

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
HAMBURG-EPPENDORF**

**Klinik und Poliklinik für Urologie**

**Männergesundheit**

Leitung: Professor Dr. Frank Sommer

**Der Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Fertilität  
und das benigne Prostatasyndrom des Mannes  
– am Beispiel von Carnitin, Coenzym Q10 und Lycopon –**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Katja Menges  
Bremen

Hamburg 2015

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am 24. August 2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Frank Sommer

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Hendrik Isbarn



# INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG.....	7
1.1	Zielsetzung der Arbeit.....	7
1.2	Nahrungsergänzungsmittel.....	8
1.2.1	Definition.....	8
1.2.2	Inhaltsstoffe.....	8
1.2.2.1	Nährstoffe.....	8
1.2.2.2	Sonstige Stoffe.....	8
1.2.3	Dosierungs- und Verzehrempfehlung.....	8
1.2.4	Unterschied zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln .....	9
1.2.4.1	Arzneimittel.....	9
1.2.4.2	Nahrungsergänzungsmittel.....	9
1.2.5	Kennzeichnungsvorschriften für Nahrungsergänzungsmittel .....	11
1.2.6	Manifester und latenter Nährstoffmangel.....	11
1.2.6.1	Manifester Nährstoffmangel.....	11
1.2.6.2	Latenter Nährstoffmangel .....	11
1.2.7	Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln in der Medizin.....	12
1.3	Fertilität.....	13
1.3.1	Fertilität – Infertilität – Sterilität.....	13
1.3.1.1	Fertilität.....	13
1.3.1.2	Sterilität.....	13
1.3.1.3	Infertilität.....	13
1.3.2	Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen.....	14
1.3.3	Andrologische Untersuchung und Nomenklatur des Spermioграмms.....	14
1.3.4	Referenzwerte für die Parameter des Spermioграмms.....	16
1.4	Benignes Prostatasyndrom .....	17
1.4.1	Prostatamorphologie.....	17
1.4.2	Ursachen der benignen Prostatahyperplasie.....	18
1.4.3	Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms.....	18
1.4.4	Terminologie .....	20
1.4.5	Symptome des unteren Harntraktes .....	21
1.4.6	Diagnostik.....	21
1.4.7	IPSS–Fragebogen .....	22

1.4.8	Therapie .....	22
1.4.8.1	Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln.....	23
1.4.8.2	Medikamentöse Therapie.....	23
1.4.8.3	Instrumentelle / operative Therapie.....	24
2	MATERIAL UND METHODEN.....	25
2.1	Literaturrecherche.....	25
2.1.1	Auswahlkriterien für die Literaturrecherche.....	25
2.1.2	Darstellung der Studien.....	26
2.1.2.1	Studientypen, Studiendesign der medizinischen Forschung.....	26
2.1.2.2	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien .....	27
2.2	Evidenzbasierte Medizin.....	28
2.2.1	Grundlagen und Ziele.....	28
2.2.2	Klassifikationssysteme.....	28
3	ERGEBNISSE.....	30
3.1	Fertilität.....	30
3.1.1	Fertilität und Carnitin.....	30
3.1.1.1	Studien zu Carnitin.....	31
3.1.1.2	Zusammenfassung/Tabelle.....	37
3.1.2	Fertilität und Coenzym Q10.....	37
3.1.2.1	Studien zu Coenzym Q10.....	39
3.1.2.2	Zusammenfassung/Tabelle .....	41
3.1.3	Fertilität und Lycoplen.....	42
3.1.3.1	Studien zu Lycoplen.....	44
3.1.3.2	Zusammenfassung/Tabelle.....	46
3.2	Benignes Prostatasyndrom.....	47
3.2.1	Benignes Prostatasyndrom und Lycoplen.....	47
3.2.1.1	Studien zu Lycoplen.....	47
3.2.1.2	Zusammenfassung/Tabelle.....	50
3.2.2	Benignes Prostatasyndrom und Carnitin.....	51
3.2.2.1	Studie zu Carnitin.....	51
3.2.3	Benignes Prostatasyndrom und Coenzym Q10.....	51
4	DISKUSSION.....	52
4.1	Nahrungsergänzungsmittel.....	52
4.1.1	Studienlage und Qualitätsforderung.....	52
4.1.1.1	Grundanforderung an Studien .....	53
4.1.1.2	Kosten.....	53

4.1.2	Nahrungsergänzungsmittel in der Praxis.....	54
4.1.2.1	Verbreitung .....	54
4.1.2.2	Zukunftsaussichten.....	55
4.2	Fertilität.....	56
4.2.1	Spermiogramm – alleiniges Maß für Fertilität?.....	56
4.2.2	Ernährung und Fertilität.....	57
4.2.3	Fertilitätsbehandlung – Beweggründe eines Therapieabbruchs.....	58
4.2.4	Fertilität und Carnitin.....	59
4.2.5	Fertilität und Coenzym Q10.....	61
4.2.6	Fertilität und Lycoplen.....	63
4.3	Benignes Prostatasyndrom.....	65
4.3.1	Therapie des benignen Prostatasyndroms.....	66
4.3.1.1	Wandel der Therapie .....	66
4.3.1.2	Marktanteil von Nahrungsergänzungsmitteln.....	67
4.3.2	Nebenwirkungen – Vergleich zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln .....	68
4.3.3	Leitlinien und Empfehlungen.....	69
4.3.4	Benignes Prostatasyndrom und Lycoplen.....	70
4.3.4.1	Plasmakonzentration.....	70
4.3.4.2	Gewebekonzentration.....	71
4.3.4.3	Mikronährstoffe.....	72
4.3.4.4	PSA-Level.....	73
4.3.4.5	Oxidativer Schutz vor DNA-Schädigung.....	74
4.3.4.6	Kritik an Studiendesign / Fragebögen.....	74
4.3.4.7	Schlussfolgerungen aus Studien zu Lycoplen und benignem Prostatasyndrom.....	75
4.3.5	Benignes Prostatasyndrom und Carnitin.....	75
4.3.6	Benignes Prostatasyndrom und Coenzym Q10.....	76
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	78
6	ANHANG.....	80
6.1	Abkürzungsverzeichnis.....	80
6.2	Tabellenverzeichnis.....	82
6.3	Literaturverzeichnis.....	83
6.4	Danksagung.....	90
6.5	Lebenslauf.....	91
	Eidesstattliche Erklärung .....	92



# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Zielsetzung der Arbeit

Nahrungsergänzungsmittel nehmen einen immer größeren Stellenwert in der Ernährung unserer Gesellschaft ein. Zugleich zeichnet sich eine Entwicklung hin zu präventivem Verhalten, zu einem präventiven Lebensstil in der Gesellschaft ab. Demzufolge spielt Krankheitsprävention eine immer wichtigere Rolle im Allgemeinen und im Besonderen gleichermaßen in der Männergesundheit.

Angesichts dessen ist es von Bedeutung, auch den Einsatz und Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln im Bereich der Männergesundheit hin zu untersuchen. Die Fragestellung lautet, ob und inwiefern Nahrungsergänzungsmittel einen präventiven oder auch kurativen Einfluss auf die Entstehung des benignen Prostatasyndroms und die Verhinderung männlicher Fertilitätsstörungen haben können. Diese Thematik scheint von immer größerem Interesse seitens der Wissenschaft und auch der Patienten zu sein.

Es finden sich zahlreiche Publikationen in Fachzeitschriften, Lehrbüchern und Internet zum Thema Nahrungsergänzungsmittel. Doch sind die darin enthaltenen Informationen nicht immer objektiv und wissenschaftlich fundiert dargestellt.

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens soll mittels ausführlicher Recherche die vorhandene Fachliteratur der vergangenen Jahre auf dem Gebiet der Männergesundheit in Bezug auf Nahrungsergänzungsmittel gesichtet, kritisch aufgearbeitet und übersichtlich dargestellt werden. Zusätzlich soll eine Bewertung hinsichtlich ihrer Qualität, Evidenz und Aussagekraft vorgenommen werden.

Die so gebündelte Fachinformation soll helfen, den Leser auf den neusten Kenntnisstand zu bringen und möglicherweise zur Lösungsfindung von aktuellen Fragestellungen hinsichtlich des Einflusses von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Fertilität sowie die benigne Prostatahyperplasie des Mannes beizutragen.

Das Hauptaugenmerk liegt hierbei auf den Nahrungsergänzungsmitteln *Carnitin*, *Coenzym Q10* und *Lycopene*. Diese Substanzen finden derzeit noch keine verbreitete Anwendung in der Therapie der Fruchtbarkeitsbehandlung des Mannes und des benignen Prostatasyndroms. Daher beschäftigt sich diese Arbeit vor allem mit der Fragestellung, wie evidenzbasiert diese Therapiemöglichkeiten sind, und will somit einen Ausblick auf potenzielle neue Forschungsfelder geben sowie Zukunftsausblicke ermöglichen.



## 1.2 Nahrungsergänzungsmittel

### 1.2.1 Definition

Nahrungsergänzungsmittel (NEM) zählen zu den Lebensmitteln. Ein Nahrungsergänzungsmittel ist laut Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV) ein Lebensmittel mit der Aufgabe, die allgemeine Ernährung zu ergänzen. Es stellt ein Konzentrat an Nährstoffen oder sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer und/oder physiologischer Wirkung dar. Es wird in dosierter Form aufgenommen und in abgemessenen kleinen Mengen in Form von Kapseln, Tabletten, Dragees oder auch Pulvern und Flüssigkeiten dargereicht (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

### 1.2.2 Inhaltsstoffe

#### 1.2.2.1 Nährstoffe

Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente zählen zu den Nährstoffen. Bezüglich der Nährstoffe ist der Nahrungsmittelergänzungsverordnung eine Positivliste beigegeben, die zeigt, welche Nährstoffe oder Nährstoffverbindungen zur Herstellung von Nahrungsergänzungsmitteln verwendet werden dürfen (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

#### 1.2.2.2 Sonstige Stoffe

Unter „sonstige Stoffe“ mit Ernährungsfunktion oder physiologischer Wirkung gehören z.B. physiologische Substanzen wie Coenzym Q10, Carnitin etc. oder Pflanzenextrakte mit sekundären Pflanzenstoffen. Hierfür gibt es derzeit noch keine Regelung, auch keine Positivliste (Gründig F 2010).

### 1.2.3 Dosierungs- und Verzehrempfehlung

Die Festlegung von Mindest- und Höchstmengen ist vorgesehen, doch liegen derzeit noch keine EU-einheitlichen Werte vor.

Ebenso gibt es keine Vorschriften für andere Nährstoffe oder sonstige Stoffe. Ihre Regelung erfolgt weiterhin auf nationaler Ebene der einzelnen EU-Mitgliedsstaaten. Dies kann zu Diskrepanzen und Handelshemmnissen zwischen den Ländern führen. Eine Einigung wird jedoch angestrebt (Gründig F 2010).

Durch den derzeitigen Mangel an festgelegten Mindest- und Höchstmengen für Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente gilt aktuell Folgendes:

Der physiologische Bedarf für Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente in der Tagesverzehrmenge sollte in der Dosierung eines Nahrungsergänzungsmittels keine wesentliche Überschreitung aufweisen (Gründig F 2010).

## 1.2.4 Unterschied zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln

### 1.2.4.1 Arzneimittel

Nahrungsergänzungsmittel unterscheiden sich gegenüber Arzneimitteln hinsichtlich folgender Merkmale:

Arzneimittel sind dazu bestimmt, Krankheiten, Leiden, körperliche Schäden oder Beschwerden zu heilen, lindern, verhüten oder zu erkennen. Sie unterliegen den Vorgaben und Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes (Arzneimittelgesetz AMG 1976).

Ihre Inhaltsstoffe sind pharmakologisch wirksam und müssen bei Zulassungsverfahren in wissenschaftlichen Studien auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit hin geprüft werden. Mögliche Nebenwirkungen und Angaben zur Gebrauchssicherheit müssen im Beipackzettel aufgeführt werden (Arzneimittelgesetz AMG 1976).

Arzneimittel unterliegen einer Zulassungspflicht durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder innerhalb der EU durch Genehmigungen durch entsprechende Dienststellen (Arzneimittelgesetz AMG 1976).

### 1.2.4.2 Nahrungsergänzungsmittel

Nahrungsergänzungsmittel hingegen sind Lebensmittel, die den Bestimmungen des Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuches (LFGB) unterliegen (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch 2005).

Sie unterliegen keiner Zulassungspflicht, sondern müssen lediglich, bevor sie auf dem Markt angeboten werden, beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BLV) angezeigt werden (Anzeigepflichtigkeit). Diese Anzeigepflicht gilt ebenso für Nahrungsergänzungsmittel aus anderen EU- oder Drittländern (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

Sie müssen sicher sein. Für die Sicherheit sind die Hersteller und Vertreiber verantwortlich.

Eine stichprobenartige Kontrolle einzelner Nahrungsergänzungsmittel erfolgt durch die behördliche Überwachung der einzelnen Länder.

Die einschlägigen deutschen lebensmittelrechtlichen Bestimmungen gelten ebenso für die über das Internet angebotenen Nahrungsergänzungsmittel. Doch mit Gebrauch des Internet und dem Zugang zu den weltweiten Märkten sind Risiken verbunden. Beim direkten Kauf über das Internet beim Hersteller oder Vertreiber im Ausland kann keine Gewährleistung der deutschen lebensmittelrechtlichen Bestimmungen eines Produkts erfolgen. Hier verbergen sich Risiken für den Verbraucher (Gründig F 2010).

## 1.2 NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL

Die folgende Tabelle zeigt zusammenfassend die Unterschiede zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln auf.

*Tabelle 1: Unterschied zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln*

Arzneimittel	Nahrungsergänzungsmittel
Arzneimittel	Lebensmittel
Arzneimittelgesetz (AMG)	Lebens- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV)
Zulassungspflicht bei Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)	Anzeigepflicht bei Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Zulassungsverfahren/ Arzneimittelstudien	Keine Studien
Einnahme ist krankheitsbezogen	Gesundheitsfördernd/-unterstützend
Chemisch definierte Stoffe, Vitamine, Mineralstoffe, pflanzl. Drogen/ Extrakte	Konzentrate von Nährstoffen und sonstigen Stoffen mit ernährungsspezifischer oder physiologischer Wirkung
	Darreichung in dosierter Form in abgemessenen kleinen Mengen (Kapseln, Tabletten, etc.)
Angabe der Wirkstoffe (qualitativ und quantitativ) und sonstigen Bestandteile (qualitativ)	Angabe der Zutaten (Mengenangaben nicht obligat)
Dosierungsanleitung	Angabe über Prozent des empfohlenen Tagesbedarfs
Verwendbar bis... (Verfallsdatum)	Mindestens haltbar bis... (Mindesthaltbarkeitsdatum)
Warnhinweis: Bei Fragen zu Anwendung, Risiken und Nebenwirkungen fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker Für Kinder unzugänglich aufbewahren	Warnhinweis: kein Ersatz für eine ausgewogene und abwechslungsreiche Ernährung Angegebene empfohlene tägliche Verzehrmenge darf nicht überschritten werden Außerhalb der Reichweite von Kindern lagern
Teilweise verschreibungspflichtig	Nicht verschreibungspflichtig

Quelle: Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004

### 1.2.5 Kennzeichnungsvorschriften für Nahrungsergänzungsmittel

Folgende Kennzeichnungsvorschriften gelten zusätzlich zu den lebensmittelrechtlichen Regelungen für Nahrungsergänzungsmittel. Sie müssen auf der Verpackung die Kennzeichnung „Nahrungsergänzungsmittel“ enthalten. Die enthaltenen Nährstoffe und sonstigen Stoffe müssen angegeben werden. Zusätzlich muss die empfohlene tägliche Verzehrmenge ersichtlich sein (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

Obligatorische Warnhinweise beinhalten, dass die angegebene tägliche Verzehrmenge nicht überschritten werden darf und dass Nahrungsergänzungsmittel keinen Ersatz für eine abwechslungsreiche, ausgewogene Ernährung darstellen. Sie müssen ebenfalls den Hinweis enthalten, dass sie außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden müssen (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

Es ist untersagt zu behaupten, dass es ohne Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels zu einem Mangel des Nährstoffes kommen kann oder kommt. Ebenso sind krankheitslindernde Versprechen nicht richtliniengemäß (Nahrungsergänzungsmittelverordnung - NemV 2004).

### 1.2.6 Manifester und latenter Nährstoffmangel

#### 1.2.6.1 Manifester Nährstoffmangel

Zu einer manifesten Mangelercheinung an wichtigen Stoffen kommt es relativ selten. Bei ausgewogener und abwechslungsreicher Ernährung ist die Versorgung des Körpers mit allen lebensnotwendigen Mikro- und Makronährstoffen gewährleistet, was eine zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in den meisten Fällen überflüssig macht (Gröber 2008).

#### 1.2.6.2 Latenter Nährstoffmangel

Im Gegensatz zu einem manifesten Mangel spricht die orthomolekulare Medizin auch von einem „latenten Mangel“ (Gröber 2008).

Ein latenter Nährstoffmangel bedeutet, dass der Körper versucht, bei reduziertem Angebot an Mikronährstoffen zunächst auf körpereigene Depots zurückzugreifen. Zusätzlich wird die Ausscheidung wichtiger Substanzen über den Darm, die Niere und den Urin reduziert. Kommt es jedoch zu einem weiteren Absinken der Mikronährstoffkonzentration im Plasma, kann der Körper den oben beschriebenen Kompensationsmechanismus nicht mehr aufrechterhalten und es kommt zu einer Aktivitätsabnahme mikronährstoffabhängiger Enzyme. Diese Situation beschreibt der Begriff „latenter Nährstoffmangel“. Auch wenn es bis zu diesem Stadium zu keiner ausgeprägten, messbaren klinischen Mani-

festation eines Mangels gekommen ist, so ist jedoch die Aktivität der Enzyme bereits herabgesetzt und wirkt sich einschränkend auf die körperliche Funktion aus.

Bei Andauern der Unterversorgung verstärken sich im Folgestadium die unspezifischen Symptome, wie eingeschränkte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit etc. Eine Weiterentwicklung zu den charakteristischen Nährstoffmangelsymptomen und den gefährlichen Avitaminosen kann darauf folgen (Gröber 2008).

