	12	W52	29,8	28,9	58,7	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
TF	12	A	1	0	0	0	22,8
TF	12	W12	1	0	0	0	27,8
TF	12	W24	1	0	0	0	18,3
TF	12	W36	1	0	0	0	27,3
TF	12	W52	1	0	0	0	22,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	TF	12	0	21	7	8,8	8,9
B	TF	12	1	21	7	8,6	8,4
W4	TF	12	1	22	8	7,5	8,3
W8	TF	12	6	21	7	9,0	9,3
W12	TF	12	9	21	7	9,9	10,0
W16	TF	12	5	21	7	8,7	8,8
W20	TF	12	3	14	7	7,9	8,4
W24	TF	12	6	21	7	8,8	8,5
W28	TF	12	7	21	7	8,9	8,9
W36	TF	12	5	21	7	8,1	8,3
W44	TF	12	5	21	7	7,0	7,3
W52	TF	12	7	21	7	6,9	7,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	TF	12	0,9		7,7	5,0	5,3
B	TF	12	1,6		4,6	4,9	3,8
W4	TF	12	1,5		3,7	3,7	4,6
W8	TF	12	4,8		5,0	5,3	4,5
W12	TF	12	2,1		4,8	4,8	6,3
W16	TF	12	4,6		3,9	6,7	7,1
W20	TF	12	3,2		3,1	3,0	3,9
W24	TF	12	7,8		5,8	6,3	4,3
W28	TF	12	6,4		5,3	5,2	3,4
W36	TF	12	8,3		3,6	3,7	3,0
W44	TF	12	7,6		3,8	6,4	3,3
W52	TF	12	8,1		5,6	6,1	4,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	TF	12	5,3	5,4	2,7
B	TF	12	4,6	3,5	1,4
W4	TF	12	3,6	3,7	1,2
W8	TF	12	5,2	1,1	0,9
W12	TF	12	6,6	0,7	0,8
W16	TF	12	6,5	1,5	1,7
W20	TF	12	4,8	4,2	2,6
W24	TF	12	4,8	3,3	2,0
W28	TF	12	4,6	3,9	1,9
W36	TF	12	3,8	3,9	1,5
W44	TF	12	5,3	2,3	2,2
W52	TF	12	4,9	3,7	3,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	TF	12	90	60	60	1,9	76,7	25,9
B	TF	12	170	70	52		78,8	26,6
W4	TF	12	110	70	68		83,0	28,1
W8	TF	12	120	70	74		83,6	28,3
W12	TF	12	120	80	72		85,6	28,9
W16	TF	12	110	60	80		85,0	28,7
W20	TF	12	120	70	60		87,2	29,5
W24	TF	12	110	80	68		84,8	28,7
W28	TF	12	110	60	60		84,8	28,7
W36	TF	12	100	80	52		81,9	27,7
W44	TF	12	100	80	64		81,1	27,4
W52	TF	12	100	80	56		80,8	27,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	PR	16	3,0	3,3	o.B.	vermehrt	7,8
B	PR	16	2,0	3,3	o.B.	vermehrt	7,9
W4	PR	16	2,0	3,4	transparent	vermehrt	7,9
W8	PR	16	3,0	3,5	transparent	vermehrt	7,9
W12	PR	16	3,0	3,5	transparent	o.B.	7,8
W16	PR	16	2,0	3,0	transparent	vermehrt	7,9
W20	PR	16	1,0	1,6	transparent	vermehrt	8,1
W24	PR	16	2,0	3,0	transparent	vermehrt	7,9
W28	PR	16	2,0	2,2	transparent	vermehrt	7,9
W36	PR	16	2,0	3,5	transparent	l.vermehrt	7,9
W44	PR	16	3,0	2,4	o.B.	o.B.	7,8
W52	PR	16	3,0	3,2	o.B.	o.B.	7,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	PR	16	18	45	14	23
B	PR	16	24	34	13	29
W4	PR	16	12	30	9	49
W8	PR	16	6	44	22	28
W12	PR	16		16	11	73
W16	PR	16	1	1	2	96
W20	PR	16	0	0	0	0
W24	PR	16	0	0	0	0
W28	PR	16	0	0	0	0
W36	PR	16	22	30	17	31
W44	PR	16	37	30	11	22
W52	PR	16	16	36	7	41

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	PR	16	77	63	86,0	283,8
B	PR	16	71	58	91,5	302,0
W4	PR	16	51	42	8,4	28,6
W8	PR	16	72	50	12,6	44,1
W12	PR	16	27	16	0,2	0,7
W16	PR	16	4	2	<0,1	<0,1
W20	PR	16	0	0	0,0	0,0
W24	PR	16	0	0	0,0	0,0
W28	PR	16	0	0	0,0	0,0
W36	PR	16	69	52	5,8	20,3
W44	PR	16	78	67	67,5	162,0
W52	PR	16	59	52	55,0	176,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	PR	16	27	61	41	10
B	PR	16	25	74	17	3
W4	PR	16	20	80	32	9
W8	PR	16	16	74	21	15
W12	PR	16	11	88	18	13
W16	PR	16	3	17	6	8
W20	PR	16	0	0	0	0
W24	PR	16	0	0	0	0
W28	PR	16	0	0	0	0
W36	PR	16	25	74	28	5
W44	PR	16	21	62	38	9
W52	PR	16	19	68	30	1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	PR	16	0	18	2,0	0,0	neg.
B	PR	16	0	22	1,5	0,0	neg.
W4	PR	16	0	42	3,0	0,0	neg.
W8	PR	16	0	24	4,5	0,5	neg.
W12	PR	16	0	7von25	1,0	0,5	neg.
W16	PR	16	0	n.a.	0,5	0,0	neg.
W20	PR	16	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W24	PR	16	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W28	PR	16	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W36	PR	16	0	25	2,5	0,5	ca.5%mix.
W44	PR	16	0	24	2,0	0,0	ca.5%mix.
W52	PR	16	0	27	0,5	0,0	ca.10%mix.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	PR	16	16	11	67	152	4,0	
B	PR	16	neg.	neg.	37	36	1,4	
W4	PR	16	neg.	neg.	28	42	1,4	
W8	PR	16	neg.	neg.				
W12	PR	16	n.a.	n.a.				
W16	PR	16	n.a.	n.a.				
W20	PR	16	neg.	neg.	17	57	1,2	
W24	PR	16	neg.	neg.				
W28	PR	16	neg.	neg.				
W36	PR	16	neg.	neg.				
W44	PR	16	20	neg.				
W52	PR	16	28	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	PR	16	217	4,86	3,88	163	24,7
B	PR	16	218	5,68	4,35	185	22
W4	PR	16	219	< 0,12	< 0,25	384	10,7
W6	PR	16	220	< 0,12	< 0,25	442	10,6
W8	PR	16	221	< 0,12	< 0,25	458	28,2
W12	PR	16	222	< 0,12	< 0,25	517	14,2
W16	PR	16	223	< 0,12	< 0,25	674	15,6
W18	PR	16	224	< 0,12	< 0,25	453	19,7
W20	PR	16	225	< 0,12	< 0,25	424	23,9
W24	PR	16	226	< 0,12	< 0,25	428	24,7
W28	PR	16	227	< 0,12	< 0,25	344	17,9
W36	PR	16	228	1,48	2,43	133	22,9
W44	PR	16	229	2,14	3,55	89,6	28,5
W52	PR	16	230	4,11	7,81	171	23,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	PR	16	68,7	3,7	69,534	0,48
B	PR	16	57,6	1,8	67,851	1,04
W4	PR	16	47,6	1,2	42,725	0,99
W6	PR	16	50,4	0,39	46,003	2,06
W8	PR	16	66,5	2,11	38,881	0,48
W12	PR	16	72,3	1,32	38,044	0,51
W16	PR	16	67,3	1,55	43,788	0,47
W18	PR	16	55,6	1,18	37,38	0,6
W20	PR	16	82,5	2,53	34,01	0,53
W24	PR	16	83,1	2,57	45,368	0,56
W28	PR	16	68,9	1,89	48,843	0,52
W36	PR	16	60,1	2,07	58,836	0,59
W44	PR	16	38,5	2,59	47,154	0,37
W52	PR	16	56,0	2,23	70,733	0,55

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
PR	16	A	4,88	5,04	15,0	44,2	87,7
PR	16	W12	6,39	5,15	15,1	46,3	90,0
PR	16	W24	6,32	5,17	15,3	46,6	90,1
PR	16	W36	4,43	5,23	15,9	47,5	90,9
PR	16	W52	4,24	5,14	14,9	47,5	92,5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
PR	16	A	29,8	33,9	213	140	4,3
PR	16	W12	29,3	32,6	224	137	4,8
PR	16	W24	29,6	32,8	224	138	4,3
PR	16	W36	30,4	33,4	199	141	4,7
PR	16	W52	29,0	31,3	219	142	4,6

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
PR	16	A	2,50	106	3,5	7,6	93
PR	16	W12	2,40	102	4,0	7,5	86
PR	16	W24	2,40	102	4,3	7,6	82
PR	16	W36	2,50	103	4,2	7,6	88
PR	16	W52	2,50	103	4,4	7,2	86

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
PR	16	A	6,2	11	1,1	0,8	13
PR	16	W12	3,9	9	1,2	0,6	11
PR	16	W24	5,1	11	1,2	0,7	11
PR	16	W36	5,4	13	1,3	0,7	9
PR	16	W52	4,8	16	1,2	0,6	9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
PR	16	A	10	11	107	114
PR	16	W12	12	19	71	69
PR	16	W24	10	19	78	83
PR	16	W36	8	12	86	71
PR	16	W52	10	10	86	67

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
PR	16	A	103	59	19	236	198
PR	16	W12	109	34	22	248	205
PR	16	W24	105	34	20	250	186
PR	16	W36	103	39	20	261	184
PR	16	W52	110	38	21	240	208

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
PR	16	A	57	133	54	3,7	<3
PR	16	W12	120	145	36	5,7	< 3
PR	16	W24	69	131	41	4,5	7
PR	16	W36	65	120	51	3,6	< 3
PR	16	W52	61	147	49	4,2	3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
PR	16	A	24,3	19,6	43,9	0	0
PR	16	W12	13,7	12,5	26,2	1	1
PR	16	W24	16,5	15,0	31,5	1	1
PR	16	W36	15,9	13,4	19,3	0	0
PR	16	W52	18,1	18,1	36,2	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
PR	16	A	1	0	0	0	12,6
PR	16	W12	1	0	0	0	14,3
PR	16	W24	1	0	0	0	13,3
PR	16	W36	1	0	0	0	12,4
PR	16	W52	1	0	0	0	11,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	PR	16	3	25	7	6,7	4,9
B	PR	16	3	25	7	4,9	5,9
W4	PR	16	3	25	7	4,7	5,1
W8	PR	16	3	25	7	4,6	4,9
W12	PR	16	3	20	7	4,3	4,9
W16	PR	16	4	25	6	5,0	5,4
W20	PR	16	4	16	6	6,0	4,5
W24	PR	16	4	19,5	6	5,9	5,8
W28	PR	16	4	19	5	4,8	2,8
W36	PR	16	3	25	6	4,6	4,7
W44	PR	16	3,5	25	7	4,8	4,4
W52	PR	16	4	20	5,5	4,7	5,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	PR	16	7,3		6,0	5,1	6,2
B	PR	16	7,6		6,8	5,9	4,7
W4	PR	16	7,9		6,6	6,3	5,3
W8	PR	16	7,4		6,4	5,6	4,2
W12	PR	16	6,6		6,0	4,1	2,4
W16	PR	16	3,8		6,3	4,0	2,4
W20	PR	16	7,1		4,9	5,2	7,3
W24	PR	16	4,2		6,5	4,9	1,8
W28	PR	16	4,2		6,2	5,4	3,2
W36	PR	16	6,1		5,8	4,5	4,5
W44	PR	16	5,7		7,2	5,9	3,1
W52	PR	16	4,7		5,5	5,5	4,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	PR	16	6,5	3,8	1,7
B	PR	16	6,4	1,7	0,9
W4	PR	16	8,0	3,0	0,9
W8	PR	16	6,7	1,0	0,8
W12	PR	16	7,2	2,4	0,6
W16	PR	16	7,1	2,2	0,9
W20	PR	16	7,9	2,1	0,4
W24	PR	16	7,2	2,6	0,7
W28	PR	16	6,7	2,8	0,8
W36	PR	16	6,5	1,2	1,3
W44	PR	16	7,5	2,6	0,8
W52	PR	16	6,6	3,3	0,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	PR	16	110	80	52	1,82	78,0	26,4
B	PR	16	110	80	60		77,0	26,0
W4	PR	16	100	60	60		79,0	26,7
W8	PR	16	110	70	70		80,5	27,2
W12	PR	16	120	90	60		82,8	28,0
W16	PR	16	110	80	60		79,2	26,8
W20	PR	16	100	60	68		80,1	27,1
W24	PR	16	110	70	60		78,0	26,4
W28	PR	16	100	60	64		80,4	27,2
W36	PR	16	90	70	64		78,0	26,4
W44	PR	16	100	70	48		76,8	26,0
W52	PR	16	130	70	72		65,5	22,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	MK	17	2,0	2,1	o.B.	vermehrt	7,9
B	MK	17	4,0	2,6	o.B.	vermehrt	7,9
W4	MK	17	2,0	1,2	transparent	o.B.	8,1
W8	MK	17	2,0	0,9	o.B.	vermehrt	7,9
W12	MK	17	2,0	1,7	transparent	o.B.	7,9
W16	MK	17	2,0	1,5	transparent	o.B.	7,9
W20	MK	17	2,0	2,0	transparent	o.B.	7,7
W24	MK	17	2,0	1,3	transparent	vermehrt	8,4
W28	MK	17	2,0	0,4	transparent	o.B.	7,9
W36	MK	17	2,0	0,8	transparent	Koagel	7,9
W44	MK	17	2,0	0,6	o.B.	o.B.	7,9
W52	MK	17	2,0	0,5	o.B.	o.B.	7,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	MK	17	15	35	5	45
B	MK	17	15	35	5	45
W4	MK	17	12	31	7	50
W8	MK	17	12	44	13	31
W12	MK	17	13	39	15	33
W16	MK	17	7	29	14	50
W20	MK	17	6	38	10	46
W24	MK	17	9	9von20	0	91
W28	MK	17	0	0	0	0
W36	MK	17	14	18	18	50
W44	MK	17	43	9	9	39
W52	MK	17	35	27	8	30