In den westlichen Industrienationen ist ein echter manifester Nährstoffmangel selten. Dahingegen ist der Zustand des latenten Nährstoffmangels relativ häufig. Die Gefahr des latenten Mangels besteht darin, dass z.B. bei erhöhter körperlicher Belastung (Fieber, grippaler Infekt, Sport etc.) das Defizit der Mikronährstoffe nicht mehr kompensiert werden kann und in einen klinisch manifesten Mangel übergeht. Als Beispiel sei hier die herabgesetzte Spermienmotilität bei Männern mit idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie bei einem Mangel an Carnitin erwähnt (Zhou et al. 2007).

Ebenso sind die gesundheitlichen Schäden und die Langzeitfolgen bei einem jahrelang andauernden latenten Mikronährstoffmangel nur schwer abzuschätzen. Sie äußern sich eventuell, wie in dieser Übersichtsarbeit beleuchtet, in einer herabgesetzten Fertilität oder gesteigerten Ausbildung eines benignen Prostatasyndroms durch bislang unbekannte Ursachen. Hier kann ein Ausgleich des latenten Nährstoffmangels für die betroffenen Patienten von großer Bedeutung sein und somit eine Ergänzung mit einem Nahrungsergänzungsmittel sinnvoll und hilfreich sein.

### 1.2.7 Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln in der Medizin

Die Einnahme sollte unter ärztlicher Kontrolle erfolgen, um einen Erfolg prüfen oder bestimmte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln frühzeitig erkennen und beheben zu können. Eine vertrauensvolle, Mut machende Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt verhindert nicht nur mögliche unbedachte Alleingänge des Patienten, sondern kann mit dem Fachwissen des Arztes auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin eine optimale Patiententherapie gewährleisten.

Diese Übersichtsarbeit soll herausstellen, inwieweit bei der Behandlung oder Heilung von Krankheiten eine zusätzliche Maßnahme durch die Ergänzung der Nahrung mit einem Nahrungsergänzungsmittel sinnvoll oder sogar nötig sein kann. Das Augenmerk wird auf Nahrungsergänzungsmittel gelegt, die einen positiven Einfluss auf die Behandlung der Fertilität sowie die mit dem benignen Prostatasyndrom assoziierten Leiden des Mannes haben können.

## 1.3 Fertilität

### 1.3.1 Fertilität – Infertilität – Sterilität

#### 1.3.1.1 Fertilität

Geschichtlich betrachtet wurde bei einem Paar, das ungewollt kinderlos blieb, die Ursache der Kinderlosigkeit früher ausschließlich bei der Frau gesucht. Männliche Infertilität wurde generell nicht in Erwägung gezogen (Jacobi GH 2003).

Heute weiß man jedoch, dass etwa 10-15 % aller Paare im zeugungsfähigen Alter von einem unerfüllten Kinderwunsch betroffen sind (Boivin et al. 2007). Dabei liegt in ca. 30 % der ungewollten Kinderlosigkeit ein andrologischer, also dem Mann zuzuordnender Faktor zugrunde. In Deutschland bleibt somit schätzungsweise jede sechste Ehe ungewollt kinderlos. Das sind in Deutschland schätzungsweise 1,5 Millionen Paare.

Der Begriff Fertilität entstammt laut Duden dem lateinischen Wort *fertilis* (fruchtbar, ergiebig) und bedeutet Fruchtbarkeit. Er kann auch als geschlechtliche Vermehrungsfähigkeit übersetzt werden. Beim Mann spricht man auch von der „Potentia generandi“, der Zeugungsfähigkeit. Diese besteht von der Pubertät bis ins hohe Alter (Jacobi GH 2003).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zum Gebrauch der Begriffe Fertilität, Infertilität und Sterilität. Häufig werden aber die Begriffe Infertilität und Sterilität, wie im Englischen, beim Mann synonym verwendet.

#### 1.3.1.2 Sterilität

Sterilität besagt, dass eine Befruchtung absolut unmöglich ist. Z.B. wenn aus anatomischen Gründen keine Samenzellen ausgestoßen werden können oder erst gar keine Samenzellen angelegt sind, d.h. Zeugungsunfähigkeit.

#### 1.3.1.3 Infertilität

In dieser Arbeit wird der Begriff Infertilität verwendet, wie er in der englischen Literatur benutzt wird. Dort wird häufig von „male infertility“ gesprochen.

Infertilität oder Unfruchtbarkeit meint, dass eine Zeugung und Befruchtung prinzipiell möglich ist, aber unwahrscheinlich, da der Samen z.B. nicht vollwertig ist. Dies schließt die Begriffe Fertilitätsstörung, Störung der Fruchtbarkeit mit ein. Die WHO definiert die männliche Infertilität, wenn in einer Partnerschaft nach mehr als einem Jahr regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr und ohne Vorliegen einer offensichtlichen organischen Störung bei der

Partnerin keine Schwangerschaft eintritt (World Health Organization 2000). Eine Unterteilung erfolgt in primäre und sekundäre Infertilität.

### PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE INFERTILITÄT

Primäre Infertilität liegt dann vor, wenn einer oder keiner der beiden Partner kein Kind gezeugt haben oder noch nie eine Schwangerschaft während der Beziehung eingetreten ist (Hautmann R 2010).

Als sekundäre Paarinfertilität wird die Situation beschrieben, dass es bereits innerhalb der Partnerschaft zu einer Schwangerschaft gekommen ist, aber ohne, dass es zu einer weiteren, nachfolgenden Schwangerschaft kommen konnte (Hautmann R 2010).

### 1.3.2 Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Die Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen können vielfältig sein. So stellen kongenitale Anomalien, genetische Defekte, systemische Erkrankungen, erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörungen, Obstruktionen der ableitenden Samenwege, Anomalien des Seminalplasmas, Traumen, Varikozelen, Genitalinfektionen, toxische Ursachen oder auch hormonelle Störungen mögliche Gründe für eine Infertilität des Mannes dar. Aber auch soziale und psychologische Faktoren können eine Rolle spielen (Jacobi GH 2003).

In 50 % der Fälle männlicher Fertilitätsstörungen sind jedoch keine Ursachen in der andrologischen Untersuchung zu erkennen. Man spricht von den idiopathischen Ursachen mit der Oligo-Astheno-Teratozoospermie, dem OAT-Syndrom, als häufigster Fertilitätsstörung (Hautmann R 2010). Die Ursachen hierfür werden häufig in Schädigung der Spermatozoen durch oxidativen Stress und freie Sauerstoffradikale etc. gesehen.

### 1.3.3 Andrologische Untersuchung und Nomenklatur des SpermioGRAMMS

Die andrologische Untersuchung dient der spezifischen Ursachenforschung einer Fertilitätsstörung. Dabei gilt das routinemäßige SpermioGRAMM als Standardverfahren zur Untersuchung der Partner infertiler Paare. Es kann hilfreiche Informationen zur Diagnostik und Diagnose männlicher Infertilität liefern. Das SpermioGRAMM stellt somit eine wichtige Basisuntersuchung zur Abklärung einer Fertilitätsstörung des Mannes dar (World Health Organization 2012).

Die Nomenklatur einiger Parameter des SpermioGRAMMS bzw. Qualität der Spermatozoen ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Dabei bezieht sich das Suffix „-spermie“ auf das Ejakulat und das Suffix „-zoospermie“ auf die Spermatozoen.

Tabelle 2: Nomenklatur des Spermioграмms

Begriff	Definition
Aspermie	Keine Samenflüssigkeit (keine oder retrograde Ejakulation)
Asthenozoospermie	Prozentanteil der progressiv-motilen Spermien (PR) unterhalb des unteren Referenzwertes
Asthenoteratozoospermie	Prozentanteile von sowohl progressiv-motilen Spermien (PR) und morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb der unteren Referenzwerte
Azoospermie	Keine Spermatozoen im Ejakulat (zu verstehen als die Grenze der Quantifizierung für die jeweilige Bestimmungsmethode)
Kryptozoospermie	Keine Spermien im Ejakulat, jedoch im zentrifugierten Pellet nachweisbar
Hämo-/ Hämatospermie	Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat
Leuko-/ Leukozytospermie/ Pyospermie	Nachweis von Leukozyten im Ejakulat oberhalb des Grenzwertes
Nekrozoospermie	Geringer Prozentsatz von lebenden und gleichzeitig hoher Prozentsatz von immotilen Spermatozoen im Ejakulat
Normozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration, abhängig vom berichteten Resultat*) von Spermatozoen im Ejakulat sowie Prozentanteil von progressiv-motilen (PR) als auch morphologisch normalen Spermatozoen, gleich oder über des jeweiligen Referenzwertes
Oligoasthenozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration, abhängig vom berichteten Resultat*) und Prozentanteil von progressiv-motilen Spermatozoen (PR) unterhalb des unteren Referenzwertes
Oligoasthenoteratozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration, abhängig vom berichteten Resultat*) und Prozentanteil von sowohl progressiv-motilen (PR) als auch morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des jeweiligen unteren Referenzwertes
Oligoteratozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration, abhängig vom berichteten Resultat*) und Prozentanteil der morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des jeweiligen unteren Referenzwertes
Oligozoospermie	Gesamtzahl (oder Konzentration, abhängig vom berichteten Resultat*) der Spermatozoen unterhalb des unteren Referenzwertes
Teratozoospermie	Prozentanteil der morphologisch normalen Spermatozoen unterhalb des unteren Referenzwertes

\* Der Gesamtzahl der Spermatozoen sollte Vorrang gegenüber der Konzentration eingeräumt werden.

Tabelle modifiziert nach: WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulats, 2012 (World Health Organization 2012)



### 1.3.4 Referenzwerte für die Parameter des Spermiogramms

Die WHO hat 2012 ein Nachfolgewerk zu ihrem 1999 erschienen „Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Sperm“ herausgebracht. Hier wurden neue Referenzwerte für das Spermiogramm festgelegt, die durch die Analyse von Proben fertiler Männer retrospektiv durchgeführt worden sind. Dabei wurde Fertilität als Schwangerschaft der Partnerin innerhalb von 12 Monaten nach Absetzen der Verhütungsmaßnahmen definiert (World Health Organization 2012). Referenzwerte für eine obere Grenze der Ejakulatparameter wurden nicht angegeben, da davon ausgegangen wird, dass hohe Werte die Fertilität nicht beeinträchtigen.

*Tabelle 3: Untere Grenze der Referenzwerte des Spermiogramms*

Parameter (Einheit)	Unterer Grenzwert
Volumen der Samenflüssigkeit (ml)	1,5 ml (1,4 – 1,7)
Gesamtspermienzahl ( $10^6$ pro Ejakulat)	$39 \times 10^6$ /Ejakulat (33 – 46)
Spermienkonzentration ( $10^6$ /ml)	$15 \times 10^6$ /ml (12 – 16)
Gesamtmotilität (progressiv und nichtprogressiv, %)	40 % (38 – 42)
Progressive Motilität (%)	32 % (31 – 34)
Vitalität (lebende Spermatozoen, %)	58 % (55 – 63)
Spermienmorphologie (normale Formen, %)	4 % (3,0 – 4,0)
<b>Andere Grenzwerte nach Konsensus</b>	
pH	$\geq 7,2$
Peroxidase-positive Leukozyten ( $10^6$ /ml)	$< 1,0 \times 10^6$ /ml
MAR-Test (motile Spermatozoen mit gebundenen Partikeln, %)	$< 50$ %
Immunobead-Test (motile Spermatozoen mit gebundenen Beads, %)	$< 50$ %
Zink in der Seminalflüssigkeit ( $\mu\text{mol}$ /Ejakulat)	$\geq 2,4 \mu\text{mol}$ /Ejakulat
Fruktose in der Seminalflüssigkeit ( $\mu\text{mol}$ /Ejakulat)	$\geq 13 \mu\text{mol}$ /Ejakulat
Neutrale Glukosidase in der Seminalflüssigkeit (mU / Ejakulat)	$\geq 20$ mU/Ejakulat

*Tabelle modifiziert nach: WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulats, 2012 (World Health Organization 2012)*

## 1.4 Benignes Prostatasyndrom

Unter dem Begriff benignes Prostatasyndrom (BPS) wird die Kombination aus benigner Prostatahyperplasie, Miktionsbeschwerden (LUTS) und Blasenauslassobstruktion (BOO) verstanden (Gabuev and Oelke 2011).

Der früher verwendete Begriff benigne Prostatahyperplasie (BPH), auch als Prostataadenom bezeichnet, bezeichnet lediglich die gutartige Vergrößerung der Prostata des Mannes.

Dabei kommt es zu einer Größenzunahme der fibromuskulären und epithelialen Anteile der die Harnröhre umgebenden Zone der Prostata, der Transitionalzone. Diese Gewebhyperplasie bewirkt eine Einengung der Harnröhre und führt dadurch zu den sich ergebenden Miktionsbeschwerden beim Mann.

Die benigne Prostatahyperplasie stellt die häufigste Ursache für eine Blasen-funktionsstörung des Mannes dar. Sind die 50-60-Jährigen mit ca. 50 % betroffen, so leiden bei den über 70-Jährigen bereits mehr als 80 % unter den Symptomen einer benignen Prostatahyperplasie. Dabei korrelieren die Miktionsbeschwerden mit dem Alter (Berges et al. 2009a).

### 1.4.1 Prostatamorphologie

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, die den Anfangsteil der männlichen Harnröhre umgibt. Sie zählt zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Roosen et al. 2013).

Sie besteht aus 30-50 epithelialen Drüsengängen, die von glatter Muskulatur, dem fibromuskulären Struma, umgeben sind. Im Alter von 20 Jahren erreicht sie unter Testosteroneinfluss ein Gewicht von ca. 20-25 Gramm, „kastanien-groß“. Neben dem Sexualhormon Testosteron ist besonders das prostatawirksame Dihydrotestosteron (DHT) für das Wachstum des Gewebes von Bedeutung. DHT wird mittels der prostataspezifischen  $5\alpha$ -Reduktase aus Testosteron gebildet (Roosen et al. 2013).

Die Einteilung der Prostataanteile erfolgt in unterschiedliche Zonen. Die jeweiligen Zahlen in Klammern beziehen sich auf die Abbildung 1.

5-10 % bilden die Übergangszone oder Transitionalzone (blau). Sie liegt zylinderförmig zwischen Blasenhalshals und Samenhügel und ist häufig Ursprungsort der benignen Prostatahyperplasie.

Die periphere Zone (braun) macht etwa 75 % des Prostatavolumens aus. Sie ist nicht selten Ursprungsort des Prostatakarzinoms. Daneben gibt es die zentrale Zone (rot), diese umschließt den Samenleiter, und die anteriore Zone (grün) (Roosen et al. 2013).

## 1.4 BENIGNES PROSTATASYNDROM

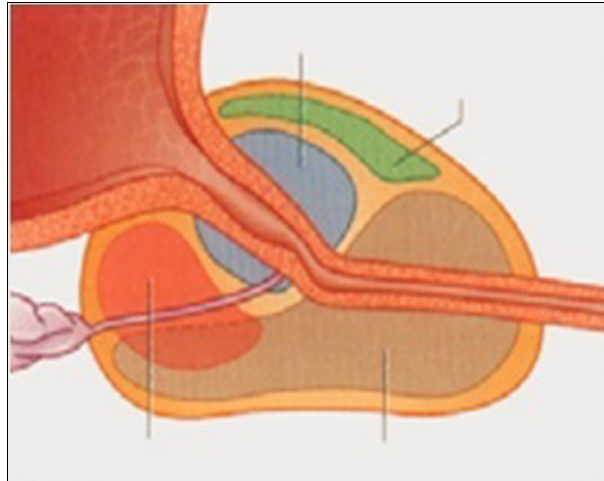


Abbildung 1: Zonen der Prostata nach McNeal (Bild aus Goepel et al. 2000)

### 1.4.2 Ursachen der benignen Prostatahyperplasie

Durch die Wucherung des Gewebes der Transitionalzone und der periurethralen Drüsen wird die periphere Zone der Prostata weiter nach außen gedrängt und die Harnröhre nach innen komprimiert (Roosen et al. 2013). Dies führt zu den typischen obstruktiven und irritativen Symptomen beim Mann.

Die Ursache, d.h. die Ätiopathogenese der gutartigen Prostatahyperplasie ist bis zum heutigen Stand der Forschung noch ungeklärt. Diskutiert werden unterschiedliche Modelle. So wird angenommen, dass es sich um ein gestörtes Zusammenspiel von Androgenen und Östrogenen handelt, also ein gestörter Androgen-Östrogenhaushalt. Das heißt die altersbedingte Abnahme des zirkulierenden freien Testosterons sowie die erhöhte Konzentration an Östrogenen können eine mögliche Ursache für die Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie sein (Roosen et al. 2013).

Ebenso wird eine Akkumulation von  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron in der Prostata diskutiert.

### 1.4.3 Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms

Das benigne Prostatasyndrom zählt zu den Volkskrankheiten (Roosen et al. 2013). Die benigne Prostatahyperplasie ist der häufigste gutartige Tumor beim Mann.

Für den Mann steigt das Risiko, eine benigne Prostatahyperplasie zu entwickeln mit jedem Jahr, das er älter wird um 4 % ( $p < 0,001$ ) an (Kristal et al. 2007).

63,5 Jahre ist der durchschnittliche Mann in Deutschland alt, wenn er zum ersten Mal einen Arzt aufsucht, aufgrund seiner Beschwerden durch eine vergrößerte Prostata (Fourcade et al. 2008)

Neben dem Alter spielt auch die Herkunft eine Rolle bei der Entstehung des be-

nigen Prostatasyndroms. Männer asiatischen Ursprungs haben im Vergleich zu kaukasischen, westlichen Männern ein geringeres Risiko ein klinisches Prostatasyndrom zu entwickeln. Sie haben seltener eine benigne Prostatahyperplasie als europäische oder nordamerikanische Männer (Kang et al. 2004).

Dahingegen ist eine südamerikanische oder afrikanische Herkunft mit einem höheren Auftreten des benignen Prostatasyndroms assoziiert (Kang et al. 2004). Ein erhöhtes Risiko um 41 % ( $p < 0,03$ ) zeigte sich unter Männern schwarzer Hautfarbe im Vergleich zu weißen. Ähnlich erhöht war das Risiko für Patienten lateinamerikanischer Herkunft (Kristal et al. 2007).

Weitere Risikofaktoren, die das Entstehen eines benignen Prostatasyndroms begünstigen, sind zentrale Adipositas, ein Bauchumfang  $>102$  cm sowie Übergewicht (Kristal et al. 2007; Rohrmann et al. 2004b).

Die folgende Tabelle zeigt eine übersichtliche Auflistung von möglichen Risikofaktoren, die eine Krankheitsprogression fördern bzw. das Progressionsrisiko aufzuhalten vermögen.