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	MK	17	55	50	91,5	192,2
B	MK	17	55	50	93,0	241,8
W4	MK	17	50	43	7,6	9,1
W8	MK	17	69	56	12,2	11,0
W12	MK	17	67	52	3,4	5,8
W16	MK	17	50	36	0,4	0,6
W20	MK	17	54	44	0,5	1,0
W24	MK	17	9	9	<0,1	<0,1
W28	MK	17	0	0	0,0	0,0
W36	MK	17	50	32	0,1	0,1
W44	MK	17	61	52	30,5	18,3
W52	MK	17	70	62	39,0	19,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	MK	17	31	59	24	4
B	MK	17	32	52	12	16
W4	MK	17	26	51	29	12
W8	MK	17	13	71	42	13
W12	MK	17	15	77	24	7
W16	MK	17	33	64	8	4
W20	MK	17	12	86	8	11
W24	MK	17	3	8 von 15	7	2
W28	MK	17	0	0	0	0
W36	MK	17	2 von 22	20	10	9
W44	MK	17	29	71	19	4
W52	MK	17	26	63	33	14

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	MK	17	0	27	2,0	0,0	20
B	MK	17	0	41	2,5	0,0	30
W4	MK	17	0	31	2,0	0,0	5
W8	MK	17	0	26	2,5	0,0	neg.
W12	MK	17	0	24	0,5	0,0	neg.
W16	MK	17	0	5	0,0	0,0	neg.
W20	MK	17	0	27	1,0	0,0	neg.
W24	MK	17	0	n.a.	1,0	0,0	neg.
W28	MK	17	0	0	6,5	0,5	neg.
W36	MK	17	0	8 von 14	3,5	1,0	neg.
W44	MK	17	0	29	1,5	0,5	neg.
W52	MK	17	0	28	2,0	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	MK	17	neg.	n.a.				
B	MK	17	31	neg.				
W4	MK	17	neg.	neg.	5	13	0,3	
W8	MK	17	neg.	neg.	19	8	1,2	
W12	MK	17	neg.	neg.				
W16	MK	17	n.a.	n.a.	2	15	1,7	
W20	MK	17	neg.	neg.				
W24	MK	17	n.a.	n.a.				
W28	MK	17	neg.	neg.				
W36	MK	17	n.a.	n.a.				
W44	MK	17	neg.	neg.				
W52	MK	17	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	MK	17	231	5	1,21	590	16,4
B	MK	17	232	4,56	1,03	463	18
W4	MK	17	233	0,27	< 0,25	1480	19,9
W6	MK	17	234	0,26	< 0,25	1860	9
W8	MK	17	235	< 0,12	< 0,25	1740	21,3
W12	MK	17	236	< 0,12	< 0,25	1550	12,6
W16	MK	17	237	< 0,12	< 0,25	1700	25,1
W18	MK	17	238	< 0,12	< 0,25	1690	16,6
W20	MK	17	239	< 0,12	< 0,25	1990	26,6
W24	MK	17	240	< 0,12	< 0,25	2000	18,4
W28	MK	17	241	< 0,12	< 0,25	1150	17,6
W36	MK	17	242	0,79	0,52	372	9,8
W44	MK	17	243	5,21	1,41	849	9,1
W52	MK	17	244	7,14	1,76	746	12,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	MK	17	93,9	3,31	26,102	0,55
B	MK	17	73,3	2,88	26,819	0,71
W4	MK	17	93,2	3,79	22,98	4,58
W6	MK	17	62,8	0,96	23,097	2,92
W8	MK	17	95,8	3,21	24,029	0,57
W12	MK	17	65,6	1,72	20,211	0,43
W16	MK	17	146,0	3,05	24,007	0,58
W18	MK	17	118,0	2,01	29,745	0,5
W20	MK	17	148,0	4,09	34,194	0,56
W24	MK	17	128,0	1,5	28,225	0,52
W28	MK	17	65,9	2,7	25,35	0,47
W36	MK	17	35,1	1,86	22,663	0,33
W44	MK	17	64,9	1,8	20,121	0,33
W52	MK	17	64,9	1,91	26,156	0,4

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
MK	17	A	4,54	5,47	15,7	47,0	86,0
MK	17	W12	3,94	5,32	14,8	45,7	85,9
MK	17	W24	4,52	5,49	15,5	49,2	89,6
MK	17	W36	4,34	5,09	14,6	43,0	84,5
MK	17	W52	4,11	5,29	15,1	46,5	87,9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
MK	17	A	28,7	33,4	194	139	4,2
MK	17	W12	27,8	32,4	231	142	4,5
MK	17	W24	28,2	31,5	240	139	4,5
MK	17	W36	28,7	33,9	160	144	4,4
MK	17	W52	28,5	32,5	176	141	4,6

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
MK	17	A	2,40	107	3,1	7,8	82
MK	17	W12	2,30	110	3,2	7,4	89
MK	17	W24	2,20	106	3,5	7,6	91
MK	17	W36	2,40	106	3,7	7,6	89
MK	17	W52	2,41	107	3,3	7,5	93

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
MK	17	A	6,6	14	1,2	0,9	9
MK	17	W12	5,8	12	1,2	0,4	8
MK	17	W24	6,1	14	1,3	0,4	11
MK	17	W36	6,1	18	1,4	0,3	15
MK	17	W52	6,3	17	1,4	0,3	8

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
MK	17	A	7	15	120	157
MK	17	W12	8	17	90	134
MK	17	W24	12	16	103	178
MK	17	W36	32	15	127	159
MK	17	W52	7	11	126	152

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
MK	17	A	107	36	20	270	134
MK	17	W12	100	34	20	256	113
MK	17	W24	112	33	21	250	143
MK	17	W36	114	36	20	256	142
MK	17	W52	100	36	23	231	129

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
MK	17	A	48	66	58	2,3	11
MK	17	W12	44	78	26	4,3	8
MK	17	W24	64	91	39	3,7	3
MK	17	W36	75	78	49	2,9	13
MK	17	W52	36	71	51	2,5	4

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
MK	17	A	14,1	21,5	35,6	0	0
MK	17	W12	14,2	17,1	31,3	1	1
MK	17	W24	8,3	10,5	18,8	1	1
MK	17	W36	12,1	14,2	26,3	1	1
MK	17	W52	19,1	26,3	45,4	1	1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
MK	17	A	1	0	0	0	18,8
MK	17	W12	1	0	0	0	17,2
MK	17	W24	1	0	0	0	20,7
MK	17	W36	1	0	0	0	16,6
MK	17	W52	1	0	0	0	19

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	MK	17	2	20	3	5,9	6,2
B	MK	17	5	18	2	7,5	7,3
W4	MK	17	10	15	3	8,0	8,1
W8	MK	17	7	15	4	7,9	9,2
W12	MK	17	2	5	1	3,9	1,9
W16	MK	17	10	13	7	9,4	9,3
W20	MK	17	10	18	6	5,4	6,4
W24	MK	17	7	15	7	7,4	8,0
W28	MK	17	7	13	5	8,0	8,0
W36	MK	17	7	16	4	5,7	5,8
W44	MK	17	8	10	4	5,4	3,9
W52	MK	17	8	15	2	4,5	3,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufriedenheit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	MK	17	7,2		8,3	5,5	7,6
B	MK	17	7,5		6,9	6,2	7,8
W4	MK	17	0,4		2,5	1,1	7,3
W8	MK	17	9,4		7,2	2,3	8,1
W12	MK	17	8,3		8,7	1,4	1,5
W16	MK	17	9,5		6,9	4,8	7,2
W20	MK	17	9,6		6,2	7,0	6,3
W24	MK	17	9,0		7,9	6,8	6,6
W28	MK	17	8,1		2,8	4,5	0,8
W36	MK	17	8,4		3,3	6,7	2,4
W44	MK	17	7,7		5,7	4,3	7,4
W52	MK	17	4,3		1,6	5,2	3,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	MK	17	4,9	1,1	0,8
B	MK	17	6,3	0,5	1,1
W4	MK	17	3,1	1,6	0,8
W8	MK	17	2,2	0,6	1,1
W12	MK	17	2,2	0,7	6,9
W16	MK	17	3,8	0,8	0,7
W20	MK	17	2,3	0,7	0,6
W24	MK	17	7,3	0,6	0,7
W28	MK	17	1,4	3,5	0,3
W36	MK	17	2,3	0,5	0,4
W44	MK	17	2,4	0,7	0,6
W52	MK	17	1,1	0,6	0,6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR-Systolisch (mmHg)-	RR-Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	MK	17	110	70	68	1,79	68,3	23,1
B	MK	17	120	80	60		69,4	23,5
W4	MK	17	120	90	76		73,4	24,8
W8	MK	17	130	70	80		72,1	24,4
W12	MK	17	120	70	72		73,6	24,9
W16	MK	17	100	80	72		77,1	26,1
W20	MK	17	110	70	80		77,2	26,1
W24	MK	17	110	80	72		77,5	26,2
W28	MK	17	120	70	72		73,1	24,7
W36	MK	17	100	80	60		72,9	24,6
W44	MK	17	110	70	72		72,5	24,5
W52	MK	17	120	80	76		73,3	24,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	MJ	19	3,0	2,8	o.B.	o.B.	7,8
B	MJ	19	4,0	3,4	o.B.	o.B.	7,7
W4	MJ	19	3,0	4,7	o.B.	o.B.	7,4
W8	MJ	19	3,0	1,8	transparent	o.B.	7,7
W12	MJ	19	1,0	3,5	transparent	o.B.	7,9
W16	MJ	19	2,0	1,1	weißlich	o.B.	7,9
W20	MJ	19	4,0	5,4	transparent	o.B.	7,8
W24	MJ	19	3,0	4,2	transparent	o.B.	7,4
W28	MJ	19	2,0	2,5	transparent	o.B.	7,7
W36	MJ	19	2,0	2,5	transparent	o.B.	7,7
W44	MJ	19	2,0	2,4	o.B.	o.B.	7,9
W52	MJ	19	2,0	2,1	o.B.	Koagel	7,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	MJ	19	50	8	6	36
B	MJ	19	48	16	4	32
W4	MJ	19	7	39	13	41
W8	MJ	19	2	1	0	97
W12	MJ	19	0	0	0	0
W16	MJ	19	0	0	0	0
W20	MJ	19	0	0	0	0
W24	MJ	19	0	0	0	0
W28	MJ	19	0	0	0	0
W36	MJ	19	2	2	1	95
W44	MJ	19	45	11	9	35
W52	MJ	19	19	32	12	37

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	MJ	19	64	58	61,5	172,2
B	MJ	19	68	64	61,5	209,1
W4	MJ	19	59	46	27,2	127,8
W8	MJ	19	3	3	<0,1	<0,1
W12	MJ	19	0	0	0,0	0,0
W16	MJ	19	0	0	0,0	0,0
W20	MJ	19	0	0	0,0	0,0
W24	MJ	19	0	0	0,0	0,0
W28	MJ	19	0	0	0,0	0,0
W36	MJ	19	5	4	<0,1	
W44	MJ	19	65	56	60,0	144,0
W52	MJ	19	63	51	15,5	32,6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	MJ	19	40	58	17	5
B	MJ	19	26	58	11	25
W4	MJ	19	34	49	36	9
W8	MJ	19	1	7	4	2
W12	MJ	19	0	0	0	0
W16	MJ	19	0	0	0	0
W20	MJ	19	0	0	0	0
W24	MJ	19	0	0	0	0
W28	MJ	19	0	0	0	0
W36	MJ	19	2	8	2	1
W44	MJ	19	37	62	14	3
W52	MJ	19	31	69	25	4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	MJ	19	0	31	1,5	0,0	neg.
B	MJ	19	0	51	1,0	0,0	5
W4	MJ	19	0	48	1,5	0,0	neg.
W8	MJ	19	0	n.a.	0,0	0,0	
W12	MJ	19	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W16	MJ	19	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W20	MJ	19	0	0	0,0	0,0	neg.
W24	MJ	19	0	0	0,0	0,0	neg.
W28	MJ	19	0	0	0,5	0,0	neg.
W36	MJ	19	0	0	0,0	0,0	neg.
W44	MJ	19	0	0	3,0	0,0	5
W52	MJ	19	0	31	0,0	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	MJ	19	neg.	neg.				
B	MJ	19	23	neg.				
W4	MJ	19	neg.	neg.				
W8	MJ	19			11	9	2,1	
W12	MJ	19	n.a.	n.a.	25	15	3,7	
W16	MJ	19	n.a.	n.a.	22	4	2,0	
W20	MJ	19	neg.	neg.				
W24	MJ	19	neg.	neg.				
W28	MJ	19	neg.	neg.				
W36	MJ	19	neg.	neg.				
W44	MJ	19	16	neg.	23	43	4,7	
W52	MJ	19	18	neg.	36	29	3,4	