*Tabelle 4: Zusammenfassung Risikofaktoren des benignen Prostatasyndroms*

Risikofaktor	Kein Zusammenhang erkennbar	Positive, protektive Faktoren
Alter (Kristal et al. 2007; Poon and McVary 2009)	Cholesterin und Triglyceride (Parsons et al. 2007)	Sportliche Aktivität (Poon and McVary 2009)
Bauchumfang $>102$ cm (Rohrmann et al. 2004b)	Rauchen (Kristal et al. 2007)	Gemüse (Rohrmann et al. 2007; Kristal et al. 2008)
Waist-to-hip-ratio $>1$ (Kristal et al. 2007; Poon and McVary 2009)		Proteinreiche Kost (Kristal et al. 2008)
Zentrale Adipositas (Rohrmann et al. 2004b; Kristal et al. 2007)		Alkohol $>2$ Einheiten pro Tag (Kang et al. 2004; Kristal et al. 2008)
Übergewicht (Kristal et al. 2007)		Normalgewicht (Poon and McVary 2009)
Fettleibigkeit BMI $>30$		
Herkunft (Kang et al. 2004; Kristal et al. 2007; Mongiu and McVary 2009)		

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Männer kaukasischer und besonders auch afrikanischer oder lateinamerikanischer Herkunft sowie Übergewichtige, mit besonderer Bedeutung des Bauchumfangs sowie des abdominalen Fettes,

ein höheres Risiko haben, im Alter an einem benignen Prostatasyndrom zu erkranken.

#### 1.4.4 Terminologie

Nach der „International Consultation of BPH“, unter der Schirmherrschaft der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wird die rektal-palpatorisch tastbare gutartige Prostatavergrößerung als Benign Prostatic Enlargement (BPE) bezeichnet. Der Ausdruck benigne Prostatahyperplasie (BPH) bezeichnet ausschließlich die histologisch Diagnose (Gabuev and Oelke 2011).

Jedoch ist nicht die benigne Prostatahyperplasie per se für die Beeinträchtigung der Lebensqualität verantwortlich. Erst die Symptome des unteren Harntrakts (lower urinary tract symptoms LUTS), die mit ihr assoziiert sind, den Miktionsbeschwerden, führen zum Leidensdruck der Männer.

Der Terminus „benignes Prostatasyndrom“ (BPS) umfasst diese Qualitäten: Symptomatik des unteren Harntrakts (LUTS), benigne Prostatavergrößerung (BPE) und Blasauslassobstruktion (BOO). Er wird dem klinischen Bild am meisten gerecht.

Die nachfolgende Tabelle gibt nochmals die wichtigsten Begriffe im Zusammenhang mit dem benignen Prostatasyndrom wieder.

*Tabelle 5: Terminologie zur Einteilung des benignen Prostatasyndroms*

Abkürzung	Englische Bedeutung	Deutsche Bedeutung	Anmerkung
BPE	Benign Prostatic Enlargement		Diagnostisch/ palpatorisch nachweisbare Organvergrößerung
BPH	Benign Prostatic Hyperplasia	Benigne Prostatahyperplasie	Histologische Diagnose
BPS	Benign Prostatic Syndrome	Benignes Prostatasyndrom	BPE+BOO+LUTS, symptomatisch palp. Organvergrößerung+ Blasenentleerungsstörung+ Miktionsbeschwerden
BOO	Bladder Outlet Obstruktion	Blasenentleerungsstörung	
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms	Symptome des unteren Harntrakts	Miktionsbeschwerden

*Tabelle erstellt nach Daten von Gabuev and Oelke 2011*

### 1.4.5 Symptome des unteren Harntraktes

Die Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie (lower urinary tract symptoms LUTS) werden in irritative und/oder obstruktive Symptome des unteren Harntrakts eingeteilt. Sie können auch als Symptome der Speicher- und Entleerungsphase umschrieben werden (Berges et al. 2009a).

Das Drüsenvolumen als statische und der Tonus der glatten Muskulatur als dynamische Komponente der Prostata tragen zur Entstehung der Symptomatik eines benignen Prostatasyndroms bei. So konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit einer symptomatischen Prostatahyperplasie der Tonus der glatten Prostatamuskulatur erhöht ist (Goepel et al. 2000).

Typisch sind wechselnde Schweregrade der Symptome bei Männern, die unter einem benignen Prostatasyndrom leiden (Goepel et al. 2000).

Die Tabelle zeigt eine übersichtliche Darstellung der Symptome bei benigner Prostatahyperplasie.

*Tabelle 6: Irritative und obstruktive Symptome beim benignen Prostatasyndrom*

Irritative Symptome Reizerscheinungen	Obstruktive Symptome Entleerungsstörungen
Erhöhte Miktionsfrequenz	Abgeschwächter Harnstrahl
Schmerzhafte Miktion	Verlängerte Miktionszeit
Imperativer Harndrang	Harnstottern
Dranginkontinenz	Nachträufeln
Restharngefühl	Restharn

*Tabelle modifiziert nach: Goepel et al. 2000, „Die benigne Prostatahyperplasie“ (Goepel et al. 2000)*

Als Komplikationen kann es beim benignen Prostatasyndroms zu rezidivierenden Harnverhalten und Harnwegsinfektionen, Makrohämaturie, Bildung von Blasenkonkrementen sowie postrenaler Niereninsuffizienz kommen. Sie stellen eine absolute OP-Indikation dar (Edwards 2008).

### 1.4.6 Diagnostik

Zur Standarddiagnostik bei Patienten mit benignem Prostatasyndrom zählen Anamnese mit Medikamenten- und Miktionsanamnese, International Prostate Symptome Score (IPSS) sowie Trink- und Miktionsprotokoll.

Die körperliche Untersuchung schließt die digito-rektale Untersuchung, den neurologischen Status, Uroflowmetrie, Untersuchung des Harntrakts inklusive Restharnbestimmung und Stauungszeichen der Nieren mittels Sonographie und die Labordiagnostik mit Kreatinin, prostataspezifisches Antigen (PSA), Urin-

sediment und -kultur mit ein. Die transrektale Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS) ist zur Größenbestimmung notwendig (Berges et al. 2009a). Die Größe einer gutartigen Prostatavergrößerung lässt keinen direkten Schluss auf die Schwere der Symptomatik des Patienten zu. Ebenso lässt die Symptomatik des Patienten keinen eindeutigen Schluss auf die wirkliche Größe der Prostata zu. Dies variiert von Patient zu Patient individuell (Berges et al. 2009a). Es existiert nur eine schwache lineare Relation zwischen Symptomatik und der Größe des Organs.

### 1.4.7 IPSS-Fragebogen

Der International Prostate Symptom Score (IPSS) ist ein standardisierter und validierter Fragebogen. Mit ihm kann in der Praxis der Schweregrad der Symptome des an einem benignen Prostatasyndrom leidenden Mann erfasst werden. Er beinhaltet sieben Fragen zu den Symptomen und eine Frage zur Lebensqualität. Abgefragt werden folgende Symptome wie Restharngefühl, Harnrang, abgeschwächter Harnstrahl, Harnstottern, häufiges Wasserlassen (Pollakisurie), nächtliches Wasserlassen (Nykturie), Pressen beim Wasserlassen und Inkontinenz (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2005).

Dabei ergeben sich Werte nach einem Punktesystem. Die Einteilung erfolgt in milde (IPSS < 8), mittlere (IPSS = 8-19) und schwere Symptomatik (IPSS = 20-35) (Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. 2005).

In der Herner-LUTS-Studie, die die Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms in Deutschland untersuchte, konnte festgestellt werden, dass 60 % der Männer mit mittelschwerer Symptomatik (IPSS 8-19) einen deutlichen Leidensdruck verspürten. Bei schwerer Symptomatik (IPSS > 19) gaben sogar 90 % der Männer an, stark unter den Symptomen des benignen Prostatasyndroms zu leiden (Berges et al. 2001).

Ähnliche Prozentangaben wurden für Erektionsstörungen und das benigne Prostatasyndrom angegeben. 64 % (IPSS 8-19) bzw. 90 % (IPSS > 19) litten aufgrund der Prostatabeschwerden unter Erektionsstörungen (Berges et al. 2001).

Die Werte aus dem IPSS-Fragebogen zeigen nur eine geringe Korrelation mit dem Alter des Patienten. Das heißt das Alter hat keine Aussagekraft über die Höhe des IPSS und umgekehrt lässt sich nicht vom IPSS auf das Alter des Mannes schließen (Fourcade et al. 2008).

### 1.4.8 Therapie

Richtweisend für den Beginn einer Therapie ist ein IPSS von größer sieben Punkten. Vorher kann, wenn keine Beeinträchtigungen der Lebensqualität, „kein Leidensdruck“ und nur geringe bis moderate Beschwerden bestehen, nach

dem Prinzip des kontrollierten Zuwartens verfahren werden (Berges et al. 2009b). Die Entwicklung des benignen Prostatasyndroms ist jedoch chronisch progredient und ist in späteren Stadien meist therapiebedürftig. Es sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen.

#### 1.4.8.1 Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln

Das Therapieziel kann eine Reduktion der störenden Symptome oder aber die Verhinderung der Progression des benignen Prostatasyndroms sein.

In Deutschland stehen vor allem Phytotherapeutika mit Extrakten aus Sägepalmenfrüchten (*Serenoa repens*, *Sabal serrulata*), Kürbissamen (*Cucurbita pepo*), Brennnesselwurzeln (*Urtica dioica*), Roggenpollen (*Secale cereale*) sowie weitere Substanzen, wie  $\beta$ -Sitosterol-haltige Präparate oder Extrakte aus dem afrikanischen Pflaumenbaum (*Pygeum africanum*) zur Therapie des benignen Prostatasyndroms zur Verfügung (Berges et al. 2009b). Sie finden Anwendung bei Patienten mit geringen bis moderaten Beschwerden und geringem Leidensdruck. Neben den gängigen Präparaten zur Therapie des benignen Prostatasyndroms wird nach weiteren ergänzenden Therapieoptionen mit Nahrungsergänzungsmitteln geforscht. In dieser Übersichtsarbeit wurde das Augenmerk vor allem auf die Substanzen *Carnitin*, *Coenzym Q10* und *Lycopren* als potentiell zukünftige Therapieoptionen gelegt.

Durch unterschiedliche Extraktionsverfahren und Variationen in der Zusammensetzung der Präparate weisen sie teilweise unterschiedliche Komponenten, Wirkungen und Bioverfügbarkeiten auf. Ergebnisse aus Studien eines Präparats lassen sich folglich nur schwer auf ein Produkt eines anderen Herstellers übertragen. Es werden separate Studien zum klinischen Nachweis ihrer Wirksamkeit gefordert.

Durch die inhomogene Studienlage wurde für eine langfristige, klinisch relevante Wirksamkeit der Phytotherapeutika letztlich noch keine Evidenz erbracht, und so sind sie derzeit in den Leitlinien zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms nicht enthalten (Berges et al. 2009b).

Es kann für diese heterogene Gruppe von Präparaten noch keine einheitliche Empfehlung ausgesprochen werden, wenngleich der Ansatz zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms interessant erscheint. Einheitlich festzustellen ist jedoch, dass bei einer Nahrungsergänzung mit Phytotherapeutika unerwünschte Nebenwirkungen weitgehend nicht auftreten (Berges et al. 2009b).

#### 1.4.8.2 Medikamentöse Therapie

Die Therapie mit Arzneimitteln umfasst hauptsächlich  $\alpha$ 1-Adrenozeptorantagonisten ( $\alpha$ -Blocker) und  $5\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren.



Testosteron wird mittels des intraprostatatischen Enzymes 5 $\alpha$ -Reduktase in das intraprostatatische aktive Dihydrotestosteron umgewandelt (Roosen et al. 2013). An diesem Mechanismus greifen auch einige Medikamente an, z.B. der 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitor Finasterid<sup>®</sup> und Dutasterid<sup>®</sup>. Diese Medikamente bewirken eine Volumenreduktion der Prostata und können bei Patienten mit einem Drüsenvolumen von mehr als 40 ml eingesetzt werden. Der Wirkungseintritt folgt eher langfristig (Berges et al. 2009b).

$\alpha$ 1- Adrenozeptorantagonisten, z.B. Tamsulosin<sup>®</sup>, bewirken eine Relaxation der glatten Muskelzellen der Prostata und vermindern so deren Tonus. Dies führt zu einer Zunahme der maximalen Harnflussrate. Hier erfolgt der Wirkungseintritt innerhalb von Tagen.

Bei einer Therapie des benignen Prostatasyndroms mit 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren oder  $\alpha$ 1-Adrenozeptorantagonisten kommt es jedoch häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Unter 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren leiden die Patienten häufig unter einer Abnahme der Libido, Potenzstörungen, Verringerung des Ejakulatvolumens, Brustschmerzen und Gynäkomastie und zu Verringerung des PSA-Levels, was bei der Kontrolle berücksichtigt werden muss (Berges et al. 2009b).

Bei  $\alpha$ 1-Adrenozeptorantagonisten kommt es zu Symptomen wie allgemeine Abgeschlagenheit, Benommenheit, Schwindel, hypotone Dysregulation und Kopfschmerzen (Berges et al. 2009b).

### 1.4.8.3 Instrumentelle / operative Therapie

Die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) ist die häufigste urologische Operation und gilt als Referenzverfahren für andere Methoden. Mittels einer Drahtschlinge, die transurethral eingeführt wird, wird mit Hilfe von elektrischem Strom die innere Zone der Prostata schichtweise abgetragen. Die Ergebnisse sind sehr gut, bei niedriger Sterberate. Die Blasenauflastungsobstruktion (BOO) wird gesenkt und das Prostatavolumen wird reduziert. Dadurch verbessern sich die Miktionsparameter signifikant. Als Komplikationen können dennoch erektile Dysfunktionen, retrograde Ejakulation, Strikturen oder das TUR-Syndrom auftreten (Berges et al. 2009b).

Daneben gibt es als weitere Therapieoption die Holmiumlaserenukleation der Prostata (HoLEP), bei der ein gewebeschneidender Laser Prostatagewebe transurethral reseziert (Kelly and Das 2012). Dieses Verfahren scheint in Zukunft dem Standardverfahren der TUR-P Konkurrenz zu machen.

Ebenso kann bei sehr großen Drüsenvolumina eine offene Operation durchgeführt werden (Gratzke et al. 2007).

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach wichtigen Publikationen und Fachartikeln zur Thematik dieser Arbeit „Der Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf die Fertilität und das benigne Prostatasyndrom des Mannes“ wurde mit der bibliographischen Datenbank der National Library of Medicine (NLM) sowie mit PubMed (<http://www.pubmed.gov>) durchgeführt. Pub Med ist eine umfangreiche biomedizinische Datenbank, in der seit 1950 mehr als 16 Millionen Eintragungen und Fachartikel aus 5635 (Stand August 2012) wissenschaftlichen Zeitschriften gelistet worden sind.

Um die Literaturrecherche optimal und effektiv zu gestalten, wurden bestimmte Auswahlkriterien für die Recherche nach wissenschaftlichen klinischen Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln und deren Einfluss auf die Fertilität und die Prostata definiert.

#### 2.1.1 Auswahlkriterien für die Literaturrecherche

Folgende Einschlusskriterien bzw. Filter wurden bei PubMed bei der Suche nach aussagekräftigen Veröffentlichungen angewendet. In die Recherche und Auswertung wurden nur Veröffentlichungen in deutscher und englischer Sprache einbezogen. Der Publikationszeitraum wurde auf die Periode von 1970 bis 2012 festgelegt. Die Publikationstypen beinhalten Metaanalysen, Fallberichte und klinische Studien, die in kontrollierte und randomisiert kontrollierte Studien unterteilt werden.

Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie stellen den Goldstandard des klinischen Studientyps bzw. deren Durchführung dar. Dieses Studiendesign ermöglicht bei guter Durchführung die bestmögliche Nachvollziehbarkeit für Dritte und die Verwertung der Ergebnisse und Erkenntnisse. Hier sind Objektivität und Transparenz am größten.

Die Tabelle 7 „Definition von Studientypen“ zeigt eine Übersicht der in die Suche einbezogenen Studientypen, erstellt in Anlehnung an die Reihe „Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen, Studientypen in der medizinischen Forschung“ (Röhrig et al. 2009b).

Studien an Zellreihen sowie Studien an Tieren wurden nicht in die Recherche und Auswertung dieser Arbeit einbezogen. Des Weiteren wurde, um eine effektivere Suche in der Datenbank zu ermöglichen, der Filter „male“ und die Booleschen Operatoren „AND“, „OR“, „NOT“ verwendet, um die Suchbegriffe bestmöglich miteinander zu kombinieren.

Anhand des Titels sowie des Abstracts der gefundenen Veröffentlichungen

wurden diejenigen Studien herausgefiltert, die Bedeutung für die Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln infertiler oder an Prostataerkrankungen leidender Männer haben. Zusätzlich wurde neben den herausgefilterten Studien auch noch diejenigen verwendet, die als interessante und wichtige Sekundärliteratur im Quellenverzeichnis der gesichteten Publikationen mit aufgeführt wurden.

Es muss erwähnt werden, dass trotz einer systematischen und ausführlichen Recherche immer auch einzelne Arbeiten übersehen werden können. Dieses Risiko wurde jedoch durch systematisches Vorgehen und ausführliche Recherche zur Thematik der Nahrungsergänzungsmittel in Bezug auf die Männergesundheit zu minimieren versucht.

### 2.1.2 Darstellung der Studien

Die Darstellung der Studien im Ergebnisteil wurde strukturiert nach Darstellung des Studiendesigns, -aufbau und -durchführung. Anschließend folgt eine prägnante Zusammenfassung der Ergebnisse mit abschließender Schlussfolgerung der Autoren.

Alle signifikanten Ergebnisse sind im Anschluss an den jeweiligen Ergebnisteil nochmals in Tabellenform aufgeführt. Dies ermöglicht dem Leser einen kurz zusammengefassten Überblick über die signifikanten Ergebnisse aller besprochenen Studien.

Der jeweilige im Ergebnisteil aufgeführte Fachartikel wurde abschließend einer der folgenden Evidenzstufen zugeordnet: „Metaanalyse“, „randomisiert, kontrollierte Studie“, „Beobachtungsstudie“, „Fallbericht“ oder „Berichte, Meinungen oder klinische Erfahrungen von Experten“.

#### 2.1.2.1 Studientypen, Studiendesign der medizinischen Forschung

Medizinische Studien lassen sich initial in Studien der Primärforschung und der Sekundärforschung unterteilen.