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A			252	2,98	2,66	147	20,2
B			253	4,04	3,64	349	20,8
W4			254	< 0,12	< 0,25	411	19,2
W6			255	< 0,12	< 0,25	368	10,6
W8			256	< 0,12	< 0,25	583	28,3
W12			257	< 0,12	< 0,25	513	24,6
W16			258	< 0,12	< 0,25	333	22,1
W18			259	< 0,12	< 0,25	383	18,2
W20			260	< 0,12	< 0,25	467	26,5
W24			261	< 0,12	< 0,25	392	16,6
W28			262	< 0,12	< 0,25	186	16,4
W36			263	3,63	2,93	157	18,7
W44			264	3,66	3,45	243	20,1
W52			265	3,19	3,13	198	14,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	MJ	19	58,3	2,13	36,155	0,53
B	MJ	19	76,8	1,76	38,498	0,63
W4	MJ	19	80,9	1,16	25,429	1,3
W6	MJ	19	38,8	0,62	18,547	1,17
W8	MJ	19	95,2	1,83	16,72	0,94
W12	MJ	19	96,3	1,3	15,78	0,68
W16	MJ	19	80,6	1,72	22,825	0,72
W18	MJ	19	76,9	0,34	21,408	0,67
W20	MJ	19	96,2	1,86	17	0,76
W24	MJ	19	80,6	1,52	21,219	0,71
W28	MJ	19	42,0	2,45	22,442	0,61
W36	MJ	19	59,5	1,46	30,665	0,54
W44	MJ	19	62,6	2,32	31,078	0,57
W52	MJ	19	34,0	1,47	30,458	0,73

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
MJ	19	A	6,59	5,42	15,6	45,3	83,5
MJ	19	W12	7,58	5,80	15,7	48,8	84,1
MJ	19	W24	6,10	5,76	16,1	49,9	86,6
MJ	19	W36	8,26	5,48	15,8	45,2	82,4
MJ	19	W52	10,53	5,66	15,6	48,4	85,5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
MJ	19	A	28,8	34,5	225	141	4,1
MJ	19	W12	27,1	32,2	256	139	4,0
MJ	19	W24	28,0	32,3	254	139	4,3
MJ	19	W36	28,8	35,0	212	143	4,2
MJ	19	W52	27,6	32,2	249	140	4,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
MJ	19	A	2,50	107	4,3	7,7	96
MJ	19	W12	2,40	104	4,7	7,6	90
MJ	19	W24	2,30	103	4,6	7,5	104
MJ	19	W36	2,40	103	4,7	7,6	94
MJ	19	W52	2,43	104	4,8	7,2	93

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
MJ	19	A	5,9	16	1,0	0,6	8
MJ	19	W12	6,6	15	1,1	0,5	10
MJ	19	W24	5,8	11	1,2	0,4	10
MJ	19	W36	5,3	12	1,2	0,3	7
MJ	19	W52	5,3	12	1,1	0,3	7

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
MJ	19	A	6	8	185	135
MJ	19	W12	9	9	117	147
MJ	19	W24	12	9	124	138
MJ	19	W36	10	9	161	126
MJ	19	W52	6	8	175	127

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
MJ	19	A	95	30	20	266	135
MJ	19	W12	102	29	21	200	160
MJ	19	W24	96	32	22	229	173
MJ	19	W36	108	31	20	275	207
MJ	19	W52	92	32	20	260	162

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
MJ	19	A	127	74	36	3,8	< 3
MJ	19	W12	135	102	31	5,2	<3
MJ	19	W24	162	111	30	5,8	< 3
MJ	19	W36	286	110	40	5,2	5
MJ	19	W52	221	85	33	4,9	3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
MJ	19	A	25,1	20,2	45,3	0	0
MJ	19	W12	14,8	14,8	29,4	0	0
MJ	19	W24	7,2	7,4	14,6	1	1
MJ	19	W36	10,5	10,5	21,0	1	1
MJ	19	W52	22,1	19,8	41,9	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhodenrechts	Nebenhodenlinks	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
MJ	19	A	1	0	0	0	22,2
MJ	19	W12	1	0	0	0	16,2
MJ	19	W24	1	0	0	0	22,8
MJ	19	W36	1	0	0	0	17,1
MJ	19	W52	1	0	0	0	16,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	MJ	19	4	15	4	7,2	7,3
B	MJ	19	5	13	6	6,5	5,0
W4	MJ	19	1	35	3	9,2	9,2
W8	MJ	19	5	18	6	9,2	8,9
W12	MJ	19	8	20	6	9,2	8,4
W16	MJ	19	5	15	5	6,9	6,4
W20	MJ	19	3	8	3	5,1	6,1
W24	MJ	19	4	15	3	7,5	7,6
W28	MJ	19	6	10	2	6,5	5,6
W36	MJ	19	6	14	3	6,7	6,9
W44	MJ	19	5	15	4	4,2	5,4
W52	MJ	19	4	14	2	5,4	5,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufriedenheit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	MJ	19	1,7		5,5	5,4	4,5
B	MJ	19	2,5		6,2	5,8	3,1
W4	MJ	19	8,1		5,4	4,2	8,7
W8	MJ	19	7,7		6,9	5,9	8,7
W12	MJ	19	8,3		7,1	6,3	8,5
W16	MJ	19	6,2		6,2	5,9	6,6
W20	MJ	19	6,9		7,2	6,3	6,2
W24	MJ	19	7,3		6,1	5,8	6,8
W28	MJ	19	5,9		4,6	5,2	5,9
W36	MJ	19	6,0		5,2	5,5	6,2
W44	MJ	19	5,3		4,5	5,8	5,3
W52	MJ	19	3,3		4,2	4,5	3,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	MJ	19	6,3	2,8	4,2
B	MJ	19	7,0	7,0	1,9
W4	MJ	19	8,4	1,1	1,4
W8	MJ	19	8,5	1,2	1,5
W12	MJ	19	8,5	1,9	2,1
W16	MJ	19	7,2	1,9	1,9
W20	MJ	19	7,5	3,6	1,0
W24	MJ	19	7,3	1,8	1,9
W28	MJ	19	6,6	4,0	1,4
W36	MJ	19	6,2	2,7	1,9
W44	MJ	19	5,4	4,3	1,5
W52	MJ	19	5,1	4,8	2,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR-Systolisch (mmHg)-	RR-Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	MJ	19	140	90	80	1,73	62,2	21,0
B	MJ	19	130	80	60		63,0	21,3
W4	MJ	19	130	80	72		64,0	21,6
W8	MJ	19	130	100	100		67,8	22,9
W12	MJ	19	130	70	76		72,8	24,6
W16	MJ	19	130	80	88		73,2	24,7
W20	MJ	19	120	80	76		74,5	25,2
W24	MJ	19	130	80	80		76,8	26,0
W28	MJ	19	120	80	72		77,6	26,2
W36	MJ	19	120	80	80		76,7	25,9
W44	MJ	19	120	80	68		72,6	24,5
W52	MJ	19	120	70	72		71,0	24,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	LM	22	3,0	2,3	o.B.	o.B.	7,9
B	LM	22	3,0	2,8	transparent	o.B.	8,1
W4	LM	22	2,0	2,5	transparent	o.B.	7,9
W8	LM	22	2,0	2,4	transparent	o.B.	7,7
W12	LM	22	2,0	3,0	transparent	Koagel	8,1
W16	LM	22	2,0	3,1	transparent	o.B.	8,0
W20	LM	22	2,0	1,5	transparent	o.B.	8,1
W24	LM	22	2,0	2,5	transparent	o.B.	7,9
W28	LM	22	2,0	1,3	transparent	o.B.	7,9
W36	LM	22	2,0	2,5	o.B.	o.B.	8,0
W44	LM	22	3,0	1,9	transparent	o.B.	7,9
W52	LM	22	2,0	2,4	o.B.	o.B.	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	LM	22	17	53	13	17
B	LM	22	21	35	6	38
W4	LM	22	0	0	0	0
W8	LM	22	0	0	0	0
W12	LM	22	0	0	0	0
W16	LM	22	0	0	0	0
W20	LM	22	0	0	0	0
W24	LM	22	0	0	0	0
W28	LM	22	14	24	12	50
W36	LM	22	40	15	6	39
W44	LM	22	44	11	12	33
W52	LM	22	35	15	6	44

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	LM	22	83	70	74,0	170,2
B	LM	22	62	56	28,8	80,6
W4	LM	22	0	0	0,0	0,0
W8	LM	22	0	0	0,0	0,0
W12	LM	22	0	0	0,0	0,0
W16	LM	22	0	0	0,0	0,0
W20	LM	22	0	0	0,0	0,0
W24	LM	22	0	0	0,0	0,0
W28	LM	22	50	38	5,6	7,3
W36	LM	22	61	55	56,0	140,0
W44	LM	22	67	55	82,0	155,8
W52	LM	22	56	50	93,5	224,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normal-formen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	LM	22	24	64	39	13
B	LM	22	23	69	17	10
W4	LM	22	0	0	0	0
W8	LM	22	0	0	0	0
W12	LM	22	0	0	0	0
W16	LM	22	0	0	0	0
W20	LM	22	0	0	0	0
W24	LM	22	0	0	0	0
W28	LM	22	14	84	27	9
W36	LM	22	37	73	15	2
W44	LM	22	43	55	20	4
W52	LM	22	28	71	19	3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	LM	22	0	32	3,5	0,0	neg.
B	LM	22	0	34	5,5	1,0	neg.
W4	LM	22	0	n.a.	3,0	1,0	neg.
W8	LM	22	0	n.a.	7,0	1,0	neg.
W12	LM	22	0	n.a.	1,5	0,5	neg.
W16	LM	22	0	0	6,0	0,5	neg.
W20	LM	22	0	0	5,5	4,5	neg.
W24	LM	22	0	0	16,0	1,5	neg.
W28	LM	22	0	19	8,5	0,5	neg.
W36	LM	22	0	33	4,5	0,5	neg.
W44	LM	22	0	25	3,0	0,5	5
W52	LM	22	0	40	3,0	0,5	5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	LM	22	neg.	neg.	66	113	2,8	
B	LM	22	neg.	neg.	24	45	1,7	
W4	LM	22	neg.	neg.				
W8	LM	22	neg.	neg.	17	28	1,6	
W12	LM	22	neg.	neg.	8	39	2,3	
W16	LM	22	neg.	neg.	2	40	2,4	
W20	LM	22	neg.	neg.	2	17	0,9	
W24	LM	22	neg.	neg.				
W28	LM	22	neg.	neg.				
W36	LM	22	neg.	neg.				
W44	LM	22	neg.	neg.				
W52	LM	22	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	LM	22	291	4,42	4,76	131	17
B	LM	22	292	3,87	4,44	125	20,5
W4	LM	22	293	< 0,12	0,25	371	13,6
W6	LM	22	294	< 0,12	0,27	296	8,1
W8	LM	22	295	< 0,12	< 0,25	414	17,5
W12	LM	22	296	< 0,12	0,26	383	15
W16	LM	22	297	< 0,12	0,28	363	19,9
W18	LM	22	298	< 0,12	0,36	308	14,3
W20	LM	22	299	< 0,12	0,35	223	22,2
W24	LM	22	300	< 0,12	0,61	209	15,3
W28	LM	22	301	1,12	2,38	318	18,7
W36	LM	22	302	1,4	3,29	106	19,7
W44	LM	22	303	1,49	4,67	119	18,4
W52	LM	22	304	2,44	4,57	160	16,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	LM	22	80,3	2,01	25,303	0,45
B	LM	22	72,8	2,09	25,834	0,44
W4	LM	22	41,1	1	20,145	2,24
W6	LM	22	28,8	0,59	18,936	0,91
W8	LM	22	69,4	1,1	19,167	0,62
W12	LM	22	57,1	1,16	18,348	0,48
W16	LM	22	69,2	1,01	18,05	0,52
W18	LM	22	62,8	0,91	17,852	0,49
W20	LM	22	82,0	1,23	20,643	0,41
W24	LM	22	53,3	1,13	24,747	0,85
W28	LM	22	62,5	0,98	23,406	0,59
W36	LM	22	81,1	1,24	19,827	0,52
W44	LM	22	68,6	1,24	22,065	0,37
W52	LM	22	66,4	1,74	23,326	0,41

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
LM	22	A	4,64	4,92	15,1	45,9	93,3
LM	22	W12	4,90	5,47	15,9	51,2	93,6
LM	22	W24	4,67	5,24	16,0	51,1	97,5
LM	22	W36	5,61	4,90	15,4	45,5	92,9
LM	22	W52	4,81	5,16	15,8	48,6	94,2

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
LM	22	A	30,7	32,9	319	136	4,1
LM	22	W12	29,1	31,1	347	139	4,8
LM	22	W24	30,5	31,3	338	138	4,4
LM	22	W36	31,4	33,8	296	140	4,7
LM	22	W52	30,6	32,5	350	141	4,4

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
LM	22	A	2,50	104	3,0	7,6	91
LM	22	W12	2,50	106	2,9	7,8	93
LM	22	W24	2,40	104	3,1	7,6	95
LM	22	W36	2,50	103	3,2	7,2	100
LM	22	W52	2,47	104	3,0	7,2	91

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
LM	22	A	4,9	11	1,0	0,9	8
LM	22	W12	4,9	11	1,0	1,0	8
LM	22	W24	4,6	12	1,1	0,7	9
LM	22	W36	4,8	12	1,2	0,7	10
LM	22	W52	5,1	11	1,1	0,7	10

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
LM	22	A	5	12	130	127
LM	22	W12	7	23	102	136
LM	22	W24	8	24	95	128
LM	22	W36	10	18	129	126
LM	22	W52	11	22	127	129

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
LM	22	A	117	27	20	290	286
LM	22	W12	122	21	24	185	292
LM	22	W24	118	28	21	247	272
LM	22	W36	118	29	20	294	294
LM	22	W52	112	27	21	266	293

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
LM	22	A	207	192	53	5,4	< 3
LM	22	W12	211	214	36	8,1	3
LM	22	W24	317	169	40	6,8	3
LM	22	W36	270	190	50	5,9	< 3
LM	22	W52	328	177	50	5,9	3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
LM	22	A	22,2	22,9	45,1	0	0
LM	22	W12	20,9	18,7	39,6	1	1
LM	22	W24	9,7	11,6	21,3	0	0
LM	22	W36	22,0	16,4	38,4	0	0
LM	22	W52	25,0	25,6	55,6	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
LM	22	A	1	1	1	0	21,9
LM	22	W12	1	0	0	0	18,7
LM	22	W24	1	1	0	0	25,3
LM	22	W36	1	0	0	0	19,4
LM	22	W52	1	0	0	0	17

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	LM	22	5	10	7	8,4	8,2
B	LM	22	10	17	7	8,7	9,4
W4	LM	22	12	20	7	9,9	9,8
W8	LM	22	16	20	7	7,3	8,2
W12	LM	22	11	15	7	8,0	6,7
W16	LM	22	10	15	7	9,6	9,1
W20	LM	22	10	14	7	7,9	6,9
W24	LM	22	6	10	7	8,4	8,7
W28	LM	22	5	10	7	7,2	5,8
W36	LM	22	6	7	7	4,0	4,3
W44	LM	22	7	14	7	5,6	6,3
W52	LM	22	5	10	7	6,5	6,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	LM	22	5,9		2,7	6,3	1,7
B	LM	22	9,4		4,3	5,8	1,5
W4	LM	22	7,9		4,1	3,5	6,3
W8	LM	22	7,9		3,6	4,1	4,5
W12	LM	22	7,0		2,7	4,0	5,0
W16	LM	22	6,8		3,1	2,4	5,0
W20	LM	22	8,0		3,2	3,4	5,8
W24	LM	22	8,8		4,7	3,3	4,8
W28	LM	22	5,8		5,7	3,8	3,4
W36	LM	22	3,4		4,6	3,8	4,3
W44	LM	22	5,7		3,9	3,6	5,0
W52	LM	22	6,4		3,8	3,5	6,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	LM	22	4,8	6,8	0,1
B	LM	22	4,4	4,7	0,2
W4	LM	22	4,9	4,4	0,3
W8	LM	22	4,4	5,0	3,6
W12	LM	22	4,2	6,6	0,2
W16	LM	22	4,9	2,7	0,3
W20	LM	22	4,7	2,5	0,2
W24	LM	22	4,9	2,4	4,3
W28	LM	22	4,4	2,7	5,3
W36	LM	22	4,7	3,2	0,3
W44	LM	22	4,3	2,2	0,0
W52	LM	22	4,3	5,1	0,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	LM	22	120	90	80	1,84	75,0	25,4
B	LM	22	110	70	80		75,0	25,4
W4	LM	22	130	80	80		76,1	25,7
W8	LM	22	120	80	100		78,0	26,4
W12	LM	22	120	80	88		77,5	26,2
W16	LM	22	110	70	60		79,6	26,9
W20	LM	22	120	70	76		82,0	27,7
W24	LM	22	110	70	74		82,7	28,0
W28	LM	22	120	70	70		81,9	27,7
W36	LM	22	110	70	68		80,6	27,2
W44	LM	22	110	70	80		81,7	27,6
W52	LM	22	120	80	68		82,2	27,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	VB	26	5,0	2,8	o.B.	o.B.	7,9
B	VB	26	3,0	3,2	o.B.	o.B.	7,8
W4	VB	26	5,0	4,9	transparent	o.B.	7,9
W8	VB	26	4,0	4,0	transparent	o.B.	7,8
W12	VB	26	4,0	4,2	transparent	o.B.	7,8
W16	VB	26	4,0	2,4	transparent	o.B.	8,0
W20	VB	26	3,0	4,1	transparent	o.B.	7,9
W24	VB	26	5,0	5,8	transparent	o.B.	7,8
W28	VB	26	4,0	3,3	transparent	o.B.	7,9
W36	VB	26	5,0	4,0	transparent	o.B.	8,1
W44	VB	26	4,0	3,0	transparent	o.B.	7,7
W52	VB	26	4,0	3,7	o.B.	o.B.	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	VB	26	14	37	11	38
B	VB	26	28	23	8	41
W4	VB	26	24	29	13	34
W8	VB	26	2	16	8	74
W12	VB	26	5	23	20	52
W16	VB	26	1	1	1	97
W20	VB	26	16 von 20	3	0	97
W24	VB	26	4	48	10	38
W28	VB	26	13	38	13	36
W36	VB	26	0	2	4	94
W44	VB	26	3	33	18	46
W52	VB	26	12	42	7	39

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	VB	26	62	51	60,5	169,4
B	VB	26	59	51	84,0	268,8
W4	VB	26	66	53	15,9	77,9
W8	VB	26	26	18	0,3	1,2
W12	VB	26	48	28	0,1	0,4
W16	VB	26	3	2	<0,1	<0,1
W20	VB	26	3	3	<0,1	<0,1
W24	VB	26	62	52	0,3	1,7
W28	VB	26	64	51	0,2	0,7
W36	VB	26	6	2	<0,1	<0,1
W44	VB	26	54	36	2,6	7,8
W52	VB	26	61	54	30,0	111,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	VB	26	22	77	26	5
B	VB	26	19	79	39	8
W4	VB	26	4	80	55	6
W8	VB	26	5	91	16	14
W12	VB	26	3	24	10	8
W16	VB	26	1	9	9	8
W20	VB	26	2	18 von 20	10	0
W24	VB	26	7	90	11	20
W28	VB	26	10	86	48	18
W36	VB	26	1	7	9	3
W44	VB	26	19	80	25	4
W52	VB	26	22	76	22	6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	VB	26	0	42	4,0	0,0	neg.
B	VB	26	0	33	5,9	0,5	neg.
W4	VB	26	0	32	7,5	2,5	neg.
W8	VB	26	0	13 von 20	0,5	0,0	neg.
W12	VB	26	0	4 von 10	1,0	0,5	neg.
W16	VB	26	0	n.a.	0,5	0,0	n.a.
W20	VB	26	0	n.a.	4,5	4,5	neg.
W24	VB	26	0	3 von 10	7,5	0,0	neg.
W28	VB	26	0	3 von 5	1,0	0,5	neg.
W36	VB	26	0	n.a.	4,0	3,0	neg.
W44	VB	26	0	28	1,5	0,0	neg.
W52	VB	26	0	35	1,0	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	VB	26	neg.	neg.	59	64	2,2	
B	VB	26	neg.	neg.				
W4	VB	26	neg.	neg.	101	89	4,3	
W8	VB	26	n.a.	n.a.	59	57	2,5	
W12	VB	26	n.a.	n.a.				
W16	VB	26	n.a.	n.a.	9	29	0,2	
W20	VB	26	neg.	neg.	39	51	1,7	
W24	VB	26	neg.	neg.				
W28	VB	26	neg.	neg.				
W36	VB	26	n.a.	n.a.	72	74	6,2	
W44	VB	26	neg.	neg.				
W52	VB	26	neg.	neg.	16	48	3,7	

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	VB	26	349	3,43	1,8	213	22,1
B	VB	26	350	3,08	1,53	254	19,7
W4	VB	26	351	< 0,12	< 0,25	420	7,8
W6	VB	26	352	0,13	< 0,25	417	7
W8	VB	26	353	< 0,12	< 0,25	455	30,1
W12	VB	26	354	< 0,12	< 0,25	373	13,9
W16	VB	26	355	< 0,12	< 0,25	374	19,1
W18	VB	26	356	< 0,12	< 0,25	294	15,9
W20	VB	26	357	< 0,12	< 0,25	314	24
W24	VB	26	358	< 0,12	< 0,25	313	23,1
W28	VB	26	359	< 0,12	< 0,25	230	19,4
W36	VB	26	360	0,66	0,61	232	13,6
W44	VB	26	361	3,1	1,43	480	21,2
W52	VB	26	362	2,3	1,71	250	21,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	VB	26	85,6	2,53	45,227	0,36
B	VB	26	54,0	2,43	40,201	0,48
W4	VB	26	38,7	0,78	23,71	0,49
W6	VB	26	38,7	0,34	21,801	0,3
W8	VB	26	77,5	2,86	29,379	0,52
W12	VB	26	63,8	1	23,754	0,41
W16	VB	26	87,8	1,7	18,225	0,47
W18	VB	26	67,7	0,89	27,846	0,48
W20	VB	26	122,0	2,88	n.a.	0,69
W24	VB	26	87,1	1,99	26,516	1,28
W28	VB	26	87,3	2,18	28,892	0,36
W36	VB	26	58,9	1,92	30,942	0,42
W44	VB	26	58,0	2,25	32,377	0,48
W52	VB	26	81,6	1,97	28,068	0,45

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukoyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
VB	26	A	6,15	5,33	16,1	47,2	88,6
VB	26	W12	7,92	5,61	16,1	51,0	90,9
VB	26	W24	6,26	5,67	16,6	52,1	91,8
VB	26	W36	5,88	5,49	16,6	48,3	87,9
VB	26	W52	6,82	5,44	16,5	51,2	94,1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
VB	26	A	30,2	34,1	229	138	4,1
VB	26	W12	28,7	31,6	282	140	4,7
VB	26	W24	29,3	31,9	253	137	4,5
VB	26	W36	30,2	34,4	232	141	4,5
VB	26	W52	30,3	32,2	234	139	4,5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
VB	26	A	2,30	106	3,7	7,2	77
VB	26	W12	2,30	106	3,6	7,4	74
VB	26	W24	2,30	105	3,4	7,5	86
VB	26	W36	2,40	102	3,7	7,6	92
VB	26	W52	2,29	108	4,1	7,1	82

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
VB	26	A	5,0	19	1,0	1,2	15
VB	26	W12	4,3	15	0,9	0,6	11
VB	26	W24	4,5	9	1,0	0,4	73
VB	26	W36	4,6	15	1,2	0,5	11
VB	26	W52	4,9	13	1,0	0,6	9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
VB	26	A	10	7	97	200
VB	26	W12	10	9	72	192
VB	26	W24	40	9	84	312
VB	26	W36	10	8	87	200
VB	26	W52	6	8	92	178

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
VB	26	A	93	52	28	111	157
VB	26	W12	93	30	25	144	162
VB	26	W24	98	31	23	157	151
VB	26	W36	96	33	23	162	179
VB	26	W52	86	32	24	116	141

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
VB	26	A	70	92	51	3,1	46
VB	26	W12	83	99	46	3,5	48
VB	26	W24	34	94	50	3,0	34
VB	26	W36	68	108	57	3,1	77
VB	26	W52	64	72	56	2,5	75

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
VB	26	A	24,0	27,8	51,8	0	0
VB	26	W12	23,0	30,2	53,2	1	1
VB	26	W24	24,8	20,6	55,4	0	0
VB	26	W36	12,7	21,0	33,7	1	0
VB	26	W52	26,4	34,5	60,9	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
VB	26	A	1	0	0	0	16,8
VB	26	W12	1	0	0	0	16,8
VB	26	W24	1	0	0	0	19,5
VB	26	W36	1	0	0	0	14,5
VB	26	W52	1	0	0	0	17,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	VB	26	4	4	3	4,7	4,5
B	VB	26	1	2	1	1,5	4,3
W4	VB	26	1	4	3	3,3	3,9
W8	VB	26	3	5	2	2,4	5,3
W12	VB	26	8	9	7	6,2	7,9
W16	VB	26	8	7	7	6,4	7,3
W20	VB	26	6	4	6	3,8	3,4
W24	VB	26	3	5	4	4,5	4,3
W28	VB	26	3	5	3	2,0	2,1
W36	VB	26	2	2	1	1,7	1,8
W44	VB	26	2	2	0	2,1	1,7
W52	VB	26	3	5	5	2,7	3,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	VB	26	4,2		7,7	5,0	5,3
B	VB	26	1,7		4,6	4,9	3,8
W4	VB	26	4,2		3,7	3,7	4,6
W8	VB	26	5,4		5,0	5,3	4,5
W12	VB	26	8,2		4,8	4,8	6,3
W16	VB	26	7,1		3,9	6,7	7,1
W20	VB	26	3,7		3,1	3,0	3,9
W24	VB	26	4,2		5,8	6,3	4,3
W28	VB	26	3,5		5,3	5,2	3,4
W36	VB	26	1,8		3,6	3,7	3,0
W44	VB	26	3,7		3,8	6,4	3,3
W52	VB	26	4,2		5,6	6,1	4,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	VB	26	5,3	5,4	2,7
B	VB	26	4,6	3,5	1,4
W4	VB	26	3,6	3,7	1,2
W8	VB	26	5,2	1,1	0,9
W12	VB	26	6,6	0,7	0,8
W16	VB	26	6,5	1,5	1,7
W20	VB	26	4,8	4,2	2,6
W24	VB	26	4,8	3,3	2,0
W28	VB	26	4,6	3,9	1,9
W36	VB	26	3,8	3,9	1,5
W44	VB	26	5,3	2,3	2,2
W52	VB	26	4,9	3,7	3,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	VB	26	110	70	52	1,77	71,0	24,0
B	VB	26	110	70	60		73,2	24,7
W4	VB	26	100	60	60		73,0	24,7
W8	VB	26	100	60	68		73,5	24,8
W12	VB	26	110	80	60		74,7	25,3
W16	VB	26	120	80	60		77,2	26,1
W20	VB	26	100	60	60		78,2	26,4
W24	VB	26	110	80	80		77,1	26,1
W28	VB	26	120	70	60		78,0	26,4
W36	VB	26	100	60	72		75,5	25,5
W44	VB	26	110	70	68		73,4	24,8
W52	VB	26	90	60	72		72,3	24,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	RE	30	4,0	5,6	o.B.	o.B.	7,9
B	RE	30	3,0	3,7	o.B.	vermehrt	7,9
W4	RE	30	3,0	7,1	transparent	vermehrt	7,8
W8	RE	30	3,0	6,7	transparent	o.B.	7,7
W12	RE	30	3,0	7,0	transparent	o.B.	7,9
W16	RE	30	2,0	5,8	transparent	o.B.	7,8
W20	RE	30	2,0	5,8	transparent	vermehrt	7,9
W24	RE	30	3,0	3,7	transparent	o.B.	7,9
W28	RE	30	3,0	5,7	transparent	o.B.	7,9
W36	RE	30	7,0	7,0	o.B.	o.B.	7,9
W44	RE	30	3,0	4,6	o.B.	o.B.	7,9
W52	RE	30	3,0	5,5	o.B.	o.B.	7,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	RE	30	44	10	7	39
B	RE	30	27	33	8	32
W4	RE	30	26	31	7	36
W8	RE	30	14	35	14	37
W12	RE	30	4	0	0	96
W16	RE	30	0	1	0	99
W20	RE	30	0	0	0	0
W24	RE	30	0	0	0	0
W28	RE	30	0	0	0	0
W36	RE	30	15	44	10	31
W44	RE	30	52	17	5	26
W52	RE	30	43	15	9	33