Unter Primärforschung versteht man die Durchführung der eigentlichen wissenschaftlichen Studien mit der Erhebung primärer Studiendaten (Röhrig et al. 2009b).

In der Sekundärforschung bedient man sich schon vorhandener Ergebnisse einzelner Studien und führt diese Ergebnisse in Form von systemischen Reviews, narrativen Reviews (Übersichtsarbeiten) und Meta-Analysen zusammen. Ziel der Zusammenfassung von Einzelergebnissen zu einem großen Ganzen ist es, einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand der Forschung zu gewährleisten (Röhrig et al. 2009a; Röhrig et al. 2009b).

Tab.7: Definition von Studientypen

Studientyp	Definition
Fallbericht	Darstellung von Einzelfällen zu bestimmten klinischen Fragestellungen. Das klinische Problem wird an einem Beispielpatienten/-fall geschildert.
Klinische Studie	Darstellung von klinischen Prüfungen von diagnostischen, therapeutischen oder prophylaktischen Arzneimitteln, Eingriffen und Methoden.
Kontrolliert klinische Studie	Klinische Studie mit einer oder mehreren Studiengruppen und mindestens einer Kontrollgruppe. Kontrolliert bedeutet: Placebo, unterschiedliche Behandlungs- bzw. Dosierungsschemata oder keine Behandlung
Randomisiert, kontrollierte klinische Studie	Klinische Studie mit mindestens einer Studien- sowie einer Kontrollgruppe. Die Randomisierung/ Zuordnung zu den jeweiligen Gruppen findet nach dem Zufallsprinzip statt.
Metaanalyse	Sammelbegriff für die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse einzelner Studien mit Hilfe statistischer Verfahren.

Tabelle erstellt nach Daten von Röhrig et al. 2009a und Röhrig et al. 2009b

### 2.1.2.2 Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien

Randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde klinische Studien (Randomised Controlled Trial RCT) stellen den höchsten Standard medizinischer Forschung zur Beurteilung therapeutischer Konzepte dar (Windeler 2008).

Ziel der randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden klinischen Studien ist es, einen Vergleich zwischen unterschiedlichen Behandlungsverfahren und Therapiekonzepten herzustellen. Sie sind immer prospektiv ausgerichtet (Windeler 2008).

Um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich zu erzielen, sollte darauf geachtet werden, dass sich die Patientenpopulationen in ihren Merkmalen möglichst wenig voneinander unterscheiden.

Häufig werden Krankheitsverläufe mit oder ohne Therapie mittels einer Kontrollgruppe (z.B. Gabe eines Placebos) verglichen. Dies bezeichnet der Begriff „kontrolliert“. Oder es wird ein Vergleich zweier oder mehrerer Therapiealternativen zur Untersuchung der therapeutischen Wirksamkeit angelegt (Röhrig et al. 2009b).

Randomisierung bezeichnet die zufällige Zuordnung der Studienteilnehmer in

Therapie- oder Kontrollgruppe. Dies erzeugt eine Strukturgleichheit und große Homogenität (Röhrig et al. 2009b).

Bei Verblindung spricht man von einfacher Verblindung, wenn ausschließlich der Patient nicht weiß, welche Therapie, ob Verum oder Placebo, er erhält. Bei der doppelten Verblindung wissen weder Patient noch Untersucher, welchem Therapiearm der Patient zugehört (Röhrig et al. 2009b). Durch diese Maßnahmen sollen Verzerrungen („bias“) möglichst gering gehalten werden.

Als Goldstandard der medizinischen Forschung gilt somit die randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie.

Alle in der EU durchgeführten RCTs sollten die Richtlinien der „Good Clinical Practice“ (ICH Steering Committee) bei der Studiendurchführung einhalten und der Deklaration von Helsinki entsprechen (Weltärztebund (WMA) 2008).

## 2.2 Evidenzbasierte Medizin

Der Begriff evidenzbasierte Medizin (EbM) leitet sich von dem Englischen „evidence-based medicine“ ab. Übersetzt bedeutet dies „auf Beweismaterial gestützte Heilkunde“. Anfang der 1990er Jahre wurde das Konzept und dieser Begriff maßgeblich von Gordon Guyatt und David Sackett in Kanada geprägt (Windeler 2008).

### 2.2.1 Grundlagen und Ziele

Ziel der evidenzbasierten Medizin ist es, eine patientenorientierte Behandlungsentscheidung zu treffen. Dies soll erreicht werden, indem die drei Faktoren aus Fachwissen, d.h. der klinischen Expertise des Arztes, der informierten Einwilligung des Patienten und den Ergebnissen aus aktueller wissenschaftlicher Forschung mit in den Therapieplan einfließen.

Grundlage stellen gut durchgeführte klinische Studien und medizinische Veröffentlichungen dar, die einen Sachverhalt zu einer bestimmten Thematik belegen oder auch widerlegen können. Man könnte sie auch als „nachweisorientierte Medizin“ bezeichnen.

Die evidenzbasierte Medizin beschreibt die Berücksichtigung wissenschaftlicher Grundsätze in der Diagnostik und Therapie einer patientenorientierten Medizin.

### 2.2.2 Klassifikationssysteme

Um die Aussagekraft oder Gewichtung von Studien vornehmen zu können, wurden Klassifikationssysteme erarbeitet. Die Einteilung in Evidenzklassen, Klasse I bis IV, erfasst die qualitative wissenschaftliche Aussagefähigkeit klinischer Studien. Das deutsche Cochrane Zentrum definiert die Stufen „Von der

Evidenz zur Empfehlung (Klassifizierungssysteme)“. Synonym kann auch der Begriff Evidenzebene Verwendung finden. Je höher die Evidenzklasse, desto besser ist die wissenschaftliche Begründbarkeit für eine optimale Therapieempfehlung (Windeler 2008).

In dieser Übersichtsarbeit werden die dargestellten Studien von der Autorin den einzelnen Evidenzklassen zugeordnet. Die Tabelle gibt eine Übersicht über die Einteilung der einzelnen Evidenzklassen und deren Bedeutung.

*Tabelle 8: Evidenzklasse (synonym Evidenzebene)*

Klasse	Definition
Klasse Ia	Evidenz durch Meta-Analyse mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien
Klasse Ib	Evidenz durch randomisierte, kontrollierte Studie
Klasse IIa	Evidenz durch methodisch gut konzipierte Studie, jedoch nicht randomisiert, kontrolliert (z.B. prospektive Kohorten)
Klasse IIb	Evidenz durch gut angelegte quasi-experimentelle Studie
Studie III	Evidenz durch gut angelegte deskriptive Studie, nicht experimentell (z.B. Vergleichs-, Korrelations-, Fall-Kontroll-Studien)
Klasse IV	Evidenz durch Berichte / Meinungen von Experten und Expertenausschüssen

*Quelle: modifiziert nach den Empfehlungen des Deutschen Cochrane Zentrums*

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Fertilität

#### 3.1.1 Fertilität und Carnitin

Der Begriff Carnitin entstammt dem lateinischen Wort „carne“, Fleisch. Aus Fleisch konnten Wissenschaftler 1905 das erste Mal Carnitin isolieren (Kelly 1998).

#### **Carnitin in der menschlichen Ernährung**

Die Aufnahme von Carnitin erfolgt zum größten Teil über tierische Produkte, wie Fleisch und Fisch. Eine besonders Carnitin-reiche Quelle ist rotes Fleisch. Andere exogene Ressourcen von Carnitin finden sich dahingegen nur sehr wenig in Bohnen oder Gemüse. So birgt eine strikte vegetarische Diät immer eine potentielle Unterversorgung mit Carnitin (Kelly 1998).

#### **Vorkommen im Körper**

Die höchsten Konzentrationen an Carnitin im menschlichen Körper befinden sich im Nebenhoden (Epididymidis), den Spermatozoen und im Seminalplasma des Mannes (Agarwal A 2004)

Der Körper ist zwar in der Lage, Carnitin selbst zu synthetisieren, der Großteil hingegen, etwa 75 %, wird jedoch über die Nahrung aufgenommen. Die Eigensynthese des Körpers aus den Aminosäuren Lysin und Methionin sowie weiterer Cofaktoren macht nur etwa 25 % des im menschlichen Organismus vorkommenden Carnitins aus. Die endogene Carnitinsynthese ist auf die Zufuhr dieser Aminosäuren und Cofaktoren angewiesen (Vaz and A Wanders 2002).

#### **Funktion im Körper**

L-Carnitin und Acetyl-L-Carnitin spielen eine wichtige Rolle beim Transportmechanismus langkettiger Fettsäuren aus dem Zytosol in die Mitochondrienmatrix. Hier findet die Beta-Oxidation und somit ein Teil der zellulären Energieproduktion statt (Vaz and A Wanders 2002). Ebenso ist Carnitin ein Stimulanz der Atmungskette.

Damit hat Carnitin energetisch unterstützende Wirkung auf den Metabolismus der Spermatozoen.

Ebenso spielen freies Carnitin und Acetyl-L-Carnitin bei der postgonadalen Reifung von Spermatozoen eine wichtige Rolle (Jeulin and Lewin 1996). Zusätzlich zeigt Carnitin antioxidative Kapazitäten bei der Senkung des Levels der reaktiven Sauerstoffspezies, der freien Sauerstoffradikalen, in den Spermatozoen (Reactive Oxygen Species ROS) (Vicari et al. 2002).

In den Spermatozoen ist Acetyl-L-Carnitin das Hauptcarnitin. Seine Konzentration ist bei Männern mit einer Infertilität erniedrigt (Ahmed SD et al. 2011).

### **Verzehrempfehlungen für Carnitin**

Richtlinien für eine optimale Versorgung des Körpers mit Carnitin gibt es derzeit noch nicht. So werden in der Literatur Werte zwischen zwei bis drei Gramm pro Tag angegeben (Kelly 1998). Die meisten Studien haben gleichfalls mit dieser Dosierung von 2-3 g/Tag gearbeitet.

#### 3.1.1.1 Studien zu Carnitin

##### **Einführung**

Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirkung von Carnitin auf die männliche Fertilität zu untersuchen und um eine mögliche positive Korrelation zu beweisen. Als harter Faktor zur Bestätigung der Wirkung der Therapie zählt die spontane Schwangerschaftsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als weicher Faktor wird die Verbesserung der Parameter des Spermioграмms des infertilen Mannes gewertet.

##### **Studienmaterial**

###### Balercia et al., 2005

Balercia et al. untersuchten in einem placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Versuch den Effekt von L-Carnitin (LC), Acetyl-L-Carnitin (LAC), oder der Kombination von LC und LAC auf die Spermienkinetik und die antioxidative Kapazität der Spermien auf freie Sauerstoffradikale (ROS).

59 Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie nahmen an dem Versuch teil. Nach einer einmonatigen Run-In-Phase folgte eine sechsmonatige Therapiephase mit 1.) LC 3 g/d, 2.) LAC 3 g/d, 3.) LC 2 g/d + LAC 1 g/d in Kombination oder viertens einem Placebo. Die Therapie erfolgte doppelblind und wurde mit einer 3-monatigen Follow-up-Phase abgeschlossen.

Signifikante Verbesserungen konnten nach drei Monaten in der progressiven Vorwärtsmotilität der Spermatozoen vermerkt werden, bei den Patienten, die eine LC/LAC Kombinationstherapie erhielten.

Eine Verbesserung der totalen Spermienmotilität sowie der progressiven Vorwärtsmotilität unter LAC-Therapie oder in Kombination mit LC konnte aufgezeigt werden ( $p = 0,001$ ). Daneben verbesserten sich auch die Spermienkonzentration und Spermienmorphologie signifikant.

Die antioxidative Kapazität gegenüber freien Sauerstoffradikalen verbesserte



### 3.1 FERTILITÄT

sich und zeigte eine positive Korrelation mit der Verbesserung der Kinetik der Spermatozoen.

Es kam zu neun spontanen Schwangerschaften in der Verumgruppe im Vergleich zu dreien in der Placebogruppe ( $p > 0,05$ ).

Nach Therapieende, am Ende der Follow-up-Phase, ging die Spermienmotilität statistisch signifikant zurück im Vergleich zu den sechs Monaten Therapiephase.

Die Werte der Placebogruppe blieben über den gesamten Therapiezeitraum gleichbleibend niedrig, schlecht.

Patienten mit schlechteren Ausgangswerten der Spermatozoenmotilität, sowie der antioxidativen Kapazität zu Therapiebeginn, zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit auf ein Ansprechen der Therapie.

Von gravierenden Nebenwirkungen wurde nicht berichtet.

Die Studie zeigt, dass L-Carnitin und Acetyl-L-Carnitin einen positiven Effekt auf die Spermienkinetik, sowie die antioxidative Kapazität der Samenflüssigkeit bei Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie ausüben.

(Balercia G 2005)

Evidenzlevel 1b

#### Lenzi et al., 2003

Die Studie ist eine placebokontrollierte, doppelblinde Cross-over-Studie an 86 infertilen Männern, die mit 2 g L-Carnitin pro Tag oder Placebo (2 Monate Wash-out-Phase, 2 Monate LC/Placebo, 2 Monate Wash-out, 2 Monate Placebo/LC) behandelt wurden.

Sie ergab statistisch signifikante Verbesserungen der Spermienmotilität und eine signifikante Verbesserung der Spermienkonzentration.

Acht spontane Schwangerschaften wurden vermerkt, alle zum Zeitpunkt der LC-Therapie, keine jedoch während der Placebobehandlung.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass Carnitin in der Lage ist, die Spermienmotilität und -konzentration positiv zu beeinflussen sowie die Rate der spontanen Schwangerschaften zu steigern.

(Lenzi A 2003)

Evidenzlevel 1b

#### Lenzi et al., 2004

In der placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie an 56 Patienten mit Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) wurde die Wirksamkeit von L-Carnitin und Acetyl-L-Carnitin als Kombinationstherapie im Vergleich zu einem Placebo an infertilen Männern getestet.

Die Studiendauer betrug zehn Monate. Zwei Monate Wash-out-Phase, sechs Monate Therapie (LC 2 g/d + LAC 1 g/d oder Placebo) mit anschließender Follow-up-Phase für zwei Monate.

In der Verum- und der Placebogruppe haben sich zwar alle Werte des Spermio-gramms verbessert, vor allem die Motilität, doch zeigte sich in keinem davon ein signifikanter Unterschied in Konzentration, Volumen oder Morphologie. Lediglich bei Angabe der Gesamtzahl motiler Spermien im Ejakulat in Millionen anstatt in Prozent gab es einen statistisch signifikanten Unterschied. Es wurde eine Steigerung der Gesamtmotilität um 19 Mio. in der Verumgruppe ( $p = 0,042$ ) dokumentiert.

Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten (Oligozoospermie  $< 5$  Mio. Spermien), zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg der gesamten motilen Spermien um 3,5 Mio. ( $p = 0,038$ ).

Die Patienten mit den niedrigsten Ausgangswerten erzielten die größten Verbesserungen im Spermogramm.

Vier spontane Schwangerschaften konnten unter der Carnitin-Therapie vermerkt werden. Keine in der Placebogruppe, statistisch nicht signifikant.

Die Autoren schlussfolgern, dass eine Kombinationstherapie mit L-Carnitin und Acetyl-L-Carnitin die Spermienmotilität verbessern kann, vor allem bei OAT-Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten.

(Lenzi A 2004)

Evidenzlevel 1b

#### Cavallini et al. 2004

Cavallini et al. untersuchten an 325 Patienten den Effekt einer Kombinationstherapie von L-Carnitin und Cinnoxicam, einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR), auf die Spermienfunktion.

Das Patientenkollektiv bestand aus Männern mit idiopathischer oder Varikozele-assoziiertes Oligoasthenoteratozoospermie (OAT).

Die Randomisierung erfolgte in 3 Gruppen: 1.) Placebo 2.) LC 2 g/d + LAC 1 g/d 3.) LC/LAC tägl. + Cinnoxicamzäpfchen 30 mg alle 4 Tage. Die Studiendauer betrug sechs Monate.

Patienten mit keiner, geringer oder mittelgradiger Varikozele, die eine Carnitin-LC + LAC oder eine Kombinationstherapie LC/LAC + NSAR erhielten, zeigten signifikante Verbesserungen der Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie.

LC + LAC verbesserte die Konzentration um 6-12 %, die Motilität um 2-6 % und die Morphologie 8-9 %.

Die Kombination mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum, LC/LAC +

### 3.1 FERTILITÄT

Cinnoxamicampfen, verbesserte die Konzentration um 8-25 %, die Motilität um 11-22 % und die Morphologie um 11-23 %. Keine Angabe zum p-Wert.

Bei Männern ohne assoziierte Varikozele, nur mit OAT, zeigte die Kombinationstherapie Carnitin und nichtsteroidales Antirheumatikum ebenso einen größeren Effekt auf das Spermogramm als eine Monotherapie mit Carnitin.

Keine Verbesserungen konnten in der Gruppe mit schwergradiger Varikozele ausgemacht werden. Je höher der Schweregrad der Varikozele, desto geringer waren die Therapieerfolge.

Die spontane Schwangerschaftsrate war in beiden Gruppen signifikant erhöht im Vergleich zum Placebo, 1.) 1,7 %, 2.) 21,8 %, 3.) 38,0 % ( $p < 0,01$ ).

Drei Monate nach Therapieende sind alle Werte auf ihre Ausgangswerte zurückgegangen.

Carnitin LC/LAC und nichtsteroidale Antirheumatika Cinnoxamicampfen als Kombinationstherapie zeigten eine Wirkung zur Behandlung von Patienten mit gering bis mittelgradiger Varikozele-assoziiertes oder idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie (OAT).

(Cavallini et al. 2004b)

Evidenzlevel 1b

#### Vicari et al., 2001

In dieser Studie wurde der Effekt einer antioxidativen Therapie mit LC/LAC auf die ROS-Produktion an 54 Patienten mit normalen bzw. abnormalen Leukozyten-Konzentrationen untersucht.

Es konnte ein statistisch signifikanter Effekt von Carnitin auf die Spermienvorwärtsbeweglichkeit ( $p < 0,05$ ) und die Lebensfähigkeit ( $p < 0,05$ ) sowie eine signifikante Reduktion der ROS-Produktion ( $p < 0,05$ ) in der Patientengruppe ohne abnormale Leukozyten-Konzentrationen gezeigt werden.

Die spontane Schwangerschaftsrate war mit vier Schwangerschaften um 11,7 % signifikant höher als in der Gruppe mit erhöhten Leukozyten-Konzentrationen.

In dieser Gruppe gab es keine spontane Schwangerschaft.