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	RE	30	61	54	111,0	621,6
B	RE	30	68	60	40,0	148,0
W4	RE	30	64	57	19,2	136,3
W8	RE	30	63	49	2,3	15,4
W12	RE	30	4	4	<0,1	<0,1
W16	RE	30	1	1	<0,1	<0,1
W20	RE	30	0	0	<0,1	<0,1
W24	RE	30	0	0	0,0	0,0
W28	RE	30	0	0	0,0	0,0
W36	RE	30	69	59	8,1	56,7
W44	RE	30	74	69	48,0	220,8
W52	RE	30	67	58	47,0	258,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	RE	30	36	64	20	7
B	RE	30	28	62	38	9
W4	RE	30	24	54	29	9
W8	RE	30	19	70	16	15
W12	RE	30	0	0	0	0
W16	RE	30	0	0	0	0
W20	RE	30	1	0	0	0
W24	RE	30	0	0	0	0
W28	RE	30	0	0	0	0
W36	RE	30	10	76	39	11
W44	RE	30	29	68	28	5
W52	RE	30	37	60	20	5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen (10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	RE	30	0	33	2,0	1,0	5
B	RE	30	0	40	0,0	0,0	neg.
W4	RE	30	0	30	3,0	0,5	neg.
W8	RE	30	0	4 von 10	2,5	0,5	n.a.
W12	RE	30	0	n.a.	2,0	0,0	n.a.
W16	RE	30	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W20	RE	30	0	n.a.	0,0	0,0	n.a.
W24	RE	30	0	n.a.	2,0	0,5	n.a.
W28	RE	30	0	n.a.	2,0	0,5	n.a.
W36	RE	30		21	1,5	0,0	neg.
W44	RE	30	0	22	2,5	0,5	neg.
W52	RE	30	0	26	1,5	0,5	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	RE	30	neg.	neg.				Kultur
B	RE	30	neg.	neg.				
W4	RE	30	neg.	neg.				
W8	RE	30	n.a.	n.a.	29	55	2,8	
W12	RE	30	n.a.	n.a.	7	63	3,5	
W16	RE	30	n.a.	n.a.				
W20	RE	30	n.a.	n.a.	116	58	4,5	
W24	RE	30	n.a.	n.a.				
W28	RE	30	n.a.	n.a.				
W36	RE	30	10	neg.	165	37	4,7	
W44	RE	30	n.a.	n.a.	63	75	8,6	
W52	RE	30	neg.	neg.				
	RE	30						

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	RE	30	407	2,06	1,32	168	14,8
B	RE	30	408	2,96	1,95	203	12,7
W4	RE	30	409	< 0,12	< 0,25	420	10,5
W6	RE	30	410	< 0,12	< 0,25	241	7,4
W8	RE	30	411	< 0,12	< 0,25	218	26,8
W12	RE	30	412	< 0,12	< 0,25	188	12,4
W16	RE	30	413	< 0,12	< 0,25	258	16,4
W18	RE	30	414	< 0,12	< 0,25	335	11,7
W20	RE	30	415	< 0,12	< 0,25	356	24,6
W24	RE	30	416	< 0,12	< 0,25	356	15
W28	RE	30	417	0,18	< 0,25	179	16
W36	RE	30	418	1,9	1,35	187	16,9
W44	RE	30	419	1,94	2,13	132	11,8
W52	RE	30	420	2,56	3,16	122	15,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	RE	30	74,3	0,61	16,18	0,61
B	RE	30	68,9	0,81	12,739	1,87
W4	RE	30	61,6	0,44	16,706	2,25
W6	RE	30	43,6	0,26	15,353	1,45
W8	RE	30	99,2	1,04	18,2	0,85
W12	RE	30	60,0	0,62	17,517	0,72
W16	RE	30	68,8	0,8	16,131	0,83
W18	RE	30	61,6	0,72	14,433	0,81
W20	RE	30	103,0	1,41	15,663	0,74
W24	RE	30	78,3	0,84	16,11	0,75
W28	RE	30	37,1	0,73	18,327	0,68
W36	RE	30	65,5	0,98	19,109	0,55
W44	RE	30	61,4	1,01	19,326	0,6
W52	RE	30	59,3	1,06	17,603	0,79

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
RE	30	A	7,80	5,86	16,4	49,2	84,0
RE	30	W12	6,03	5,60	13,2	43,0	76,7
RE	30	W24	9,42	5,85	11,7	40,7	69,5
RE	30	W36	6,36	5,44	10,3	34,0	62,5
RE	30	W52	5,66	6,13	15,9	48,5	79,2

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
RE	30	A	28,0	33,3	233	140	4,0
RE	30	W12	23,6	30,7	321	140	4,4
RE	30	W24	20,0	28,8	376	138	4,7
RE	30	W36	18,9	30,3	258	142	4,3
RE	30	W52	25,9	32,8	226	141	4,5

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
RE	30	A	2,60	104	3,3	7,5	83
RE	30	W12	2,40	107	3,0	7,0	87
RE	30	W24	2,40	105	3,0	6,9	84
RE	30	W36	2,40	105	3,4	6,9	91
RE	30	W52	2,57	105	3,1	7,4	76

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
RE	30	A	6,2	10	1,2	1,2	13
RE	30	W12	5,4	7	1,1	0,8	14
RE	30	W24	5,2	11	1,1	0,5	13
RE	30	W36	5,1	9	1,2	0,6	11
RE	30	W52	5,5	11	1,1	0,6	11

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
RE	30	A	15	10	94	185
RE	30	W12	17	7	55	173
RE	30	W24	14	8	56	172
RE	30	W36	13	8	79	168
RE	30	W52	11	9	95	196

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
RE	30	A	103	29	21	289	164
RE	30	W12	103	28	19	328	122
RE	30	W24	113	27	17	387	137
RE	30	W36	109	28	19	307	143
RE	30	W52	105	29	19	333	139

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
RE	30	A	102	100	44	3,7	5
RE	30	W12	89	75	29	4,2	< 3
RE	30	W24	81	79	42	3,3	< 3
RE	30	W36	109	74	47	3,0	3
RE	30	W52	106	76	42	3,3	3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
RE	30	A	30,8	41,2	72,0	0	0
RE	30	W12	24,6	26,2	50,8	1	1
RE	30	W24	17,0	17,6	34,6	1	1
RE	30	W36	n.d.	n.d.	n.d.	1	1
RE	30	W52	34,6	33,4	68,0	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
RE	30	A	1	0	0	0	21,4
RE	30	W12	1	0	0	0	21,5
RE	30	W24	1	0	0	0	26,9
RE	30	W36	1	0	0	0	16
RE	30	W52	1	0	0	0	20,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	RE	30	3	8	5	8,5	8,4
B	RE	30	5	10	6	8,4	9,5
W4	RE	30	7	10	4	9,7	9,8
W8	RE	30	10	20	2	9,7	9,8
W12	RE	30	5	10	3	8,6	4,9
W16	RE	30	5	15	5	8,7	8,9
W20	RE	30	9	12	3	9,2	9,3
W24	RE	30	5	7	0	5,9	5,8
W28	RE	30	12	15	2	9,2	9,4
W36	RE	30	1	3	0	3,0	2,5
W44	RE	30	4	6	2	8,6	7,8
W52	RE	30	4	6	1	8,3	8,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufriedenheit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	RE	30	t		6,7	7,6	4,0
B	RE	30	3,1		6,8	6,2	4,4
W4	RE	30	6,5	1x Erektionsprobleme	9,5	6,3	8,7
W8	RE	30	0,2		7,8	6,6	9,3
W12	RE	30	1,4		7,0	9,1	1,2
W16	RE	30	5,6		5,1	3,2	3,7
W20	RE	30	8,5		5,3	3,9	0,6
W24	RE	30	3,9		7,0	8,4	0,8
W28	RE	30	5,4		6,6	7,9	0,7
W36	RE	30	0,9		4,9	4,9	0,5
W44	RE	30	2,2		5,8	8,9	0,8
W52	RE	30	8,4		7,7	8,5	0,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	RE	30	8,8	1,4	0,2
B	RE	30	6,4	1,4	0,3
W4	RE	30	9,3	0,7	0,7
W8	RE	30	3,3	5,7	0,3
W12	RE	30	7,0	0,8	0,3
W16	RE	30	4,6	8,9	0,3
W20	RE	30	7,3	0,6	0,1
W24	RE	30	8,1	0,6	0,4
W28	RE	30	6,9	0,6	0,2
W36	RE	30	2,8	6,8	0,2
W44	RE	30	5,8	0,7	0,4
W52	RE	30	8,4	0,7	0,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR-Systolisch (mmHg)-	RR-Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	RE	30	120	80	100	1,93	86,0	29,1
B	RE	30	130	80	84		87,4	29,5
W4	RE	30	130	70	80		87,3	29,5
W8	RE	30	130	80	80		89,3	30,2
W12	RE	30	130	80	72		88,0	29,7
W16	RE	30	120	80	72		90,4	30,6
W20	RE	30	140	90	80		96,0	32,4
W24	RE	30	130	90	84		95,9	32,4
W28	RE	30	130	70	80		93,4	31,6
W36	RE	30	120	80	72		94,9	32,1
W44	RE	30	130	80	84		94,6	32,0
W52	RE	30	110	80	72		92,5	31,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	AF	34	3,0	3,6	o.B.	Koagel	7,9
B	AF	34	4,0	3,8	o.B.	o.B.	7,9
W4	AF	34	3,0	3,3	o.B.	o.B.	7,9
W8	AF	34	3,0	6,3	o.B.	o.B.	7,9
W12	AF	34	2,0	3,9	transparent	o.B.	7,9
W16	AF	34	3,0	4,2	transparent	vermehrt	7,8
W20	AF	34	3,0	3,7	transparent	vermehrt	7,9
W24	AF	34	3,0	2,3	o.B.	vermehrt	8,1
W28	AF	34	4,0	3,2	transparent	vermehrt	8,1
W36	AF	34	3,0	3,0	o.B.	vermehrt	7,8
W44	AF	34	3,0	2,6	o.B.	o.B.	7,5
W52	AF	34	3,0	3,8	o.B.	vermehrt	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	AF	34	24	28	7	41
B	AF	34	24	25	15	36
W4	AF	34	15	38	10	37
W8	AF	34	29	14	11	46
W12	AF	34	26	18	21	35
W16	AF	34	2	4	3	91
W20	AF	34	23	7	20	50
W24	AF	34	49	10	4	37
W28	AF	34	5	31	17	47
W36	AF	34	6	36	17	41
W44	AF	34	18	38	10	34
W52	AF	34	13	39	9	39

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	AF	34	59	52	49,0	176,4
B	AF	34	64	49	44,5	169,1
W4	AF	34	63	53	14,6	48,2
W8	AF	34	54	43	17,0	107,1
W12	AF	34	65	44	2,0	7,8
W16	AF	34	9	6	0,1	0,4
W20	AF	34	50	30	1,2	4,4
W24	AF	34	63	59	6,1	14,0
W28	AF	34	53	36	86,0	275,2
W36	AF	34	59	42	28,0	84,0
W44	AF	34	66	56	48,5	126,1
W52	AF	34	61	52	69,5	264,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	AF	34	34	51	29	1
B	AF	34	34	66	31	13
W4	AF	34	24	64	42	9
W8	AF	34	17	82	22	6
W12	AF	34	19	80	37	14
W16	AF	34	6	11	5	6
W20	AF	34	13	86	30	14
W24	AF	34	17	78	32	10
W28	AF	34	28	43	38	5
W36	AF	34	20	75	37	8
W44	AF	34	19	69	38	13
W52	AF	34	36	57	12	4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	AF	34	0	34	1,5	0,0	neg.
B	AF	34	0	35	6,0	0,0	neg.
W4	AF	34	0	38	5,5	0,0	5
W8	AF	34	0	40	1,0	0,0	neg.
W12	AF	34	0	37	0,5	0,0	neg.
W16	AF	34	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W20	AF	34	0	48 von 50	0,5	0,0	neg.
W24	AF	34	0	42	2,5	0,0	neg.
W28	AF	34	0	34	6,0	0,0	10
W36	AF	34	0	38	1,5	0,0	15
W44	AF	34	0	39	1,5	0,0	neg.
W52	AF	34	0	27	6,5	2,5	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	AF	34	neg.	neg.				
B	AF	34	neg.	neg.				
W4	AF	34	neg.	neg.	14	31	2,6	
W8	AF	34	neg.	neg.	61	82	8,4	
W12	AF	34	n.a.	n.a.	19	57	2,6	
W16	AF	34	n.a.	n.a.				
W20	AF	34	n.a.	n.a.				
W24	AF	34	neg.	neg.				
W28	AF	34	neg.	neg.				
W36	AF	34	neg.	neg.				
W44	AF	34	neg.	neg.	23	36	3,3	
W52	AF	34	15	neg.	38	45	2,4	

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	AF	34	464	2,64	1,33	131	23,3
B	AF	34	465	2,73	1,28	190	23,8
W4	AF	34	466	< 0,12	< 0,25	194	10,7
W6	AF	34	467	0,75	< 0,25	204	7,2
W8	AF	34	468	< 0,12	< 0,25	287	30,6
W12	AF	34	469	0,22	0,4	262	11,3
W16	AF	34	470	< 0,12	< 0,25	340	13,7
W18	AF	34	471	< 0,12	< 0,25	550	12,7
W20	AF	34	472	< 0,12	< 0,25	373	18,3
W24	AF	34	473	< 0,12	< 0,25	308	13,5
W28	AF	34	474	0,66	0,75	155	16,1
W36	AF	34	475	1,76	1,76	88,6	20,7
W44	AF	34	476	1,16	1,27	95,5	23,1
W52	AF	34	477	1,01	1,68	87,9	24,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	AF	34	85,5	1,74	49,341	0,33
B	AF	34	77,8	2,16	71,113	1,15
W4	AF	34	45,0	0,43	52,48	0,29
W6	AF	34	28,1	0,31	46,223	0,27
W8	AF	34	82,8	2,64	45,558	0,56
W12	AF	34	54,6	0,91	57,902	0,41
W16	AF	34	64,3	0,68	36,622	0,43
W18	AF	34	62,2	0,6	43,975	0,48
W20	AF	34	75,1	0,97	38,615	0,47
W24	AF	34	48,0	0,54	42,755	0,46
W28	AF	34	61,3	0,95	55,027	0,46
W36	AF	34	88,5	0,94	56,145	0,36
W44	AF	34	68,2	1,57	56,714	0,33
W52	AF	34	94,1	1,05	54,36	0,33