(Vicari and Calogero 2001)

Evidenzlevel 2a

#### Vicari et al., 2002

Vicari et al. untersuchten zuvor ebenso die Wirkung einer Kombinationstherapie von Carnitin und einem NSAR.

Dabei wurden 98 Patienten mit abakterieller Prostatovesikuloepididymitis (PVE) und mit erhöhten Leukozytenkonzentrationen im Seminalplasma untersucht.

Gruppe A erhielt LC 2 g/d + LAC 1 g/d, Gruppe B NSAR, Gruppe D LC + NSAR, jeweils für vier Monate. In Gruppe C, wurden die Patienten zwei Monate lang mit einem NSAR vorbehandelt. Anschließend folgte eine zweimonatige L-Carnitin-Therapie.

Gruppe C, die Zwei-Phasen-Therapie, zeigte statistisch signifikante Verbesserungen im Spermogramm. Gemessen wurden 18 % Verbesserung der progressiven Vorwärtsmotilität ( $p < 0,05$ ), 27 % Steigerung der Lebensfähigkeit und Vitalität ( $p < 0,05$ ), sowie eine Senkung des ROS-Levels um 37 % ( $p < 0,05$ ). Das im Vergleich zu den anderen Gruppen, die eine direkte Kombination von Carnitin und NSAR oder Carnitin-Therapie allein erhielten.

Bei Patienten mit Zeichen chronischer Entzündung bei einer PVE verbessert eine initiale NSAR sowie eine darauf folgende antioxidative Therapie mit Carnitin, die Motilität und Lebensfähigkeit der Spermien, das ROS-Level sowie die Möglichkeit einer spontanen Schwangerschaft.

(Vicari et al. 2002)

Evidenzlevel 1b

#### Sigman et al., 2006

Sigman et al. untersuchten an einem kleinen Patientenkollektiv von insgesamt 21 infertilen Männern den Effekt von Carnitin auf das Spermogramm bei idiopathischer Asthenozoospermie. Die anfängliche Spermienmotilität zu Therapiebeginn lag zwischen 10-50 %. Eine Randomisierung erfolgte in die Gruppen Carnitin (LC 2 g/d + LAC 1 g/d) oder Placebo, für eine Gesamttherapiedauer von vier Monaten.

In dieser Studie konnten keine statistisch signifikanten Effekte auf das Spermogramm ausgemacht werden. Ebenso gab es keine statistisch signifikante Verbesserung hinsichtlich der Spermienmotilität.

In jedem Untersuchungsarm kam es zu jeweils einer spontanen Schwangerschaft.

Die Autoren schlussfolgern aus ihrer Studie, dass Carnitin keinen klinisch und statistisch signifikanten Effekt auf die Spermienmotilität bei Männern mit idiopathischer Asthenozoospermie hat.

(Sigman et al. 2006)

Evidenzlevel 1b

#### Garolla et al., 2005

In ihrer klinischen Studie an 30 Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie konnten Garolla et al. beobachten, dass bei den Männern, die ein normales Level an Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathion-Peroxidase (PHGPx  $> 105$  mU/

mg) aufweisen, nach 3-monatiger Carnitin-Therapie (LC 2 g/d) die Spermienmotilität eine statistisch signifikante Verbesserung aufwies ( $p < 0,05$ ).

Unter zuvoriger dreimonatiger Placebogabe änderte sich das Spermogramm nicht.

Spermienzahl, -morphologie und -lebensfähigkeit zeigten keine Veränderungen. Ebenso wenig bei den Patienten, deren PHGPx-Level unter 105 mU/mg lag.

PHGPx stellt einen Marker für die korrekte Funktion und Struktur der Mitochondrien in den Spermatozoen dar. Das PHGPx-Level könnte somit einen Unterscheidungsmarker zwischen Respondern und Non-Respondern bei einer Carnitin-Therapie darstellen.

Die Autoren ziehen den Schluss, dass bei Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie und normalem PHGPx-Level, also intakten Mitochondrien in den Spermatozoen, eine orale Carnitin-Therapie die Spermienmotilität verbessern kann.

(Garolla et al. 2005)

Evidenzlevel 2a

#### Zhou et al., 2007

Zhou et al. haben das erste und bislang einzige systematische Review zum Thema Carnitin und männlicher Infertilität angefertigt. Ziel ihres systematischen Reviews war es anhand von vorhandenen randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) die Wirksamkeit von L-Carnitin und/oder Acetyl-L-Carnitin auf die Infertilität des Mannes herauszufinden. Neun randomisierte, kontrollierte Studien zu Carnitin und Infertilität, davon zwei auf Chinesisch, wurden anhand der Qualität von Randomisierung und Verblindung in die Meta-Analyse aufgenommen. Zhou et al. (2007) verglichen die Therapie mit LC und/oder LAC zum Placebo.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse konnten signifikante Verbesserungen der Gesamtmotilität der Spermatozoen ( $p = 0,04$ ) sowie der progressiven Vorwärtsmotilität ( $p = 0,04$ ) und dem verminderten Auftreten atypischer Spermatozoen ( $p < 0,00001$ ) im Gegensatz zum Placebo zeigen.

Die spontane Schwangerschaftsrate unter Carnitin-Therapie war ebenfalls statistisch signifikant verbessert ( $p < 0,0001$ ).

Die Autoren konnten dabei keine Unterschiede im Therapieerfolg feststellen zwischen einer Monotherapie mit L-Carnitin oder Acetyl-L-Carnitin, oder einer Kombinationstherapie von LC und LAC zusammen.

Keine Unterschiede zwischen Carnitin und Placebo konnten in der Spermienkonzentration ( $p = 0,27$ ) und dem Samenvolumen ( $p = 0,07$ ) gesehen werden.

Anhand dieser systematischen Meta-Analyse kommen die Autoren zu dem Er-

gebnis, dass eine orale Carnitin-Therapie (LC und/oder LAC) einen positiven Effekt auf die Verbesserung der spontanen Schwangerschaftsrate und die Spermienkinetik bei Patienten mit männlicher Infertilität haben kann.

(Zhou et al. 2007)

Evidenzlevel 1a

### 3.1.1.2 Zusammenfassung/Tabelle

*Tabelle 9: Signifikante Ergebnisse unter Carnitintherapie*

Signifikante Ergebnisse	Studien
Verbesserung der Spermienmotilität	(Vicari and Calogero 2001) (Vicari et al. 2002) (Lenzi A 2003) (Lenzi A 2004) (Cavallini et al. 2004b) (Balercia G 2005) (Garolla et al. 2005) (Zhou et al. 2007)
Verbesserung der Spermienkonzentration	(Lenzi A 2003) (Cavallini et al. 2004b) (Balercia G 2005)
Verbesserung der Spermienmorphologie	(Cavallini et al. 2004b) (Balercia G 2005) (Zhou et al. 2007)
Verbesserung der Spermienlebensfähigkeit/ -vitalität	(Vicari and Calogero 2001) (Vicari et al. 2002)
Reduktion des ROS-Levels, Verbesserung der antioxidativen Kapazität	(Vicari et al. 2002) (Balercia G 2005)
Spontane Schwangerschaften	(Vicari and Calogero 2001) (Vicari et al. 2002) (Cavallini et al. 2004b) (Balercia G 2005) (Zhou et al. 2007)

### 3.1.2 Fertilität und Coenzym Q10

Coenzym Q10 (CoQ10) bzw. Ubichinon-10 ist ein fettlösliches Molekül, vorkommend in allen Zellmembranen des menschlichen Körpers (Bentinger et al. 2010). In seiner reduzierten Form ist es als Ubiquinol (QH<sub>2</sub>) im Organismus präsent.

Coenzym Q10 zählt nicht zu den Vitaminen, da der Körper in der Lage ist, es selber zu synthetisieren. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Eigensyn-

these mit dem Alter abnimmt und der Organismus somit auf eine ausreichende Zufuhr über die Nahrung angewiesen ist (Bentinger et al. 2010).

#### **Funktion im Körper**

Als Komponente der Atmungskette spielt Coenzym Q10 eine entscheidende Rolle bei der mitochondrialen Energiegewinnung der Zellen.

Es nimmt eine Schlüsselrolle beim Transport von Elektronen von Komplex I und II zu Komplex III der Atmungskette in den Mitochondrien ein.

Coenzym Q10 ist beteiligt am Aufbau des Protonenpotentials über die innere Mitochondrienmembran und dient somit später zur Ermöglichung der Energiegewinnung in Form von ATP durch die ATP-Synthetase. Coenzym Q10 ist als Coenzym an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt, über die ungefähr 95 % der gesamten Körperenergie in Form von ATP hergestellt wird (Bentinger et al. 2010). Deshalb weisen auch die Organe mit dem größten Energieumsatz die höchsten Coenzym Q10-Konzentrationen auf, wie Herz, Lunge, Leber und Niere.

In einiger Literatur wird Coenzym Q10 auch als „mitochondrial nutrient“ bezeichnet (Bentov et al. 2010). Diese Bezeichnung beschreibt seine Funktion als wichtiger Faktor der ATP-Produktion der Mitochondrien besonders gut, da Coenzym Q10 als „Nahrung“ oder „Ernährer“ der Zellen zur Sicherstellung der Energieproduktion eine entscheidende Rolle spielt.

Zusätzlich zeigt Coenzym Q10 antioxidative Eigenschaften (Littarru and Tiano 2010). Die Bedeutung von Coenzym Q10 als Antioxidans in den Spermatozoen und die potentiellen protektiven Effekte auf das Spermiogramm infertiler Männer wurde in mehreren Studien untersucht. Die Gewebekonzentration von Coenzym Q10 ist 5-10-mal höher als das von Vitamin E, einem anderen wichtigen fettlöslichen Antioxidans des Körpers (Bentov et al. 2010).

#### **Vorkommen in den Spermatozoen**

In den Spermatozoen befindet sich die größte Konzentration von Coenzym Q10 im Mittelstück des Spermiums. Die Energieproduktion in den Mitochondrien der Spermien ist abhängig von der Coenzym Q10-Verfügbarkeit (Lewin and Lavon 1997).

#### **Vorkommen in Lebensmitteln**

Coenzym Q10-reiche Lebensmittel in der Nahrung sind vor allem fettreiche Fische (z.B. Sardinen, Makrelen), tierische Innereien (z.B. Leber, Herz, Niere). Geringe Konzentrationen von Coenzym Q10 finden sich auch in Milch- und Vollkornprodukten, Nüssen, Gemüse und Obst (Pravst et al. 2010).

### Verzehrempfehlung

Eine empfohlene tägliche Aufnahmemenge ist derzeit nicht festgelegt, da der Körper durch die Eigensynthese in der Lage ist, Coenzym Q10 herzustellen. Wie aus den beschriebenen Studien ersichtlich, scheint eine tägliche Zufuhr von 200 bis 300 mg optimal zu sein. Eine Aufnahme von bis zu 12 mg/kg/Tag ist akzeptabel, basierend auf dem „no-observed-adverse-effect-Level“, d.h. eine Aufnahme in dieser Menge zeigt keine Nebenwirkungen (Hidaka et al. 2008).

#### 3.1.2.1 Studien zu Coenzym Q10

##### Safarinejad, 2009

Safarinejad untersuchte die Wirksamkeit einer oralen Coenzym Q10-Therapie auf das Spermogramm sowie zusätzlich auf das reproduktive Hormonprofil infertiler Männer. An der placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studie nahmen 212 Patienten mit idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie teil. Die Randomisierung erfolgte in eine Coenzym Q10- und eine Placebogruppe. Die Teilnehmer der Coenzym Q10-Gruppe erhielten jeweils 300 mg Coenzym Q10 pro Tag. Der Therapiezeitraum betrug 26 Wochen, gefolgt von einer 30-wöchigen Follow-up-Phase. 194 Patienten beendeten die Studie.

Die Spermienanzahl sowie die Spermienmotilität zeigten in der Coenzym Q10-Gruppe im Gegensatz zum Placebo statistisch signifikante Verbesserungen (jeweils  $p = 0,01$ ). Die Spermienmotilität steigerte sich um 30,7 % in Bezug auf den Ausgangswert ( $p = 0,01$ ). Dagegen veränderte sich dieser Parameter in der Placebogruppe lediglich um 2 %. Eine positive Veränderungen der Morphologie wurde in der Coenzym Q10-Gruppe mit 33,3 % ( $p = 0,01$ ) und in der Placebogruppe mit 6,8 % angegeben.

Ebenso konnte eine positive Korrelation zwischen der Therapiedauer mit Coenzym Q10 und der Veränderung der Parameter Spermienanzahl ( $p = 0,03$ ), Morphologie ( $p = 0,04$ ) und Motilität ( $p = 0,04$ ) festgestellt werden. Je weiter die Behandlungsdauer voranschritt, desto mehr verbesserte sich das Spermogramm. Die getestete Akrosomenreaktion zeigte eine Verbesserung um 7 % ( $p = 0,01$ ). Unterschiede im Hodenvolumen gab es keine.

Das reproduktive Hormonprofil der infertilen Männer änderte sich unter Coenzym Q10-Gabe dahingehend, dass es zu einem signifikanten Abfall des Follikelstimulierenden Hormons (FSH), um 35,9 % sowie des Luteinisierenden Hormons (LH) gekommen ist, (jeweils  $p = 0,03$ ). Im Serum zeigte Inhibin B einen signifikanten Anstieg in der Verumgruppe ( $p = 0,03$ ).

Die Konzentration an Coenzym Q10 stieg im Blutserum um 85,5 % ( $p = 0,01$ ) und im Seminalplasma um 135,1 % ( $p = 0,01$ ) an. Das Blutserumlevel erreichte



nach vier Wochen ein konstantes Niveau. Die Coenzym Q10-Konzentration im Seminalplasma erreichte ein konstantes Plateau in Woche acht.

Eine starke positive Korrelation wurde zwischen der Konzentration von Coenzym Q10 im Seminalplasma und der Spermienanzahl ( $p = 0,01$ ), -morphologie ( $p = 0,02$ ) und -motilität ( $p = 0,01$ ) gesehen. Je höher die Coenzym Q10-Konzentration war, desto mehr verbesserten sich die Parameter des Spermioграмms.

Alle ermittelten Werte sanken nach der 30-wöchigen Follow-up-Phase wieder auf ihre anfänglichen Werte zurück. Nebenwirkungen oder sonstige klinische Veränderungen konnten unter der oralen Coenzym Q10-Behandlung nicht festgestellt werden.

Es wurde in beiden Gruppen über den gesamten Studienzeitraum von keiner spontanen Schwangerschaft berichtet.

Der Autor schlussfolgert, dass eine Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 bei Männern mit idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie im Vergleich zum Placebo zu einer signifikanten Verbesserung einzelner Parameter des Spermioграмms führen kann.

(Safarinejad 2009)

Evidenzklasse 1b

#### Balercia et al., 2009

Balercia et al. untersuchten in einer placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie an 60 Patienten mit idiopathischer Infertilität die Wirksamkeit einer Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 in Bezug auf die Samenqualität. Beobachtet wurden über einen Zeitraum von insgesamt zehn Monaten Veränderungen des Spermioграмms sowie der Konzentration von Coenzym Q10 und Ubiquinol (QH2) im Seminalplasma und in den Spermatozoen. Der einmonatigen Run-in-Phase folgte eine 6-monatige Therapiephase mit entweder 200 mg Coenzym Q10 pro Tag oder einem Placebo. Abgeschlossen wurde die Studie mit einer 3-monatigen Follow-up-Phase. 55 Patienten vollendeten die Studie.

Nach 6-monatiger oraler Coenzym Q10-Gabe konnte die Gruppe um Balercia einen signifikanten Anstieg der Coenzym Q10-Konzentration im Seminalplasma und in den Spermatozoen feststellen. Ebenso steigerte sich die Ubiquinol-Konzentration signifikant (jeweils  $p < 0,0001$ ).

Im Spermioграмm konnte eine signifikante Verbesserung der Spermienmotilität über den Beobachtungszeitraum ausgemacht werden. Die Gesamtmotilität verbesserte sich um 6 % ( $p < 0,0001$ ) und die progressive Motilität um 5 % ( $p = 0,0003$ ). Dieses Ergebnis wurde durch eine computergestützte Analyse bestätigt. Patienten mit geringeren Ausgangswerten in der Motilität und Coenzym Q10-Konzentration zeigten eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit

auf ein positives Ansprechen der Therapie. Die Placebogruppe zeigte in allen Messparametern über den gesamten Studienzeitraum keine Veränderungen.

Die Therapie wurde gut vertragen. Von Nebenwirkung unter Coenzym Q10-Einnahme wurde nicht berichtet.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes kam es zu neun spontanen Schwangerschaften. Sechs davon in der Verumgruppe, wobei alle während der Coenzym Q10-Therapiephase stattfanden. Keine Angabe zum p-Wert.

Alle Werte verschlechterten sich jedoch wieder nach Beendigung der Therapie. Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass bei Männern mit idiopathischer Infertilität eine orale Coenzym Q10-Behandlung die Konzentration sowohl von Coenzym Q10 als auch Ubiquinol im Seminalplasma und den Spermatozoen steigern kann. Auch die Spermienkinetik und die spontane Schwangerschaftsrate vermag sie positiv zu beeinflussen.

(Balercia et al. 2009)

Evidenzlevel 1b

### 3.1.2.2 Zusammenfassung/Tabelle

*Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse unter Coenzym Q10-Therapie*

Signifikante Ergebnisse	Studien
Verbesserung der Spermienmotilität	(Safarinejad 2009) (Balercia et al. 2009)
Verbesserung der Spermienmorphologie	(Safarinejad 2009)
Verbesserung der Spermienanzahl	(Safarinejad 2009)
Anstieg der Coenzym Q10-Konzentration im Semialplasma	(Safarinejad 2009) (Balercia et al. 2009)
Anstieg der Coenzym Q10-Konzentration in den Spermatozoen	(Balercia et al. 2009)
Anstieg der Ubiquinol (QH2)-Konzentration im Seminalplasma	(Balercia et al. 2009)
Anstieg der QH2-Konzentration in den Spermatozoen	(Balercia et al. 2009)
Verbesserung des reproduktiven Hormonstatus	(Safarinejad 2009)
Verbesserung der Akrosomenreaktion	(Safarinejad 2009)
Spontane Schwangerschaft	(Balercia et al. 2009)

### 3.1.3 Fertilität und Lycoplen

Lycoplen oder Lycopin ist ein sekundärer Pflanzenstoff, der zur Familie der Carotinoide gehört (Rao and Rao 2007). Es ist ein pigmentiertes, fettlösliches Molekül, das in Pflanzen sowie Mikroorganismen synthetisiert werden kann, jedoch nicht vom Menschen selbst. Er ist auf die orale Zufuhr über die Nahrung angewiesen (Rao and Rao 2007).