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
AF	34	A	8,74	4,98	14,7	44,7	89,8
AF	34	W12	8,12	5,20	14,8	47,4	91,1
AF	34	W24	7,03	4,84	14,5	45,8	94,6
AF	34	W36	7,42	5,31	15,7	47,6	89,6
AF	34	W52	6,83	4,89	14,9	45,1	92,2

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
AF	34	A	29,5	32,9	193	142	4,0
AF	34	W12	28,5	31,2	257	139	4,3
AF	34	W24	30,0	31,7	198	145	4,6
AF	34	W36	29,6	33,0	189	144	4,8
AF	34	W52	30,5	33,0	200	141	4,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
AF	34	A	2,40	110	4,6	6,9	87
AF	34	W12	2,30	106	3,0	7,2	90
AF	34	W24	2,40	110	3,1	6,7	90
AF	34	W36	2,50	107	4,2	7,2	90
AF	34	W52	2,42	107	3,6	6,3	65

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
AF	34	A	4,2	15	1,1	0,5	8
AF	34	W12	4,8	14	1,2	0,6	14
AF	34	W24	5,2	13	1,2	0,6	15
AF	34	W36	5,6	15	1,1	0,7	14
AF	34	W52	4,1	12	1,1	0,5	8

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
AF	34	A	5	6	74	145
AF	34	W12	12	5	56	153
AF	34	W24	19	11	63	165
AF	34	W36	13	7	70	199
AF	34	W52	7	4	66	145

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
AF	34	A	111	64	18	241	190
AF	34	W12	115	29	20	285	156
AF	34	W24	122	28	18	315	191
AF	34	W36	115	30	19	295	211
AF	34	W52	100	30	19	247	190

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
AF	34	A	32	130	54	3,5	15
AF	34	W12	60	90	54	2,9	16
AF	34	W24	102	123	48	4,0	15
AF	34	W36	111	129	60	3,5	18
AF	34	W52	83	115	58	3,3	11

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
AF	34	A	26,3	36,6	62,9	0	0
AF	34	W12	24,7	26,7	51,4	1	1
AF	34	W24	17,8	15,8	33,6	0	0
AF	34	W36	24,1	18,5	42,6	0	0
AF	34	W52	33,2	33,9	67,1	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
AF	34	A	1	0	0	0	17,8
AF	34	W12	1	0	0	0	20,8
AF	34	W24	1	0	0	0	23,2
AF	34	W36	1	0	0	0	17,9
AF	34	W52	1	0	0	0	16,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	AF	34	7	12	2	6,1	6,2
B	AF	34	5	8	2	6,3	6,3
W4	AF	34	4	8	2	5,9	6,1
W8	AF	34	2	7	0	4,8	2,9
W12	AF	34	2	4	2	4,0	4,0
W16	AF	34	4	6	1	3,2	3,7
W20	AF	34	3	7	2	5,6	5,3
W24	AF	34	2	4	1	6,1	6,1
W28	AF	34	1	3	2	6,3	6,3
W36	AF	34	2	5	4	6,5	6,5
W44	AF	34	4	8	5	5,6	5,8
W52	AF	34	4	8	4	5,2	5,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	AF	34	6,2		4,7	5,5	3,2
B	AF	34	6,0		3,6	3,7	4,2
W4	AF	34	3,1		5,2	3,4	4,7
W8	AF	34	0,5		5,3	4,3	7,5
W12	AF	34	4,8		5,2	5,3	3,4
W16	AF	34	3,2		4,3	3,9	4,9
W20	AF	34	4,3		5,4	4,5	4,5
W24	AF	34	3,9		5,5	3,8	5,6
W28	AF	34	4,8		5,6	5,6	3,7
W36	AF	34	5,0		5,8	3,6	4,9
W44	AF	34	5,8		5,8	3,5	3,8
W52	AF	34	6,0		5,3	5,3	4,6

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	AF	34	5,7	2,2	2,0
B	AF	34	3,7	2,8	2,3
W4	AF	34	4,7	3,9	3,8
W8	AF	34	2,9	3,2	3,2
W12	AF	34	5,2	3,3	3,2
W16	AF	34	4,0	4,4	3,5
W20	AF	34	5,1	3,2	3,1
W24	AF	34	4,7	3,7	3,7
W28	AF	34	5,5	3,3	3,2
W36	AF	34	5,7	3,9	3,2
W44	AF	34	4,3	5,7	4,9
W52	AF	34	5,7	3,3	3,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	AF	34	120	60	80	1,86	74,3	25,1
B	AF	34	100	60	80		74,4	25,1
W4	AF	34	100	60	80		74,3	25,1
W8	AF	34	110	60	80		75,3	25,5
W12	AF	34	120	80	80		75,1	25,4
W16	AF	34	100	70	84		77,0	26,0
W20	AF	34	100	80	80		77,0	26,0
W28	AF	34	120	70	72		80,6	27,2
W36	AF	34	100	60	72		78,0	26,4
W44	AF	34	100	70	84		78,2	26,4
W52	AF	34	90	70	84		77,9	26,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	MH	35	3,0	3,3	o.B.	o.B.	7,9
B	MH	35	4,0	5,4	o.B.	o.B.	7,7
W4	MH	35	3,0	4,2	o.B.	vermehrt	7,9
W8	MH	35	2,0	3,4	transparent	vermehrt	7,9
W12	MH	35	2,0	3,9	transparent	o.B.	7,9
W16	MH	35	2,0	3,0	transparent	vermehrt	7,8
W20	MH	35	2,0	3,2	transparent	o.B.	7,9
W24	MH	35	2,0	3,0	transparent	vermehrt	7,9
W28	MH	35	2,0	3,4	transparent	vermehrt	7,9
W36	MH	35	3,0	2,2	o.B.	vermehrt	7,9
W44	MH	35	2,0	2,5	o.B.	vermehrt	7,6
W52	MH	35	2,0	2,7	o.B.	o.B.	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	MH	35	38	39	2	21
B	MH	35	14	34	10	42
W4	MH	35	0	0	0	0
W8	MH	35	0	0	0	0
W12	MH	35	0	0	0	0
W16	MH	35	0	0	0	0
W20	MH	35	0	0	0	0
W24	MH	35	0	0	0	0
W28	MH	35	18	38	14	30
W36	MH	35	14	35	12	39
W44	MH	35	14	45	12	29
W52	MH	35	16	26	9	49

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	MH	35	79	77	115,0	379,5
B	MH	35	58	48	11,3	61,0
W4	MH	35	0	0	0,0	0,0
W8	MH	35	0	0	0,0	0,0
W12	MH	35	0	0	0,0	0,0
W16	MH	35	0	0	0,0	0,0
W20	MH	35	0	0	0,0	0,0
W24	MH	35	0	0	0,0	0,0
W28	MH	35	70	56	0,4	1,4
W36	MH	35	61	49	28,4	62,5
W44	MH	35	71	59	52,0	130,0
W52	MH	35	51	42	80,5	217,4

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	MH	35	36	54	26	10
B	MH	35	79	35	11	1
W4	MH	35	0	0	0	0
W8	MH	35	0	0	0	0
W12	MH	35	0	0	0	0
W16	MH	35	0	0	0	0
W20	MH	35	0	0	0	0
W24	MH	35	0	0	0	0
W28	MH	35	5	88	40	12
W36	MH	35	14	82	48	13
W44	MH	35	15	72	39	13
W52	MH	35	28	55	30	10

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten(10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	MH	35	0	23	5,5	0,0	5
B	MH	35	0	29	3,5	0,0	neg.
W4	MH	35	0	0	2,5	0,5	neg.
W8	MH	35	0	0	1,5	0,0	neg.
W12	MH	35	0	0	4,0	2,0	neg.
W16	MH	35	0	0	3,5	2,0	neg.
W20	MH	35	0	0	3,0	2,5	neg.
W24	MH	35	0	0	2,0	1,0	neg.
W28	MH	35	1	42	1,0	1,0	neg.
W36	MH	35	0	41	2,5	0,5	5
W44	MH	35	0	31	1,0	1,0	5
W52	MH	35	0	42	10,5	1,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	MH	35	14	neg.				
B	MH	35	neg.	neg.	75	55	5,0	
W4	MH	35	neg.	neg.				
W8	MH	35	neg.	neg.				
W12	MH	35	neg.	neg.	23	36	3,3	
W16	MH	35	neg.	neg.	7	39	1,9	
W20	MH	35	neg.	neg.				
W24	MH	35	neg.	neg.				
W28	MH	35	neg.	neg.				
W36	MH	35	10	neg.	4	29	1,8	
W44	MH	35	neg.	neg.				
W52	MH	35	neg.	neg.	27	56	2,7	Kultur

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	MH	35	478	3,6	2,92	194	15,5
B	MH	35	479	4,74	3,09	293	13
W4	MH	35	480	< 0,12	< 0,25	390	17
W6	MH	35	481	< 0,12	< 0,25	517	11,7
W8	MH	35	482	< 0,12	< 0,25	552	38,2
W12	MH	35	483	< 0,12	< 0,25	482	12,1
W16	MH	35	484	< 0,12	< 0,25	552	21,3
W18	MH	35	485	< 0,12	< 0,25	389	14,5
W20	MH	35	486	< 0,12	< 0,25	615	18,3
W24	MH	35	487	< 0,12	< 0,25	726	16,1
W28	MH	35	488	0,17	0,36	260	14,2
W36	MH	35	489	1,88	2,81	227	17,9
W44	MH	35	490	3,09	2,17	237	14,9
W52	MH	35	491	4,68	4,31	228	15,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	MH	35	68,3	1,07	30,393	0,56
B	MH	35	71,9	0,67	28,264	0,51
W4	MH	35	82,0	1,37	22,156	1,55
W6	MH	35	49,3	0,98	24,816	0,89
W8	MH	35	127,0	2,16	24,173	1,47
W12	MH	35	57,0	0,76	24,123	0,63
W16	MH	35	86,2	1,27	25,832	0,83
W18	MH	35	77,9	0,66	20,073	0,67
W20	MH	35	92,5	1,09	25,059	0,64
W24	MH	35	67,4	1,42	21,374	1,07
W28	MH	35	54,7	1,06	26,224	0,96
W36	MH	35	62,2	1,72	26,12	0,47
W44	MH	35	59,9	1,42	25,951	0,47
W52	MH	35	58,4	1,1	26,385	0,69

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
MH	35	A	5,34	5,12	15,5	45,5	88,8
MH	35	W12	5,59	5,27	14,6	47,0	89,2
MH	35	W24	6,05	5,43	15,7	48,9	90,1
MH	35	W36	4,56	4,75	13,9	41,2	86,8
MH	35	W52	7,06	4,76	14,0	43,0	90,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
MH	35	A	30,3	34,1	218	140	4,2
MH	35	W12	27,7	31,1	284	140	4,4
MH	35	W24	28,9	32,1	284	138	4,4
MH	35	W36	29,3	33,7	179	142	4,4
MH	35	W52	29,4	32,6	196	141	4,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
MH	35	A	2,50	105	4,0	7,7	79
MH	35	W12	2,30	106	3,4	7,5	79
MH	35	W24	2,30	105	3,3	7,3	80
MH	35	W36	2,40	109	4,1	6,9	90
MH	35	W52	2,38	106	3,8	7,3	83

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
MH	35	A	5,5	14	1,0	0,8	8
MH	35	W12	4,6	12	1,1	0,4	11
MH	35	W24	4,8	13	1,1	0,5	7
MH	35	W36	4,5	17	1,1	0,6	6
MH	35	W52	4,4	14	1,0	0,7	6

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
MH	35	A	6	10	81	156
MH	35	W12	9	8	64	143
MH	35	W24	9	6	62	145
MH	35	W36	6	7	78	139
MH	35	W52	7	6	102	152

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
MH	35	A	98	55	21	203	157
MH	35	W12	114	30	20	260	162
MH	35	W24	105	28	20	260	151
MH	35	W36	94	30	21	212	179
MH	35	W52	94	32	16	385	141

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
MH	35	A	70	92	51	3,1	46
MH	35	W12	83	99	46	3,5	48
MH	35	W24	34	94	50	3,0	34
MH	35	W36	68	108	57	3,1	77
MH	35	W52	64	72	56	2,5	75

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
MH	35	A	35,2	34,8	70,0	0	0
MH	35	W12	20,6	22,0	42,6	1	1
MH	35	W24	16,6	11,6	28,2	0	0
MH	35	W36	27,4	23,3	50,7	0	0
MH	35	W52	29,8	29,7	59,5	0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
MH	35	A	1	0	0	0	13,7
MH	35	W12	1	0	0	0	17
MH	35	W24	1	0	0	0	17,7
MH	35	W36	1	0	0	0	14,1
MH	35	W52	1	0	0	0	15,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	MH	35	3	10	6	9,2	9,4
B	MH	35	5	13	5	8,3	8,3
W4	MH	35	3	7	5	9,5	9,9
W8	MH	35	12	12	7	9,9	9,9
W12	MH	35	3	5	3	7,5	7,0
W16	MH	35	4	7	3	7,2	7,2
W20	MH	35	11	14	4	8,2	8,3
W24	MH	35	10	14	4	8,5	8,6
W28	MH	35	7	12	4	9,9	9,5
W36	MH	35	3	8	3	9,4	8,9
W44	MH	35	6	10	3	9,8	9,7
W52	MH	35	4	9	3	8,8	8,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	MH	35	10,0		6,1	8,0	8,2
B	MH	35	9,1		5,9	8,8	7,5
W4	MH	35	8,4		9,0	8,7	9,5
W8	MH	35	9,9		8,5	7,7	9,2
W12	MH	35	6,0		8,4	7,0	7,0
W16	MH	35	8,4		7,4	4,9	5,2
W20	MH	35	9,5		8,5	7,0	8,7
W24	MH	35	9,4		9,2	8,3	9,2
W28	MH	35	9,8		8,7	8,7	9,2
W36	MH	35	8,3		8,2	6,1	7,9
W44	MH	35	9,9		8,9	7,6	9,4
W52	MH	35	8,4		8,9	8,5	8,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	MH	35	7,1	0,0	0,0
B	MH	35	6,1	0,4	0,0
W4	MH	35	9,3	0,0	0,0
W8	MH	35	9,0	0,0	0,0
W12	MH	35	7,9	1,4	0,0
W16	MH	35	8,2	1,2	0,0
W20	MH	35	8,4	0,6	0,0
W24	MH	35	9,2	0,3	0,0
W28	MH	35	9,1	0,1	0,1
W36	MH	35	9,4	0,4	0,4
W44	MH	35	9,7	0,1	0,0
W52	MH	35	9,8	9,9	0,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	MH	35	110	80	76	1,83	60,9	20,6
B	MH	35	110	70	80		68,5	23,2
W4	MH	35	130	70	84		63,2	21,4
W8	MH	35	120	70	64		64,0	21,6
W12	MH	35	110	70	64		67,9	23,0
W16	MH	35	120	80	80		68,3	23,1
W20	MH	35	130	80	80		71,1	24,0
W24	MH	35	120	80	80		68,9	23,3
W28	MH	35	110	70	72		67,6	22,9
W36	MH	35	110	60	72		63,5	21,5
W44	MH	35	120	70	72		63,3	21,4
W52	MH	35	120	70	92		61,2	20,7

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	BU	37	3,0	3,1	o.B.	o.B.	7,4
B	BU	37	3,0	3,8	transparent	o.B.	7,7
W4	BU	37	1,0	2,1	o.B.	vermehrt	7,7
W8	BU	37	3,0	5,5	transparent	o.B.	7,8
W12	BU	37	2,0	2,4	transparent	o.B.	7,8
W16	BU	37	2,0	3,4	transparent	o.B.	7,8
W20	BU	37	3,0	1,5	transparent	o.B.	7,7
W24	BU	37	2,0	2,4	transparent	o.B.	7,8
W28	BU	37	2,0	2,6	transparent	l.vermehrt	7,9
W36	BU	37	3,0	3,1	o.B.	Koagel	7,7
W44	BU	37	3,0	5,3	o.B.	o.B.	7,9
W52	BU	37	2,0	3,7	o.B.	o.B.	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	BU	37	14	41	8	37
B	BU	37	22	23	10	45
W4	BU	37	21	26	5	48
W8	BU	37				
W12	BU	37	0	0	0	0
W16	BU	37	0	0	0	0
W20	BU	37	0	0	0	0
W24	BU	37	0	0	0	0
W28	BU	37	0	0	0	0
W36	BU	37	0	0	0	0
W44	BU	37	28	22	5	45
W52	BU	37	29	21	6	44

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	BU	37	63	55	28,0	86,8
B	BU	37	55	45	26,0	98,8
W4	BU	37	52	47	0,4	0,8
W8	BU	37	0	0	0,1	0,6
W12	BU	37	0	0	0,0	0,0
W16	BU	37	0	0	0,0	0,0
W20	BU	37	0	0	0,0	0,0
W24	BU	37	0	0	0,0	0,0
W28	BU	37	0	0	0,0	0,0
W36	BU	37	0	0	0,0	0,0
W44	BU	37	55	50	7,4	39,2
W52	BU	37	56	50	8,7	32,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	BU	37	14	85	24	7
B	BU	37	16	72	23	9
W4	BU	37	16	70	14	22
W8	BU	37				
W12	BU	37	0	0	0	0
W16	BU	37	0	0	0	0
W20	BU	37	0	0	0	0
W24	BU	37	0	0	0	0
W28	BU	37	0	0	0	0
W36	BU	37	0	0	0	0
W44	BU	37	15	85	24	20
W52	BU	37	18	82	24	10

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	BU	37	0	34	8,0	0,0	neg.
B	BU	37	0	35	4,0	1,0	neg.
W4	BU	37	0	6 von 10	1,0	0,0	neg.
W8	BU	37	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W12	BU	37	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W16	BU	37	0	0	0,0	0,0	neg.
W20	BU	37	0	0	0,5	0,0	neg.
W24	BU	37	0	0	0,0	0,0	neg.
W28	BU	37	0	0	0,0	0,0	neg.
W36	BU	37	0	0	0,5	0,0	neg.
W44	BU	37	0	45	4,0	0,0	neg.
W52	BU	37	0	43	0,5	0,0	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	BU	37	neg.	neg.				
B	BU	37	26	neg.	49	91	3,3	Kultur
W4	BU	37	neg.	neg.				
W8	BU	37	neg.	neg.				
W12	BU	37	neg.	neg.	14	43	2,0	
W16	BU	37	neg.	neg.	52	61	4,7	
W20	BU	37	neg.	neg.				
W24	BU	37	neg.	neg.				
W28	BU	37	neg.	neg.				
W36	BU	37	neg.	neg.				
W44	BU	37	neg.	neg.				
W52	BU	37	neg.	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	BU	37	507	5,66	2,01	177	18,2
B	BU	37	508	3,82	2,01	277	18,4
W4	BU	37	509	0,18	< 0,25	387	13,5
W6	BU	37	510	1,56	0,42	449	14,3
W8	BU	37	511	< 0,12	< 0,25	543	17,6
W12	BU	37	512	< 0,12	< 0,25	220	12,2
W16	BU	37	513	< 0,12	< 0,25	453	17,3
W18	BU	37	514	< 0,12	< 0,25	349	15,3
W20	BU	37	515	< 0,12	< 0,25	365	22,9
W24	BU	37	516	< 0,12	< 0,25	213	14,8
W28	BU	37	517	< 0,12	< 0,25	563	11,6
W36	BU	37	518	1,38	1,88	244	12,2
W44	BU	37	519	2,53	2,73	321	19,8
W52	BU	37	520	3,35	3,35	207	16

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	BU	37	76,1	1,22	24,547	2,1
B	BU	37	86,2	1,35	25,754	0,76
W4	BU	37	67,7	0,92	25,76	0,91
W6	BU	37	68,3	1,04	28,826	0,84
W8	BU	37	68,9	1,28	20,238	1,11
W12	BU	37	55,8	0,94	21,271	0,91
W16	BU	37	81,7	1,2	22,964	0,92
W18	BU	37	67,1	0,87	22,841	0,96
W20	BU	37	96,7	1,55	22,56	1,08
W24	BU	37	66,4	1,11	23,949	0,94
W28	BU	37	65,0	1,06	27,987	0,88
W36	BU	37	57,8	1	26,92	0,81
W44	BU	37	81,2	1,3	23,919	0,89
W52	BU	37	77,5	1,33	24,335	0,85

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
BU	37	A	6,96	5,40	15,2	45,1	83,6
BU	37	W12	6,43	5,64	15,9	48,4	85,9
BU	37	W24	7,60	5,37	15,9	46,2	86,1
BU	37	W36	5,02	5,33	15,4	44,6	83,7
BU	37	W52	5,45	5,25	15,1	46,4	88,3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
BU	37	A	28,1	33,7	182	137	4,0
BU	37	W12	28,2	32,8	195	137	4,1
BU	37	W24	29,6	34,4	202	138	4,0
BU	37	W36	28,9	34,5	170	142	4,2
BU	37	W52	28,8	32,6	173	138	4,1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
BU	37	A	2,20	104	3,5	7,1	88
BU	37	W12	2,30	109	3,1	7,8	86
BU	37	W24	2,30	107	3,5	7,3	80
BU	37	W36	2,50	105	3,5	7,1	112
BU	37	W52	2,32	104	3,3	7,0	91

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
BU	37	A	7,0	13	1,0	0,7	10
BU	37	W12	6,8	8	1,1	0,8	9
BU	37	W24	6,5	13	1,1	0,5	8
BU	37	W36	6,9	12	1,0	0,6	12
BU	37	W52	8,0	12	1,0	0,8	10

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
BU	37	A	10	10	100	147
BU	37	W12	10	10	87	172
BU	37	W24	10	11	78	167
BU	37	W36	19	11	98	155
BU	37	W52	14	11	95	161

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
BU	37	A	103	30	21	230	154
BU	37	W12	103	29	20	273	162
BU	37	W24	112	29	19	250	158
BU	37	W36	98	32	20	195	172
BU	37	W52	101	30	21	197	153

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
BU	37	A	92	84	52	3,0	22
BU	37	W12	79	108	38	4,3	16
BU	37	W24	103	90	47	3,4	12
BU	37	W36	137	90	55	3,1	26
BU	37	W52	90	79	56	2,7	24

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
BU	37	A	29,10	25,9	65,0	0,0	0
BU	37	W12	17,30	15,8	33,1	0,0	0
BU	37	W24	15,30	12,50	27,80	0,00	0
BU	37	W36	26,90	21	47,9	2	2
BU	37	W52	26,10	25,5	51,6	0,0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
BU	37	A	1	0	0	0	18,9
BU	37	W12	1	0	0	0	23
BU	37	W24	1,00	0	0	0	22,4
BU	37	W36	1	0	0	0	20,8
BU	37	W52	1	0	0	0	25,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	BU	37	2	7	7	8,1	9,5
B	BU	37	2	15	7	6,7	7,7
W4	BU	37	3	10	7	8,9	9,4
W8	BU	37	6	20	7	1	9,6
W12	BU	37	10	20	7	9,6	9,2
W16	BU	37	4	20	7	9,5	9,7
W20	BU	37	10	20	7	9,40	9,80
W24	BU	37	4	20	7	9,30	9,30
W28	BU	37	6	20	7	7,10	8,50
W36	BU	37	5	20	7	8,2	8,8
W44	BU	37	3	20	7	9	9,2
W52	BU	37	4	20	7	9,2	9,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	BU	37	2,7		9,8	6,2	9,7
B	BU	37	4,9		10,0	8,2	9,9
W4	BU	37	2,4		6,1	5,1	4,3
W8	BU	37	8,1		6,6	2,7	8,6
W12	BU	37	9,4		6,8	4,0	7,9
W16	BU	37	5		8,5	6,9	8,8
W20	BU	37	7,20		8,60	8,90	9
W24	BU	37	4,70		9,40	9,40	9,6
W28	BU	37	8,60		8,90	8,80	8,9
W36	BU	37	4,3		9	6,3	9
W44	BU	37	3,4		6,5	4,5	6,9
W52	BU	37	6		8,1	4,8	8,2

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	BU	37	9,8	7,5	2,8
B	BU	37	10,0	3,5	1,8
W4	BU	37	6,3	4,7	4,4
W8	BU	37	5,8	4,5	5,4
W12	BU	37	8,7	3,4	3,2
W16	BU	37	8,9	4,4	2,5
W20	BU	37	9,10	5,10	1,50
W24	BU	37	9,30	1,20	0,90
W28	BU	37	8,90	4,10	1,70
W36	BU	37	8	1	5,4
W44	BU	37	5,8	6,8	7,4
W52	BU	37	6,4	6,2	4,1

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	BU	37	110,00	70	68	1,8	83,00	28,1
B	BU	37	100,00	60	64		80,30	27,1
W4	BU	37	120,00	70	72		78,90	26,7
W8	BU	37	120,00	80	88		80,10	27,1
W12	BU	37	130,00	80	80		79,40	26,8
W16	BU	37	120,00	70	68		82,10	27,8
W20	BU	37	120,00	80	64		80,70	27,3
W24	BU	37	100,00	80	76		83,00	28,1
W28	BU	37	130,00	80	70		82,70	28,0
W36	BU	37	120	80	64		82,50	27,9
W44	BU	37	110,00	70	64		83,80	28,3
W52	BU	37	110,00	80	72		83,80	28,3

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Karenz (Tg)	Volumen (ml)	Farbe	Konsistenz	ph
A	MN	41	3,0	3,5	o.B.	o.B.	7,7
B	MN	41	3,0	4,8	o.B.	l.vermehrt	7,7
W4	MN	41	4,0	6,0	transparent	vermehrt	7,9
W8	MN	41	3,0	3,9	transparent	vermehrt	7,9
W12	MN	41	2,5	3,6	transparent	o.B.	7,9
W16	MN	41	2,0	4,3	transparent	l.vermehrt	7,8
W20	MN	41	2,0	3,5	transparent	o.B.	7,8
W24	MN	41	2,5	3,9	transparent	l.vermehrt	7,7
W28	MN	41	2,0	3,0	transparent	l.vermehrt	7,9
W36	MN	41	2,5	3,1	transparent	l.vermehrt	7,8
W44	MN	41	2,5	3,2	o.B.	o.B.	8,1
W52	MN	41	3,0	2,0	o.B.	l.vermehrt	7,9

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität (%) A	Motilität (%) B	Motilität (%) C	Motilität (%) D
A	MN	41	31	19	14	36
B	MN	41	23	34	8	35
W4	MN	41	0	0	0	0
W8	MN	41	0	0	0	0
W12	MN	41	0	0	0	0
W16	MN	41	0	0	0	0
W20	MN	41	0	0	0	0
W24	MN	41	0	0	0	0
W28	MN	41	0	0	0	0
W36	MN	41	37	20	7	36
W44	MN	41	37	14	11	38
W52	MN	41	31	18	11	40

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Motilität a+b+c (%)	Motilität a+b (%)	Spermienzahl (10 ⁶ /ml)	Konzentration (10 ⁶ /Ejakulat)
A	MN	41	64	50	22,5	78,8
B	MN	41	65	57	27,5	132,0
W4	MN	41	0	0	<0,1	<0,1
W8	MN	41	0	0	<0,1	<0,1
W12	MN	41	0	0	0,0	0,0
W16	MN	41	0	0	0,0	0,0
W20	MN	41	0	0	0,0	0,0
W24	MN	41	0	0	0,0	0,0
W28	MN	41	0	0	<0,1	
W36	MN	41	64	57	10,8	33,5
W44	MN	41	62	51	13,0	41,6
W52	MN	41	60	49	31,0	62,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Normalformen (%)	Kopfdefekte (%)	Mittelstückdefekte (%)	Schwanzdefekte (%)
A	MN	41	21	79	21	7
B	MN	41	12	65	39	10
W4	MN	41	0	0	0	0
W8	MN	41	0	0	0	0
W12	MN	41	0	0	0	0
W16	MN	41	0	0	0	0
W20	MN	41	0	0	0	0
W24	MN	41	0	0	0	0
W28	MN	41	0	0	0	0
W36	MN	41	10	88	37	5
W44	MN	41	21	79	30	4
W52	MN	41	32	58	22	12

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zytoplasmotropfen	Eosintest (%)	Rundzellen(10 ⁶ /ml)	Leukozyten (10 ⁶ /ml)	Agglutinationen (%)
A	MN	41	0	29	0,5	0,5	neg.
B	MN	41	0	27	0,0	0,0	5
W4	MN	41	0	n.a.	0,0	0,0	neg.
W8	MN	41	0	n.a.	0,5	0,0	neg.
W12	MN	41	0	n.a.	0,5	0,5	
W16	MN	41	0	0	0,0	0,0	neg.
W20	MN	41	0	0	0,0	0,0	neg.
W24	MN	41	0	0	0,0	0,0	neg.
W28	MN	41	0	0	0,0	0,0	neg.
W36	MN	41	0	27	0,0	0,0	neg.
W44	MN	41	0	30	0,5	0,0	neg.
W52	MN	41	0	42	1,5	0,5	neg.