#### **Carotinoide in der menschlichen Ernährung**

Von bislang 700 in der Natur identifizierten Carotinoiden kommen nur etwa 50 in der normalen menschlichen Ernährung vor. 20 davon konnten im menschlichen Blut und Gewebe ausgemacht werden. Die im menschlichen Organismus mit über 95 % repräsentierten Carotinoide umfassen lediglich  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lutein, Cryptoxanthin, Zeaxanthin und Lycoplen (Maiani et al. 2009). Lycoplen ist für die Rotfärbung vieler Obst und Gemüsesorten, wie z.B. Tomaten, verantwortlich.

#### **Funktion im Körper**

Als Antioxidans und Radikalfänger ist Lycoplen im menschlichen Organismus von großer Bedeutung. In den unterschiedlichsten Isomerformen weist 5-cis-Lycoplen die höchsten antioxidativen Eigenschaften auf (Rao and Rao 2007).

Neben den häufig beschriebenen und untersuchten antioxidativen Eigenschaften zählen zum Wirkspektrum von Lycoplen ebenso Genregulationsmechanismen, Gap-Junction-Kommunikation/intrazelluläre Kommunikation, Hormon- und Immunmodulation sowie anti-mutagene und anti-kanzerogene Eigenschaften. Anders als andere Carotinoide (z.B.  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -Carotin) weist Lycoplen keine Pro-Vitamin-A-Aktivität auf. Lycoplen schützt den Körper vor DNA-Schäden, induziert Apoptose und Phase-III-Enzyme und hemmt den IGF-1-Signalweg (Ellinger et al. 2009).

Darüber hinaus reduziert Lycoplen die Bildung von 5-Alpha-Dihydrotestosteron in vitro. 5-Alpha-Dihydrotestosteron ist das aktive Testosteron in der Prostata und stimuliert das Prostatawachstum (Roosen et al. 2013).

Lycoplen ist das am meisten vorkommende Carotinoid im menschlichen Plasma und hat eine Halbwertszeit von 2-3 Tagen (Rao and Rao 2007).

#### **Vorkommen in Lebensmitteln**

Obst und Gemüse sind die Hauptquellen für antioxidative Carotinoide. Ein hoher Lycopengehalt kommt vor allem in Tomaten und Tomatenprodukten vor. Aber auch weitere Obst- und Gemüsesorten, wie Grapefruit (rot), Guave (rot),

Papaya (rot), Wassermelone (rot) und Süßkartoffeln enthalten viel Lycopene (Maiani et al. 2009).

Mehr als 85 % der Lycopene beziehen wir in unserer westlichen Ernährungsweise aus Tomaten und weiterverarbeiteten Tomatenprodukten, wie z.B. Tomatensuppe oder Tomatenmark. Ellinger et al. (2009) vermuten sogar 92 %.

Tomaten enthalten etwa 3,1 mg Lycopene pro 100 Gramm, verarbeitete Produkte teilweise sogar mehr (Ellinger et al. 2009). Dabei ist der Lycopengehalt nach Verarbeitung durch Erhitzen etc. höher als bei rohen Tomaten, da hierdurch die pflanzlichen Zellstrukturen aufgebrochen werden und das Lycopene besser herausgelöst wird (Maiani et al. 2009).

#### **Vorkommen im Körper**

Die höchsten Lycopenelevel finden sich in Hoden, Prostata, Nebennieren sowie Leber. Aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften kommt es auch in den Adipozyten vor, was zur Gelbfärbung des Fettgewebes beiträgt (Stahl and Sies 1996).

#### **Verfügbarkeit im Körper**

Eine deutliche Resorptionssteigerung wird aufgrund der Lipophilie durch die Kombination mit Fett erreicht. Die Aufnahme erfolgt über die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts. Von dort gelangt die Gruppe der Carotinoide mit Hilfe von Fett und Galle in Form von Mizellen, später Chylomikronen und Lipoproteinen über die Lymphbahn und die Leber ins Blutsystem. Lycopene zählen nicht zu den Vitaminen (Rao and Rao 2007).

Bereits der Verzehr einer Portion eines lycopenhaltigen Produkts reicht aus, um einen signifikanten Anstieg der Lycopenkonzentration im Plasma und den Lymphozyten zu gewährleisten. Die ideale Aufnahmemenge von Tomatenprodukten zur Sicherstellung eines ausreichenden Lycopenspiegels ist derzeit jedoch nicht bekannt (Porrini and Riso 2005).

Der Zusammenhang zwischen dem Gehalt an Lycopene in den einzelnen Lebensmitteln in der Nahrung und der tatsächlichen Plasmakonzentration ist jedoch nur sehr schwach. Es gibt viele Einflussgrößen, die die Aufnahme beeinflussen. Neben unterschiedlichen Konzentrationen in den Lebensmitteln und durch Verarbeitungsprozesse sowie Saisonalität beeinflussen auch das Geschlecht, Alkohol- und Tabakkonsum, BMI, Plasmacholesterin und Ethnizität die Aufnahme bzw. Verfügbarkeit (Porrini and Riso 2005).

#### **Verzehrempfehlungen**

Angaben zur täglichen Verzehrempfehlung variieren in der Literatur. Bislang gibt es kein offizielles „recommended nutrient intake level“ (RNI).

Rao (2007) hält eine tägliche Zufuhr von 5-7 mg für einen gesunden Menschen für nötig, um ein ausreichendes Level an Lycopon im Körper zu gewährleisten und somit Schutz vor oxidativem Stress und chronischen Erkrankungen zu bieten. Bei körperlicher Belastung, zum Beispiel kardiovaskulären oder malignen Erkrankungen, wird eine bis zu 10-fache Aufnahme des normalen Tagesbedarfs an Lycopon empfohlen, etwa 35-75 mg pro Tag (Rao and Rao 2007).

#### 3.1.3.1 Studien zu Lycopon

Studien zu Lycopon als Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung männlicher Infertilität zum heutigen Stand der Forschung sind sehr rar. Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien fehlen völlig.

##### Gupta & Kumar, 2002

Gupta und Kumar untersuchten in ihrer Studie bei 30 Patienten mit idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie den Einfluss einer oralen Nahrungsergänzung mit Lycopon auf die Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie. Alle Männer erhielten 2 mg Lycopon zweimal täglich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die Studie war weder placebokontrolliert, noch randomisiert oder verblindet.

66 % der Teilnehmer zeigten eine Verbesserung der Spermienkonzentration, mit einer durchschnittlichen Steigerung um 22 Mio./ml ( $p < 0,05$ ). Die Spermienmotilität steigerte sich in 53 % der Fälle, im Schnitt um 25 %, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Eine positive Tendenz, jedoch keine statistische Signifikanz zeigte die Verbesserung der Spermienmorphologie bei 46 % der Männer, d.h. eine Steigerung um 10 % über den Ausgangswert.

Während der Untersuchungsperiode konnte von sechs spontanen Schwangerschaften berichtet werden, keine Angabe zum p-Wert.

Die Autoren ziehen aus ihren Ergebnissen den Schluss, dass mit einer oralen Lycopon-Supplementierung bei Patienten mit idiopathischer Infertilität Verbesserungen im Spermioogramm erzielt werden kann.

(Gupta and Kumar 2002)

Evidenzlevel 2a

##### Mínguez-Alarcón et al., 2012

Mínguez-Alarcón et al. untersuchten in ihrer Querschnittsstudie an 215 freiwilligen jungen, gesunden Universitätsstudenten den Einfluss einer antioxidansreichen Ernährung auf das Spermioogramm. Für jeden Probanden fand eine Analyse des Volumens der Samenflüssigkeit, Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie sowie Gesamtspermienzahl und Gesamtmotilität statt. Darüber

hinaus wurde anhand eines validierten Fragebogens die Aufnahme an antioxidativen Nährstoffen ermittelt.

Lycoplen zeigte einen positiven Einfluss auf die Gesamtmotilität der Spermien ( $P_{\text{Trend}} = 0,03$ ). Weitere Antioxidantien waren Cryptoxanthin ( $P_{\text{Trend}} = 0,03$ ),  $\beta$ -Carotin ( $P_{\text{Trend}} = 0,04$ ) und Vitamin C ( $P_{\text{Trend}} = 0,04$ ).

Eine an Lycoplen reiche Ernährung war mit einer Volumenzunahme der Samenflüssigkeit assoziiert, jedoch ohne statistische Signifikanz. Lediglich für Vitamin C konnte eine statistische Signifikanz ( $P_{\text{Trend}} = 0,04$ ) ermittelt werden.

Andere Parameter des Spermioграмms zeigten keine statistische Signifikanz hinsichtlich der Aufnahme an antioxidativen Substanzen über die Nahrung.

Die Autoren schlussfolgern aus den Ergebnissen, dass eine Diät reich an Lycoplen und weiteren Antioxidantien sich positiv auf die Gesamtmotilität der Spermien und des Volumens der Samenflüssigkeit auswirkt.

(Minguez-Alarcon et al. 2012)

Evidenzlevel 3

#### Filipcikova R et al., 2013

Filipcikova et al. untersuchten in ihrer aktuellen Studie den Einfluss von Lycoplen auf den Gehalt der mehrfach ungesättigten Fettsäuren Arachidonsäure (AA) und Docosahexaensäure (DHA) im Seminalplasma und deren Verhältnis zueinander. Ebenfalls betrachtet wurde der Effekt einer Nahrungsergänzung mit Lycoplen auf die spontane Schwangerschaft des infertilen Paares.

Untersucht wurden 44 Männer, mit entweder idiopathischer Infertilität und Normozoospermie ( $n = 21$ ) oder mit bekannter männlicher Infertilität bei Oligo- oder Asthenozoospermie ( $n = 23$ ). Die gesunde Kontrollgruppe bestand aus 16 fertilen Männern.

Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von drei Monaten zweimal täglich 10 mg Lycoplen (20 mg Lycoplen/Tag). Anschließend an diese Nahrungsergänzung mit Lycoplen unterzogen sich die Paare einer Fertilitätsbehandlung mittels In-vitro-Fertilisation (IVF).

Vor dem Therapiebeginn mit Lycoplen war in der Gruppe mit bekannter männlicher Infertilität und abnormen Werten im Spermioграмm die Konzentration der Arachidonsäure signifikant höher im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $p = 0,00001$ ). Die Konzentration an Docosahexaensäure war signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe ( $p = 0,0002$ ). Ebenso war in beiden Subgruppen das Verhältnis von Arachidonsäure zu Docosahexaensäure signifikant erhöht, ( $p = 0,02$ ) für Männer mit Normozoospermie ( $p = 0,00002$ ) sowie für die Untergruppe mit Oligo- oder Asthenozoospermie im Vergleich zur Kontrollgruppe.

### 3.1 FERTILITÄT

Nach Abschluss der Therapie verbesserte sich das Verhältnis von AA zu DHA signifikant in beiden Verumgruppen. Die Konzentration an Arachidonsäure hat signifikant abgenommen und die Konzentration der Docosahexaensäure ist signifikant gestiegen.

Das Spermogramm, Volumen, Anzahl und Motilität der Spermien, veränderte sich unter der Therapie in beiden Untergruppen nicht, keine Signifikanz.

Trotzdem konnte nach Therapieende von sieben spontanen Schwangerschaften berichtet werden (16 %). Sechs von sieben Schwangerschaften entstammten der Gruppe der idiopathisch infertilen Männer. 15 weitere Schwangerschaften lagen nach In-vitro-Fertilisation (42 %) vor.

Das Fazit der Autoren ist, dass bei Männern mit bekannter bzw. idiopathischer Infertilität das Verhältnis von Arachidonsäure zu Docosahexaensäure erhöht ist und dass eine Nahrungsergänzung mit Lycoplen dieses Verhältnis signifikant verbessern kann. Außerdem ist Lycoplen in der Lage, die männliche Fertilität zu steigern, die Aussicht auf eine spontane Schwangerschaft zu erhöhen und ebenso die Schwangerschaftsrate bei klinischer Fertilitätsbehandlung zu verbessern. (Filipcikova et al. 2013)

Evidenzlevel 2a

#### 3.1.3.2 Zusammenfassung/Tabelle

*Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse unter Lycopentherapie*

Signifikante Ergebnisse	Studien
Verbesserung der Spermienmotilität	(Gupta and Kumar 2002) (Minguez-Alarcon et al. 2012)
Verbesserung der Spermienkonzentration	(Gupta and Kumar 2002)
Spontane Schwangerschaften (keine Angabe zu p-Wert und Signifikanz)	(Gupta and Kumar 2002) (Filipcikova et al. 2013)

## 3.2 Benignes Prostatasyndrom

Es wird geschätzt, dass jährlich mehr als 1,5 Milliarden US-Dollar für Nahrungsergänzungsmittel ausgegeben werden, die dem Verbraucher versprechen „die Prostata gesund zu halten“ (Dreikorn 2002).

### 3.2.1 Benignes Prostatasyndrom und Lycopene

Die Effekte von Lycopene sind in der Prostatagesundheit zum einen für die Prävention sowie für die Behandlung des benignen Prostatasyndrom (BPS) interessant.

So stellt sich für das benigne Prostatasyndrom in Forschung und Praxis die Frage, inwieweit isoliertes Lycopene in Form von Nahrungsergänzungsmitteln oder lycopeneichen Lebensmitteln, wie Tomaten und Tomatenprodukten, in der Prävention und Therapie des benignen Prostatasyndroms von Nutzen sein können.

Die optimale tägliche Aufnahme zur Prävention eines benignen Prostatasyndroms ist noch nicht bekannt. Es wird zurzeit vermutet, dass 6 mg Lycopene pro Tag ausreichend sind, um seinen Effekt als protektives Antioxidans im Körper ausüben zu können. Dies entspricht etwa drei mittelgroßen Tomaten pro Tag (Porrini and Riso 2005).

In der Mehrzahl der Studien zur Krankheitsprävention oder Behandlung des benignen Prostatasyndroms verwenden die Forscher eine Nahrungsergänzung mit Lycopene von 15-30 mg pro Tag.

#### 3.2.1.1 Studien zu Lycopene

##### Schwarz S et al., 2007

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 40 Patienten (nach Drop-out n = 37) mit diagnostizierter benigner Prostatahyperplasie wurde die Progressionsrate des benignen Prostatasyndroms unter Lycopene-Supplementation untersucht.

Die Patienten erhielten entweder 15 mg Lycopene pro Tag (n = 18) oder ein Placebo (n = 19). Die Studiendauer betrug sechs Monate.

Nach 6-monatiger Nahrungsergänzung mit Lycopene konnte in der Verumgruppe das PSA-Level (Prostata-spezifisches-Antigen-Level) signifikant um 0,74 µg/l gesenkt werden (p < 0,05). Es ergab sich keine Veränderung des PSA-Levels in der Kontrollgruppe.

Unter Lycopene-Supplementation kam es zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg des Lycopene im Plasma um das 2,9-fache vom Ausgangswert (p < 0.0001). Die Konzentration anderer Carotinoide blieb davon indes unbeeinflusst.



In der Lycopengruppe blieb das Prostatavolumen und -gewicht während des gesamten Untersuchungszeitraums konstant. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich nach sechs Monaten eine signifikante Volumen- und Gewichtszunahme der Prostata um 24 % bzw. 27 %.

Der IPSS (International Prostate Symptom Score) zeigte zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied und verbesserte sich um drei (Placebo) ( $p < 0,005$ ) bzw. zwei Punkte (Verum) ( $p < 0,01$ ).

Fazit der Autoren: Die Nahrungsergänzung mit Lycopin beeinflusst das Fortschreiten des benignen Prostatasyndroms.

Über den Untersuchungszeitraum kam es unter einer Lycopin-Therapie zur Senkung des PSA-Levels, einem Anstieg der Lycopin-Plasma-Konzentration, einer Verbesserung des IPSS sowie der Verhinderung der Größenzunahme der Prostata.

(Schwarz et al. 2008)

Evidenzlevel 1b

#### van Breemen et al., 2011

Van Breemen et al. untersuchten an 105 US-amerikanischen Männern afrikanischen Ursprungs den Effekt von Lycopin als Antioxidans in Bezug auf das benigne Prostatasyndrom und Prostatakarzinom.

Untersucht wurde, inwieweit eine Nahrungsergänzung mit Lycopin das Plasmalevel und die Konzentration von Lycopin im prostatistischen Gewebe beeinflusst und zusätzlich, welchen Effekt die orale Lycopin-Supplementation auf die oxidative DNA-Schädigung hat.

Alle Studienteilnehmer hatten zu Beginn der Studie einen erhöhten PSA-Wert ( $> 4$  ng/ml).

Die Teilnehmer erhielten 30 mg Lycopin ( $n = 69$ ) als Nahrungsergänzungsmittel oder ein Placebo ( $n = 62$ ). Nach Abschluss der Therapie wurde eine Prostatabiopsie durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum betrug 21 Tage. Die Studie wurde randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert durchgeführt.

Die Lycopinkonzentration im Plasma stieg in der Verumgruppe um das etwa 2-fache des Ausgangswertes an ( $0,74 \pm 0,39$  auf  $1,43 \pm 0,61$   $\mu\text{mol/mg}$ ), statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). Keine Veränderung gab es in der Placebogruppe.

Die Lycopinkonzentration im Prostatagewebe nach der Biopsie zeigte ebenso einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Versuchsgruppe ( $p < 0,005$ ). Einen Ausgangswert der Lycopinkonzentration im prostatistischen Gewebe zu Therapiebeginn gab es nicht.

Es konnte kein Effekt von Lycopin auf die oxidative DNA-Schädigung nachgewiesen werden.

Die Schlussfolgerung der Autoren aus ihrer Studie ist, dass eine Nahrungsergänzung mit Lycoplen die Lycoplenkonzentration im Plasma und vermutlich auch im Gewebe der Prostata hebt, aber keinen Einfluss auf die oxidative DNA-Schädigung hat.

(van Breemen et al. 2011)

Evidenzlevel 1b

#### Ilic D et Misso M, 2012

Ilic und Misso untersuchten in ihrem systematischen Review acht randomisierte, kontrollierte Studien in Bezug auf Lycoplen und dessen Bezug auf die Prävention und Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) sowie des Prostatakarzinoms.

Im Ganzen konnte keine statistisch signifikante Verbesserung der Progression des benignen Prostatasyndroms nach Lycoplen-Supplementation nachgewiesen werden. Einzelne Parameter wurden unter Lycoplen-Supplementation jedoch verbessert.