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	MAR-Test IgG (%)	MAR-Test IgA (%)	Glucosidase mU/Eja.	Fructose mmol/Eja.	Zink mmol/Eja.	Kultur o.ä
A	MN	41	neg.	neg.				
B	MN	41	nr	neg.	51	108	5,4	
W4	MN	41	n.a.	n.a.	53	80	9,2	
W8	MN	41	n.a.	n.a.	21	79	3,6	
W12	MN	41			30	68	3,7	
W16	MN	41	neg.	neg.				
W20	MN	41	neg.	neg.				
W24	MN	41	neg.	neg.				
W28	MN	41	neg.	neg.				
W36	MN	41	10	neg.				
W44	MN	41	15	17				
W52	MN	41	13	neg.				

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Assay Nr.	LH (IU/l)	FSH (IU/l)	PRL (mIU/l)	T (nmol/l)
A	MN	41	565	2,91	3,19	335	21,2
B	MN	41	566	4,26	3,36	384	18,1
W4	MN	41	567	< 0,12	< 0,25	524	13,7
W6	MN	41	568	< 0,12	< 0,25	321	14,5
W8	MN	41	569	< 0,12	< 0,25	668	22,6
W12	MN	41	570	< 0,12	< 0,25	655	11,1
W16	MN	41	571	< 0,12	< 0,25	566	15
W18	MN	41	572	< 0,12	< 0,25	565	11,1
W20	MN	41	573	< 0,12	< 0,25	440	35,7
W24	MN	41	574	1,1	2,41	315	15,9
W28	MN	41	575	1,15	1,87	420	23,4
W36	MN	41	576	1,09	1,97	404	19,8
W44	MN	41	577	2,85	4,24	382	21,6
W52	MN	41	578	2,57	4,9	350	19,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Östradiol (pmol/l)	DHT(nmol/l)	SHBG (nmol/l)	PSA (µmol/l)
A	MN	41	81,1	1,64	26,383	0,77
B	MN	41	89,4	1,85	29,256	1,3
W4	MN	41	62,8	0,76	31,071	0,84
W6	MN	41	72,6	0,8	26,738	0,83
W8	MN	41	69,2	1,41	30,957	0,95
W12	MN	41	63,0	0,51	23,318	1,19
W16	MN	41	73,0	0,72	23,634	0,89
W18	MN	41	67,3	0,44	22,514	0,77
W20	MN	41	105,0	1,95	26,946	1,04
W24	MN	41	75,7	1,38	20,916	0,65
W28	MN	41	72,0	1,98	34,436	0,91
W36	MN	41	71,8	1,69	25,715	0,92
W44	MN	41	75,8	1,53	28,463	0,98
W52	MN	41	72,0	2,11	30,648	0,9

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Leukozyten (10 ³ /ml)	Erythrozyten (10 ⁶ /ml)	Hämoglobin (g/dl)	Hämatokrit (%)	MCV (fl)
MN	41	A	5,34	5,09	16,0	46,6	91,5
MN	41	W12	5,30	4,85	15,8	46,5	95,8
MN	41	W24	4,38	5,10	16,5	48,2	94,5
MN	41	W36	4,73	5,22	16,0	49,7	95,3
MN	41	W52	5,19	5,13	16,1	48,3	94,1

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	Thrombozyten (10 ³ /ml)	Natrium (mmol/l)	Kalium (mmol/l)
MN	41	A	31,4	34,4	246	136	4,3
MN	41	W12	32,6	34,0	247	138	4,4
MN	41	W24	32,4	34,2	241	135	4,4
MN	41	W36	30,7	32,2	214	138	4,7
MN	41	W52	31,4	33,4	224	139	4,7

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Calcium (mmol/l)	Chlorid (mmol/l)	anorg. Phosphat (mg/dl)	Serumeiweiß (g/dl)	Glukose (mg/dl)
MN	41	A	2,60	101	3,1	7,8	90
MN	41	W12	2,40	106	3,7	7,9	93
MN	41	W24	2,40	107	2,5	7,9	86
MN	41	W36	2,50	103	3,8	7,3	88
MN	41	W52	2,54	104	3,8	8,1	72

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Harnsäure (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)
MN	41	A	5,5	15	1,1	1,1	9
MN	41	W12	5,1	15	1,0	0,5	8
MN	41	W24	5,5	16	1,0	0,9	12
MN	41	W36	6,1	16	1,0	0,9	14
MN	41	W52	6,5	16	1,1	0,8	10

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	GPT (U/l)	Gamma-GT (U/l)	AP (U/l)	LDH (U/l)
MN	41	A	7	11	84	135
MN	41	W12	8	17	50	138
MN	41	W24	10	19	53	172
MN	41	W36	13	13	68	150
MN	41	W52	9	12	76	145

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	PZ/Quick (%)	PTT (sec)	TZ (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Cholesterin (mg/dl)
MN	41	A	108	29	20	271	179
MN	41	W12	121	28	20	293	159
MN	41	W24	112	30	19	303	170
MN	41	W36	105	31	20	251	203
MN	41	W52	99	30	21	243	194

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Triglyceride (mg/dl)	LDL-Cholesterin (mg/dl)	HDL-Cholesterin (mg/dl)	Cholesterin/HDL	Lp(a) (mg/dl)
MN	41	A	72	108	57	3,1	7
MN	41	W12	63	105	41	3,9	8
MN	41	W24	100	108	42	4,0	< 3
MN	41	W36	153	116	56	3,6	5
MN	41	W52	159	109	53	3,7	3

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hodenvolumen rechts (ml)	Hodenvolumen links (ml)	Hodenvolumen total (ml)	Binnenmuster rechts	Binnenmuster links
MN	41	A	28,70	23,2	51,9	0,0	0
MN	41	W12	21,00	22,5	43,5	1,0	1
MN	41	W24	19,00	18,7	37,7	1,0	1
MN	41	W36	27,00	21,4	48,4	0,0	0
MN	41	W52	25,70	25,2	50,9	0,0	0

Kürzel	Random Nr.	U-Woche	Hydrozele	Nebenhoden rechts	Nebenhoden links	Varikozele	Prostata-volumen (ml)
MN	41	A	1	0	0	0	19
MN	41	W12	1	0	0	0	18,1
MN	41	W24	1	0	0	0	17,9
MN	41	W36	1	0	0	0	21,6
MN	41	W52	1	0	0	0	20,5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Ejakulationen/ letzter Woche	Erektionen ges./ letzter Woche	Spon. Erektionen/ letzter Woche	Sexuelle Phantasien	Sexuelles Interesse
A	MN	41	3	7	2	6,7	7,1
B	MN	41	3	14	2	7,1	7,3
W4	MN	41	3	14	1	3,4	4,7
W8	MN	41	2	4	1	3,6	3,1
W12	MN	41	6	10	1	3,5	4,8
W16	MN	41	3	7	1	4	4,6
W20	MN	41	3	10	1	4,5	5,5
W24	MN	41	3	9	1	4,8	6,2
W28	MN	41	3	6	1	5,8	5,9
W36	MN	41	9	15	4	6,6	5,6
W44	MN	41	6	8	1	4,1	5,8
W52	MN	41	4	6	0	5,4	4,8

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Zufrieden-heit mit dem Sexualleben	Sonstiges	Kontaktfreude	Konzentration	Erregtheit
A	MN	41	5,5		7,8	6,7	7,3
B	MN	41	4,1		8,3	6,7	6
W4	MN	41	4,7		7,3	6,0	5,1
W8	MN	41	0,9		6,3	2,5	4,2
W12	MN	41	6,7		6,3	3,2	7
W16	MN	41	2,2		4,0	2,7	3,4
W20	MN	41	2,7		5,2	4,8	3,4
W24	MN	41	2,7		6,8	5,5	6,3
W28	MN	41	1		6,9	4,5	6,5
W36	MN	41	8,1		6,1	4,5	6
W44	MN	41	4,3		6,7	3,3	2,9
W52	MN	41	2,8		6,0	5,3	5

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	Selbstsicherheit	Lustlosigkeit	Benommenheit
A	MN	41	7,9	2,7	1,3
B	MN	41	8,1	3,0	3,8
W4	MN	41	7,1	3,1	4,1
W8	MN	41	3,5	5,8	5,9
W12	MN	41	6,4	7,7	7,9
W16	MN	41	2,3	4,5	5,9
W20	MN	41	6,6	2,5	3,3
W24	MN	41	6,6	2,3	3,0
W28	MN	41	4,4	5,2	3,4
W36	MN	41	5,6	3,0	3,7
W44	MN	41	5,5	4,8	4,5
W52	MN	41	6,2	6,4	6,0

U-Woche	Kürzel	Random Nr.	RR- Systolisch (mmHg)-	RR- Diastolisch (mmHg)-	Puls (bpm)	Größe (m)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
A	MN	41	100,00	70	60	1,79	77,60	26,2
B	MN	41	110,00	60	56		77,50	26,2
W4	MN	41	100,00	80	64		78,50	26,5
W8	MN	41	110,00	70	68		77,80	26,3
W12	MN	41	130,00	70	60		79,00	26,7
W16	MN	41	125,00	80	72		80,00	27,0
W20	MN	41	110,00	60	66		79,90	27,2
W24	MN	41	110,00	70	76		81,00	27,4
W28	MN	41	100,00	80	69		79,40	26,8
W36	MN	41	100,00	80	60		80,50	27,2
W44	MN	41	100,00	70	52		78,40	26,5
W52	MN	41	100,00	60	68		76,50	25,9

6.5 Danksagung

Herrn Professor Dr. med. E. Nieschlag gilt mein Dank für die Überlassung der Thematik zur Bearbeitung und die Bereitstellung aller erforderlichen Mittel.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr med Axel Kamischke bedanke ich mich ganz besonders für die Betreuung der Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie und die ständige Bereitschaft zur Hilfestellung, konstruktiven Kritik und Unterstützung.

Meiner Kommilitonin Tanja Heuermann danke ich für Ihre Freundschaft und gute Zusammenarbeit im Rahmen der Studie.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern des Instituts für Reproduktionsmedizin, insbesondere den medizinisch-technischen Assistentinnen des Andrologie-Labors. Genauso danke ich auch den Mitarbeitern des Zentrallaboratoriums der Universität für die Messung der klinisch-chemischen und hämatologischen Parameter.

Der Fa. Schering, Berlin, Deutschland danke ich für die Bereitstellung der Prüfsubstanz.

Bei der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster bedanke ich mich für die kritische Beurteilung des Studienmodells.

Den Probanden gilt mein besonderer Dank dafür, dass sie durch Ihre Teilnahme die Studiendurchführung überhaupt ermöglicht haben.

Meiner Familie möchte ich für die Unterstützung vor allem bei der Fertigstellung der endgültigen Fassung der Dissertation danken.

6.6 Lebenslauf

Name:	Kathrin Krüger
geboren am:	04. Februar 1976 in Marburg
Familienstand:	ledig
Eltern:	Dr. Klaus-Dietrich Krüger, Chemiker Ursula Krüger, geb. Flügge, Apothekerin
Geschwister:	Steffen Krüger, Schüler, Jonas Krüger, Schüler Moritz Krüger, Schüler
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Schulbildung:	
1982-1984	Mittelpunktschule Marburg-Cappel
1984-1986	Grundschule Hohenhausen
1986-1995	Engelbert-Kämpfer-Gymnasium Lemgo
Juni 1995	Abitur
August 1995 - Januar 1996	Freiwilliges Soziales Jahr im Klinikum Lippe
Studium:	
April 1996	Beginn des Medizinstudiums an der WWU Münster
März 1998	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
März 1999	Erster Teil des Staatsexamens
März 2001	Zweiter Teil des Staatsexamens
November 2002	Dritter Teil des Staatsexamens und Approbation
Beruf:	
Mai 2003 – Dezember 2003	Ärztin im Praktikum in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum Dortmund gGmbH
Seit Januar 2004	Ärztin im Praktikum in der internistische Abteilung des Mathilden-Hospitals in Herford