Die Analyse verschiedener Studien zeigte eine signifikante Verringerung des PSA-Levels und einen signifikanten Anstieg der Lycoplenkonzentration im Plasma nach oraler Nahrungsergänzung mit Lycoplen.

Unbeeinflusst blieb indes der IPSS.

Das Fazit der Autoren aus ihrem systematischen Review ist, dass aufgrund der geringen Studienanzahl sowie der großen Heterogenität der Studien keine eindeutige Empfehlung für den Einsatz von Lycoplen zu Prävention und Behandlung des benignen Prostatasyndroms gegeben werden kann. Trotzdem mutmaßen die Autoren, dass Lycoplen einen Effekt auf die Inzidenz des benignen Prostatasyndroms haben könnte, obwohl dieser Trend statistisch nicht signifikant ist.

(Ilic and Misso 2012)

Evidenzlevel 1a

#### Edinger MS and Koff WJ, 2006

An der Studie nahmen 43 Männern mit histologisch diagnostizierter benigner Prostatahyperplasie und einem erhöhten PSA-Wert von 4-10 ng/ml teil. Untersucht wurde, welchen Einfluss der tägliche Konsum von 50 g Tomatenmark auf den PSA-Wert hat. Der Untersuchungszeitraum betrug zehn Wochen. Die Studie wurde nicht placebokontrolliert durchgeführt. Eine vergleichende Untersuchung mit Lycoplen als Nahrungsergänzungsmittel wurde nicht vorgenommen.

Der Konsum von 50 g Tomatenmark senkt bei Patienten mit benignem Prosta-

### 3.2 BENIGNES PROSTATASYNDROM

tasyndrom das PSA-Level um 10,77 %, statistisch signifikant ( $p = 0,005$ ). 50 g Tomatenmark entsprechen hierbei 13 mg Lycoplen.

Die Autoren nehmen aufgrund ihrer Ergebnisse an, dass das enthaltene Lycoplen in der Tomatenpaste für die Senkung des PSA-Wertes verantwortlich ist. (Edinger and Koff 2006)

Evidenzlevel 2a

#### Park E et al., 2012

36 krebsfreie US-Patienten afrikanischen Ursprungs mit erhöhtem PSA-Level ( $7,4 \pm 5,6$  ng/ml) wurden angehalten, für drei Monate eine spezielle Diät reich an Tomatenprodukten ( $n = 21$ ) durchzuführen. Die Kontrollpersonen ( $n = 12$ ) sollten ihre normale Diät beibehalten.

In der Verumgruppe stieg im ersten Monat die Lycoplenkonzentration im Plasma um 53 % statistisch signifikant an ( $p < 0,0001$ ). Keine Veränderungen in der Kontrollgruppe.

Unbeeinflusst von der dreimonatigen tomatenhaltigen Diät blieben Cholesterinwert, Blutdruck und Gewicht der Probanden.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Fazit der Autoren: Eine tägliche Ernährung reich an Tomaten und Tomatenprodukten ist in der Lage, die Plasmakonzentration von Lycoplen positiv zu beeinflussen und stellt eine günstige Möglichkeit dar, das Erkrankungsrisiko der Prostata ohne Nebenwirkungen zu senken.

(Park et al. 2012)

Evidenzlevel 2a

#### 3.2.1.2 Zusammenfassung/Tabelle

*Tabelle 12: Signifikante Ergebnisse unter Lycopentherapie*

Signifikante Ergebnisse	Studien
Senkung des PSA-Levels	(Schwarz et al. 2008) (Edinger and Koff 2006) (Ilic and Misso 2012)
Anstieg der Lycoplenkonzentration im Plasma	(Schwarz et al. 2008) (van Breemen et al. 2011) (Ilic and Misso 2012) (Park et al. 2012)
Keine Größen- und Gewichtszunahme der Prostata	(Schwarz et al. 2008)
Verbesserung des IPSS	(Schwarz et al. 2008)

### 3.2.2 Benignes Prostatasyndrom und Carnitin

Das benigne Prostatasyndrom ist ein weitverbreitetes Leiden, das vor allem den Mann in einem Alter ab 50 Jahren betrifft. Derzeit gibt es viele Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt mit dem (m.o.w. expliziten) Versprechen, das Leiden und die Krankheitsprogression zu lindern.

Bereits in mehreren klinischen Studien wurde Carnitin in Bezug auf die männliche Fertilität hin untersucht. Doch bislang hat sich kaum eine klinische Studie mit dem Einfluss von Carnitin als Nahrungsergänzungsmittel auf das benigne Prostatasyndrom beschäftigt. Die einzige zum Zeitpunkt der Literaturrecherche ausfindig zu machende Arbeit ist die von Cavallini et al. (2004).

#### 3.2.2.1 Studie zu Carnitin

In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie von Cavallini et al. (2004) konnte belegt werden, dass eine Nahrungsergänzung mit Carnitin über einen Zeitraum von sechs Monaten in der Lage ist, Symptome wie sexuelle Dysfunktion, Melancholie und Depressionen sowie chronische Müdigkeit, die mit dem älter werdenden Mann assoziiert sind, signifikant zu verbessern (Cavallini et al. 2004a).

Untersucht wurden 120 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren. Die Probanden erhielten über sechs Monate täglich je 2 g L-Carnitin und 2 g Acetyl-L-Carnitin, reines Testosteron (160 mg/d) oder ein Placebo.

In beiden mit dem Carnitin bzw. Testosteron behandelten Gruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptome. Jedoch kam es unter der Testosterontherapie im Gegensatz zu Carnitin über den Behandlungszeitraum zu einer Größenzunahme der Prostata.

Die Autoren schlussfolgern aus ihren Ergebnissen, dass Carnitin eine mögliche, gute Therapieoption ist, um speziell die oben genannten Symptome, die mit dem reiferen Mann assoziiert sind, zu behandeln.

(Cavallini et al. 2004a)

Evidenzlevel 1b

### 3.2.3 Benignes Prostatasyndrom und Coenzym Q10

Bis zum heutigen Stand der Forschung hat sich noch keine Gruppe von Forschern mit dem Einfluss von Coenzym Q10 auf das benigne Prostatasyndrom beschäftigt. Es liegen zu diesem Thema keine Daten klinischer Studien vor.

## 4 DISKUSSION

### 4.1 Nahrungsergänzungsmittel

Auch wenn die Forderung nach Durchführung regelgerechter Studien und das Wissen um die Notwendigkeit von einheitlichen Ergebnissen zum Gebrauch und Nutzen von Nahrungsergänzungsmitteln virulent sind, ist es erstaunlich festzustellen, dass sich trotz dieses Desiderats viele Autoren für den Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln aussprechen.

Der Haupttenor im Fazit vieler Studien lautet, dass aus der bisherig vorliegenden Studienzahl und Datenlage kein evidenzbasierter, konkreter Hinweis auf das präventive und heilende Potenzial von Nahrungsergänzungsmitteln im Hinblick auf die Erkrankungen der Prostata und Fertilität zu ermitteln ist. Aber es wird zugleich betont, dass man mit „wahrscheinlicher Evidenz“ durch die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln einen möglichen Nutzen erzielen könne.

Nahrungsergänzungsmittel stellen bei der Behandlung der Infertilität und des benignen Prostatasyndroms grundsätzlich eine interessante, kostengünstige sowie nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit dar.

Kurz zusammengefasst bedeutet dies für den Arzt und Patienten, dass es konkrete, evidenzbasierte Beweise für die Wirksamkeit derzeit nicht gibt, aber eine Empfehlung trotzdem eingeschränkt ausgesprochen wird.

#### 4.1.1 Studienlage und Qualitätsforderung

Seit der Entwicklung und Einführung anderer Medikamente, wie Alpha-Blocker und 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren, werden für die häufig verordneten Nahrungsergänzungsmittel klinische Studien gefordert, die den Anforderungen pharmakologischer Studien gleichwertig sein sollen.

Das bedeutet, dass Nahrungsergänzungsmittel einer ebenso strengen klinischen Prüfung unterliegen sollen, wie sie für Arzneimittel gelten, bevor sie als freiverkäufliche Supplemente auf den Markt gelangen. Bislang unterliegen sie lediglich einer Anzeigepflicht beim Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

Die Methoden und Kriterien zur Sicherheit und Effektivität, wie sie für die Prüfung bis hin zur Zulassung von Arzneimitteln verbindlich sind, sollten ebenso für Nahrungsergänzungsmittel gelten, so DiPaola (DiPaola and Morton 2006).

Grund für diese Forderung ist in allen Fällen die uneinheitliche Datenlage, unterschiedliche Herstellungsverfahren und Zusammensetzungen der Nahrungsergänzungsmittel und die fehlende Vergleichbarkeit als geschlossene Präparatgruppe.

Die Menge der aus den Pflanzen extrahierten Stoffe variiert beispielsweise durch unterschiedliche Extraktionsverfahren der Hersteller und das natürliche Vorkommen der Wirkkomponenten in den Pflanzen selbst (Fagelman and Lowe 2002). Somit ist ein direkter Vergleich der einzelnen Produkte auf dem Markt derzeit unmöglich. Hier könnten zum Beispiel Herstellungsvorgaben eine Vergleichbarkeit der Produkte besser gewährleisten.

Um den Nutzen einer Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln allerdings verlässlich beurteilen zu können, müssen klinische Studien ein Mindestmaß an festgelegten Anforderungen erfüllen.

### 4.1.1.1 Grundanforderung an Studien

Die wissenschaftliche urologische Gesellschaft DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) hat in ihrem „Arbeitskreis BPS“ Leitlinien für die Durchführung von Studien zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms erstellt. Grundforderung auch hier ist die Konformität der Studien, angelehnt an die Kriterien der internationalen WHO-BPH-Konsensuskonferenz von 2000 in Paris (Berges et al. 2009a).

Folgendes wurde festgelegt: Die Studien müssen prospektiv, randomisiert gegen Placebo oder Standardtherapie und verblindet sein. Die Studiendauer muss mindestens 12 Monate betragen.

Ziel ist es, durch die geforderten Studien eine einheitliche Datenlage zur Wirkweise und Effektivität von Nahrungsergänzungsmitteln im Hinblick auf bestimmte Krankheitsbilder zu erhalten.

Durch diese Forderung wird das Risiko gesenkt, dass Patienten durch Selbstmedikation eventuell ineffektiver oder sogar schädlicher Substanzen ihrer Gesundheit mehr schaden als ihr Nutzen.

Identische Prüfverfahren werden aber wohl auch in Zukunft schwierig erreichbar sein, da es sich bei Nahrungsergänzungsmitteln aus Pflanzenextrakten um ein natürliches Präparat handelt. Bei einem solchen können immer auch weitere enthaltene Substanzen wirksam sein, statt nur die bislang vermutete Hauptkomponente.

Vielleicht sollte man Jahrzehnte/Jahrhunderte altes Wissen auch nicht vollständig den Mess- und Analyseverfahren von heute unterordnen. Hier einen ausgewogenen Weg zu finden erfordert beim Therapeuten Fingerspitzengefühl und gesunden Menschenverstand.

### 4.1.1.2 Kosten

Die Durchführung größerer Phase-III-Studien ist für die Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln schon meist aus rein wirtschaftlichen Gründen proble-

matisch. Dies ist auch ein Grund für den Mangel an randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln (Wehrberger et al. 2012).

Da die Richtlinien für die Prüfung in Studien jedoch erst später verschärft wurden, kam es dazu, dass ältere Studien zu Nahrungsergänzungsmitteln abgewertet wurden. Diese nachträglichen Veränderungen bewirken nur einen vermeintlichen, letztlich jedoch administrativ erzeugten Vorteil in der Beurteilung von Arzneimitteln gegenüber Nahrungsergänzungsmitteln.

Doch lediglich die derzeitige Differenz zwischen Studiendurchführung und Datenlage stellt noch keinen plausiblen Beleg für eine Aussage darüber dar, ob im Ergebnis Arzneimittel den Phytopharmaka wirklich überlegen sind oder nicht. Dies muss in Zukunft noch bewiesen werden.

Erst wenn mehrere solcher nach den oben benannten Kriterien durchgeführte Studien vorliegen, wird man eine einheitliche und aussagekräftige Datenlage haben. Und erst dann kann nach den Gesichtspunkten der evidenzbasierten Medizin eine endgültige Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln gegeben werden.

Zusätzlich könnten vergleichende Studien zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und Arzneimitteln hier in Zukunft eine hohe Aussagekraft erzielen und somit ebenfalls Klarheit schaffen.

### 4.1.2 Nahrungsergänzungsmittel in der Praxis

#### 4.1.2.1 Verbreitung

Die Anwendung von komplementärer und alternativer Medizin CAM (Complementary and alternative medicine) findet auch in der Männergesundheit immer mehr Aufmerksamkeit und Verbreitung.

Als komplementäre Medizin wird die Medizin verstanden, die eine bereits bestehende Therapie ergänzt. Mit der alternativen Medizin wird dahingegen eine andere Behandlungsmöglichkeit zur konventionellen Medizin gesucht. Der Übergang hier ist jedoch fließend (Dreikorn 2005).

Wird eine schwerwiegende Erkrankung diagnostiziert, greifen über die Hälfte der betroffenen Patienten zusätzlich zu Nahrungsergänzungsmitteln (Patterson et al. 2003). So wurden in der Studie von Patterson et al. (2003) 350 Patienten hinsichtlich ihres Ess- und Sportverhaltens sowie zum Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln befragt. Die Diagnose einer schwerwiegenden Erkrankung hat fast jeden zweiten Patienten (48 %) dazu veranlasst, zusätzlich Nahrungsergänzungsmittel zu nehmen (Patterson et al. 2003).

Dies ist interessant zu beobachten, da aus den Beschriftungen der Verpackungen von Nahrungsergänzungsmitteln eindeutig hervorgehen muss, dass sie

nicht die Fähigkeit aufweisen, Krankheiten zu verhindern oder zu heilen. Trotzdem liegt genau dort der Einsatzschwerpunkt der Nahrungsergänzungsmittel. Dies erscheint paradox, ist aber in der Realität gang und gäbe.

Diese Art der Therapieergänzung mit Nahrungsergänzungsmitteln wird von manchen Medizinern als Laienmedizin abgetan. Doch sollte der Wunsch und die hohe Akzeptanz unter den Patienten und in der Bevölkerung nicht übersehen und ignoriert werden. Diese Tatsache sollte eher dahin führen, dass weitere gut designte klinische Studien mit Nahrungsergänzungsmitteln durchgeführt werden, um die Akzeptanz mit Hilfe von wissenschaftlichen, evidenzbasierten Ergebnissen zu unterstützen und zu untermauern.

So nehmen beispielsweise mehr als die Hälfte der US-Amerikaner und sogar über 70 % der älteren Bevölkerung täglich ein oder mehrere Nahrungsergänzungsmittel zu sich, „to stay healthy“ (Bailey et al. 2011). An diesen Zahlen ist die allgemeine Akzeptanz von sowie das Vertrauen der Bevölkerung gegenüber Nahrungsergänzungsmitteln deutlich zu erkennen.

#### 4.1.2.2 Zukunftsaussichten

Eine bei der Diskussion um Nahrungsergänzungsmittel häufig auftretende Frage ist, ob es nicht ausreichend sei, den Nährstoffbedarf an essentiellen Substanzen ausschließlich über eine ausgewogene Ernährung zu decken. Somit wären Nahrungsergänzungsmittel faktisch unnötig, wenn man sich an einen balancierten Ernährungsstil hält und folglich keine Nährstoffmängel auftreten dürften. Auch zählt das Argument, dass in den natürlichen Lebensmitteln selbst viel mehr Stoffe enthalten sind, die beim heutigen Stand der Forschung noch gar nicht entdeckt oder denen bis jetzt noch keine spezifische Wirkungsweise im menschlichen Organismus zugeschrieben werden konnte. Diese „versteckten“, aber eventuell doch wirksamen Substanzen sind in den künstlich hergestellten Nahrungsergänzungsmitteln i.d.R. noch nicht enthalten.

Prinzipiell ist es somit richtig und wichtig, auch den nicht so sehr interessierten Männern den Weg zu einer ausgewogenen Ernährung leicht verständlich nahe zu bringen. Doch würde die Compliance voraussichtlich eher gering ausfallen, wenn die gewählte Therapie lediglich in einer Ernährungsumstellung läge. Denn in der Praxis liegt die Schwierigkeit darin, dass sich Männer im Allgemeinen weniger für Gesundheitsthemen interessieren. Das heißt, sie achten im Vergleich zu Frauen auch weniger auf ihre Gesundheit und auf ihre Ernährung im Besonderen (Heinrich-Böll-Stiftung und Forum Männer in Theorie und Praxis der Geschlechterverhältnisse 2006), und sind daher kaum für aktive Veränderungen ihrer Lebensgewohnheiten zu begeistern.

Gerade weil die allgemeine Akzeptanz der Bevölkerung für den Gebrauch, d.h.



die Prävention und Therapie von Erkrankungen mittels Nahrungsergänzungsmitteln, hoch ist, müssen dringend evidenzbasierte gut designte, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studien durchgeführt werden, um diese weit verbreitete „Eigentherapie“ mit wissenschaftlichen Resultaten zu validieren.

So berichten beispielweise mehr als 90 % der Patienten, dass sie aufgrund von BPH-bedingten Prostatabeschwerden Nahrungsergänzungsmittel einnehmen oder schon einmal eingenommen haben. Diese „Selbstmedikation“ wird jedoch vom Patienten meist erst auf explizite Nachfrage des Arztes erwähnt (Dreikorn 2005).

Aufgrund der praktisch vorhandenen sehr hohen Einnahmetreue und der großen Compliance der Patienten werden auch in Zukunft Nahrungsergänzungsmittel von den Männern zur Unterstützung ihrer Gesundheit eingenommen werden. Geschieht dies nun in Zusammenarbeit mit dem behandelnden Arzt, verbessert das zugleich die Arzt-Patient-Interaktion, und damit erhöhen sich auch die Erfolgchancen der Therapie.

Der weitere Weg könnte zukünftig vorsehen, für den kurzfristigen Therapieerfolg Nahrungsergänzungsmittel bei der Behandlung von Infertilität und Prostataerkrankungen zu verordnen. Parallel dazu sollte hingegen auf lange Sicht ein Umdenken und Umsteuern in Lebens- und Ernährungsgewohnheiten angestrebt werden, um einem möglichen latenten Nährstoffmangel vorzubeugen bzw. einen solchen zu kompensieren und das Risiko, an einer der genannten Erkrankungen zu leiden, zu verringern.

## 4.2 Fertilität

Ungewollte Kinderlosigkeit betrifft etwa 9-15 % der Paare im zeugungsfähigen Alter. Boivin et al. (2007) stellten in einer Studie heraus, dass sich etwa 56 % davon medizinische Hilfe und Unterstützung suchen, um der Erfüllung des Kinderwunsches näher zu kommen (Boivin et al. 2007).

### 4.2.1 Spermogramm – alleiniges Maß für Fertilität?

In den besprochenen Studien dieser Übersichtsarbeit ist zu erkennen, dass allgemein ein besonderes Augenmerk auf die Motilität der Spermien gelegt wird. Diese wird häufig als aussagekräftigster Parameter des Spermogramms angesehen, da sie wahrscheinlich am besten mit der Fertilität korreliert.

Beim Spermogramm handelt es sich jedoch nur um ein Hilfsmittel, um fertile von infertilen Männern zu unterscheiden, betonen Gudzik DS et al. (2001). Eine eindeutige Zuordnung von Spermienparametern zu Fertilität bzw. Infertilität, d.h. ein eindeutiges Unterscheidungsvermögen durch die Analyse, kann nicht getroffen werden.

Kein Parameter allein konnte als Maß zur Diagnosesicherung einer Infertilität gewertet werden (Gudzick DS et al. 2001). Die Anzahl der Spermien mit normaler Morphologie zeigte noch das eindeutigste Unterscheidungsmerkmal zwischen fertil und infertil.

Ergänzend muss hinzugefügt werden, dass sich das Spermioogramm zwischen verschiedenen Männern wie auch innerhalb der Einzelproben eines Individuums stark unterscheiden kann. So kann bei Männern, die unter dem Referenzwert der WHO liegen, nicht per se von einer Infertilität ausgegangen werden, ebenso aber nicht von einer Fertilität, wenn die Werte des Spermioogramms im Referenzbereich liegen.

In der Literatur ist man sich bis jetzt uneins, welcher Parameter des Spermioogramms am besten mit der Fertilität korreliert.

Die in den Studien häufig als Messparameter, als Aussage über Erfolg oder Misserfolg festgelegten Verbesserungen im Spermioogramm können eine eindeutige Bewertung als Therapieerfolg/-misserfolg nicht gewährleisten. Die Grenzwerte des Spermioogramms stellen vielmehr lediglich einen Versuch der Objektivierbarkeit männlicher Infertilität dar, da es bis zum heutigen Stand der Forschung fraglich ist, ob eine Verbesserung des Spermioogramms eine direkte Verbesserung der Fertilität infertiler Männer überhaupt belegen kann. Die Berücksichtigung anderer Faktoren ist hierbei nämlich nicht gegeben.

Das festgestellte Spermioogramm muss somit im Zusammenhang mit weiteren klinischen Daten beurteilt werden. So sollte bei den Endergebnissen der Studien das Hauptaugenmerk nicht auf eine Veränderung des Spermioogramms, sondern vielmehr auf die spontane Schwangerschaftsrate gelegt werden, da dies letztlich das ultimative Ziel einer Fertilitätstherapie bei Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit darstellt.

#### 4.2.2 Ernährung und Fertilität

In einer Fall-Kontroll-Studie von 2012 wurde bei Männern mit Asthenozoospermie (n = 72) oder mit Normozoospermie (n = 169) der Frage nachgegangen, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Nahrungsmittelgruppen und dem Risiko einer Asthenozoospermie gibt. Alle Patienten kamen aus infertilen Partnerschaften (Eslamian et al. 2012).

Ergebnis der Studie war, dass ein vermehrter Verzehr von industriell verarbeiteten Lebensmitteln, wie Wurstwaren oder Süßigkeiten, das Risiko einer Asthenozoospermie unter den Männern steigern kann (Eslamian et al. 2012).

Im Gegenzug wurde ein hoher Konsum an Obst, Gemüse, Fisch, Geflügel und entrahmter Milch mit einem geringeren Risiko eingeschätzt (Eslamian et al. 2012)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Gaskins et al. (2012). Eine Ernährung reich an Früchten, Gemüse, Hühnchen, Fisch und Vollkorn scheint einen positiven Einfluss auf die Spermienmotilität zu haben. Untersucht wurden 188 Studenten im Alter zwischen 18 und 22 Jahren (Gaskins et al. 2012). Die Wirkung dieser Diät wird dem hohen Gehalt an Antioxidantien zugeschrieben, die einen schützenden Effekt auf die Spermienqualität und -funktion ausüben.

Durch die Minderung oxidativen Stresses in den Spermatozoen kann somit einer eventuellen männlichen Infertilität vorgebeugt werden. Ergänzende Maßnahmen mit einer Nahrungsergänzung reich an Antioxidantien, wie Carnitin, Coenzym Q10 oder Lycopon, sollten daher in Betracht gezogen werden, um frühestmöglich präventiv einer herabgesetzten Spermienfunktion vorzubeugen.

Es stellt sich am Rande die Frage, weshalb es überhaupt zu einem Mangel an schützenden Antioxidantien im Körper kommen kann. Zu evaluieren wäre, ob z.B. Fertigprodukte im Gegensatz zu frischen Lebensmitteln mehr Antioxidantien im Körper des Mannes fordern oder auch verbrauchen, als sie ihm zufügen. Diese Überlegung stellt einen interessanten Ansatzpunkt dar, um durch die richtige Wahl der Lebensmittel einem möglicherweise schädlichen Mangel an Antioxidantien vorzubeugen. Das wäre präventives Verhalten im Vorzug vor therapeutischer Supplementierung.

Ergänzend sollte die Überlegung angestellt werden, ob Fertigprodukte allein oder zusätzlich deren Verpackungen einen negativen Einfluss auf das Level an Antioxidantien im männlichen Körper haben können.

So sollte die Rolle der Nahrungsergänzungsmittel mit ihren positiven, antioxidativ wirksamen Eigenschaften vor allem in Bezug auf die männliche Fertilität weiter erforscht und im selben Zug ein gesundheitsfördernder Ernährungsstil untersucht werden.

### 4.2.3 Fertilitätsbehandlung – Beweggründe eines Therapieabbruchs

In einem aktuellen systematischen Review von Gameiro et al. (2012) über den Grund des Abbruchs einer Fertilitätstherapie bei Paaren, wurde festgestellt, dass es sich in 39,18 % der Fälle um eine Verschiebung der Therapie auf unbekannte Zeit handelte. Dabei gaben 19,07 % der Paare physische und psychische Belastungen als Hauptgrund an. Ausgewertet wurden die Daten von 22 Studien (Gameiro et al. 2012).

Hier könnte eine ergänzende Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln als Unterstützung für eine Fertilitätstherapie eingesetzt werden. Somit könnten in Zukunft günstigstenfalls die Zahl der abgebrochenen oder auf unbegrenzte Zeit verschobenen Fertilitätstherapien gesenkt werden und gleichzeitig die Chancen

auf eine spontane Schwangerschaft erhöht werden. Dies könnte ein interessanter Ansatzpunkt für zukünftige wissenschaftliche Studien sein.

Denn wie aus den Ergebnissen der besprochenen Studien ersichtlich, weisen Nahrungsergänzungsmittel ein nur sehr geringes Nebenwirkungsspektrum auf. Sie bieten deshalb eine interessante Alternative für das kinderlose Paar sowie auch für den behandelnden Arzt.

So zeigte eine ergänzende Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln in der Studie von Filipcikova et al. (2013) bereits schon erste positive Ergebnisse (Filipcikova et al. 2013). Unter einer Nahrungsergänzung mit Lycoplen konnte bei der Fruchtbarkeitstherapie bei 15 von 44 Paaren von einer erfolgreichen Schwangerschaft berichtet werden. Erstaunlicherweise kam es bei sieben weiteren Paaren schon vor der in vitro Fertilitätstherapie zu einer spontanen Schwangerschaft. Diese ersten Ergebnisse unterstreichen die Hypothese, dass eine therapiebegleitende Nahrungsergänzung die Erfolgchancen einer Fertilitätstherapie zu steigern vermag.

#### 4.2.4 Fertilität und Carnitin

Mehrere randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studien (RCT) konnten bei Männern mit idiopathischer Infertilität unter einer Therapie mit Carnitin Verbesserungen der Konzentration, Motilität, Morphologie und/oder der totalen oxidativen Kapazität der Spermien belegen.

Die Morphologie der Spermien stellt den sensitivsten Index der Spermatogenese dar. In einzelnen Studien konnte eine Veränderung bzw. Verbesserung der Spermienmorphologie gesehen werden (Cavallini et al. 2004b; Balercia G 2005; Zhou et al. 2007). Dies legt die Vermutung nahe, dass der Ansatzpunkt einer Nahrungsergänzungstherapie mit Carnitin bei männlicher Infertilität auch zu einem gewissen Teil in der Spermatogenese direkt zu liegen scheint und sich nicht nur auf einen post-testikulären Effekt bezieht.

Bei der Betrachtung der vorliegenden Studien ist auffällig, dass die Nahrungsergänzungsmittel, die zur Verbesserung der männlichen Fertilität hin untersucht worden sind, häufig deutlich messbaren Einfluss auf die mitochondriale Energieproduktion der Zellen, bzw. der Spermatozoen ausüben.

So hat Carnitin als Nahrungsergänzungsmittel positiven Einfluss auf die  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren und sichert folglich die Energiebereitstellung in den Spermatozoen (Rao and Rao 2007). Möglicherweise liegt hier auch ein Hauptgrund für die Ursache der idiopathischen Infertilität vieler Männer, nämlich ein Mangel an energiebereitstellenden Substanzen.

Interessanterweise konnte festgestellt werden, dass Probanden mit den niedrigsten, schlechtesten Ausgangswerten zu Studienbeginn die höchste Ansprech-

rate auf eine Carnitinbehandlung hatten (Lenzi A 2003; Lenzi A 2004; Balercia G 2005; Balercia et al. 2009). Je niedriger die Ausgangswerte, desto höher scheint die Chance auf ein Ansprechen der gewählten Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln zu sein.

Dies lässt in der Praxis neuen Mut für diejenigen Männer schöpfen, deren anfängliche Werte am schlechtesten waren. Sie zeigten jeweils das größte Ansprechen auf eine nahrungsergänzende Therapie mit Carnitin in den Studien. Es macht hingegen keinen Unterschied, ob Patienten als Nahrungsergänzung L-Carnitin oder Acetyl-L-Carnitin bekommen haben. Die Ergebnisse sahen ähnlich bei der Behandlung der männlichen Infertilität aus (Zhou et al. 2007).

Der positive Effekt von Carnitin auf den Energiemetabolismus der Spermatozoen und deren antioxidative Kapazität scheint jedoch seine Wirkung lediglich unter direkter Carnitin-Therapie zu entfalten. Das Nachlassen der Wirkung nach Beendigung der Behandlung lässt vermuten, dass die Therapie keinen längerfristigen Effekt hat, da sich die Werte nach Ablauf der Therapie wieder zum Ausgangsniveau hin verschlechtern haben (Balercia G 2005; Cavallini et al. 2004b). Das Wirkspektrum der Therapie bezieht sich somit auf den direkten Behandlungszeitraum. Dies wiederum würde für eine längere Behandlungsdauer mit dem Nahrungsergänzungsmittel Carnitin sprechen, was aber durch weitere Studien erst verifiziert werden muss. Die Frage nach einer Langzeitbehandlung mit Carnitin bei Infertilität scheint infolgedessen wichtig für spätere Studien zu sein.

In den in dieser Übersichtsarbeit beschriebenen Studien beträgt die Therapiedauer mit Nahrungsergänzungsmitteln meist wenige Wochen bis mehrere Monate. Eine Langzeitbehandlung über mehrere Jahre wurde bislang noch nicht durchgeführt.

Langzeitstudien zu Nahrungsergänzungsmitteln sollten folgen, um herauszufinden, inwieweit eine Langzeitbehandlung Einfluss auf die Fruchtbarkeit und die spontane Schwangerschaftsrate haben kann. Damit kann zum einen ermittelt werden, wie lange eine Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln nötig ist, um das erwünschte Ziel einer spontanen Schwangerschaft zu erreichen.

Zum anderen kann sich durch eine Langzeittherapie zeigen, ob sich die derzeit beobachtete Nebenwirkungsarmut der Nahrungsergänzungsmittel auch dann noch bestätigt. Bislang weisen sie in den beschriebenen Studienzeiträumen keine gravierenden Nebenwirkungen auf. Diese positive Erkenntnis sollte jedoch in Studien mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten bestätigt oder widerlegt werden. Somit würde sich auch Hinweise auf einen optimalen Behandlungszeitrahmen für Nahrungsergänzungsmittel herausarbeiten lassen.

#### 4.2.5 Fertilität und Coenzym Q10

Studien zum Thema Coenzym Q10 als Nahrungsergänzungsmittel und männlicher Infertilität, die dem Niveau der Evidenzklassen 1a und 1b entsprechen, gibt es bis zum heutigen Zeitpunkt verhältnismäßig wenig.

Die randomisierten, kontrollierten Studien von Safarinejad (2009) und Balercia et al. (2009) konnten jedoch zeigen, dass eine Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 positive Auswirkungen auf die Coenzym Q10-Konzentration im Organismus sowie auf die Spermienkinetik hat (Safarinejad 2009; Balercia et al. 2009). Der Anstieg der Coenzym Q10- und Ubiquinol-Konzentration im Seminalplasma und in den Spermatozoen, die signifikante Verbesserung der Spermatozoenkinetik nach oraler Coenzym Q10-Gabe und der Nachweis einer direkten Korrelation zwischen Coenzym Q10-Konzentration und Spermienkinetik weisen stark auf ein Ursache-Wirkungsprinzip hin.

Die Behandlung infertiler Männer mit Coenzym Q10 war in der Lage, die Werte des Spermioграмms, wie z.B. Spermienmorphologie und -motilität positiv zu beeinflussen. Diese Erkenntnis lässt sich zum einen aus der Energie bereitstellenden und zum anderen aus der antioxidativen Kapazität von Coenzym Q10 erklären. So ist Coenzym Q10 als wichtiger Faktor für die Sicherstellung der ATP-Produktion in der mitochondrialen Atmungskette von ausschlaggebender Bedeutung (Bentinger et al. 2010).

Eine Dysfunktion oder bereits eine nur herabgesetzte Funktion der Mitochondrien, wie sie bei einem unbemerkten latenten Nährstoffmangel bereits auftreten kann, kann Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben, in diesem Fall auf die Funktionsfähigkeit der Spermatozoen. Die im Mittelstück der Spermatozoen reichlich vorhandenen Mitochondrien können durch eine Dysfunktion stark beeinträchtigt werden, was sich in einer herabgesetzten Spermienmotilität und eventuell sogar herabgesetzten Fertilitätsrate äußern kann (Balercia et al. 2004).

So profitieren Männer mit einer Asthenozoospermie von einer Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10, da die Asthenozoospermie der Patienten zum Teil Ergebnis einer mitochondrialen Dysfunktion ist.

Durch die Nahrungsergänzung mit Coenzym Q10 konnte die mitochondriale Energieproduktion gesteigert und verbessert werden, was das Outcome einer Fertilitätsbehandlung des Mannes positiv beeinflussen kann (Bentov et al. 2010). Ähnlich wie bereits bei Carnitin diskutiert, ist auch bei Coenzym Q10 die Plasmakonzentration unter direkter Therapie am größten. Patienten mit den niedrigsten Ausgangswerten zeigten das größte Ansprechen auf eine supplementäre Coenzym Q10-Gabe (Safarinejad 2009; Balercia et al. 2009).

Gleichfalls ist es interessant herauszufinden, weshalb es überhaupt zu einem

Mangel an Substanzen wie Coenzym Q10 bei Männern mit idiopathischer Infertilität kommen kann, da normalerweise der Organismus in der Lage ist, Coenzym Q10 oder auch Carnitin in Eigensynthese herzustellen. Fragen zu mangelnder Eigensyntheseleistung des Körpers oder verminderter Aufnahme über die Nahrung etc. sollten in weiteren Studien beleuchtet werden.

Bekannt ist bereits, dass die Eigensyntheseleistung des Körpers an Coenzym Q10 im Alter abnimmt (Bentinger et al. 2010). Eine Abnahme dieser Syntheseleistung würde gerade bei älteren Männern mit Kinderwunsch dafür sprechen, eine ergänzende Zufuhr von Coenzym Q10 in Form von Nahrungsergänzungsmitteln in Erwägung zu ziehen, um die Chancen auf eine spontane Schwangerschaft zu erhöhen. Dies müsste in weiteren gut durchgeführten randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studien beobachtet und bestätigt werden. Die zusätzliche antioxidative Wirkung von Coenzym Q10 ist ein weiterer wichtiger Aspekt zur Sicherstellung einer intakten Fertilität (Littarru and Tiano 2007).

Eine Therapie mit hoher antioxidativer Kapazität scheint den Reifungsprozess der Spermatozoen positiv zu beeinflussen. Bei Patienten mit einer Azoospermie, das heißt dem Fehlen jeglicher Spermatozoen im Ejakulat, konnten nach einer Kombinationstherapie mit Multivitaminpräparaten, Mikronährstoffen und Coenzym Q10 motile Spermatozoen im Ejakulat nachgewiesen werden (Singh et al. 2010).

Die Aussagekraft über die Wirksamkeit einer solchen Kombinationstherapie auf das Spermogramm ist jedoch nicht sehr hoch. Denn durch die Verwendung mehrerer Substanzen kann nur schwer eine definitive Aussage darüber getroffen werden, welche Komponente der Multivitaminbehandlung einen positiven, den größten, keinen oder sogar einen schädlichen Effekt auf die Fertilität oder Infertilität der Männer hat. Es bedarf guter Einzelsubstanzstudien zur Evaluation einer Wirksamkeit auf die männliche Fertilität..

Ungeachtet dessen zeigte eine antioxidative Therapie positive Auswirkungen auf die Fertilität des Mannes. Ebenso konnten Veränderungen im reproduktiven Hormonprofil infertiler Männer unter Coenzym Q10-Gabe gezeigt werden.

Ein erhöhtes Level an Follikelstimulierendem Hormon (FSH) im Serum bewirkt eine Verschlechterung der Spermatogenese. Hohe Serum Inhibin B-Level korrelieren mit der Hodengröße und spiegeln die Funktion der Sertolizellen wieder. Nach Coenzym Q10-Therapie zeigten sich Verbesserungen dieser Werte. Das lässt vermuten, dass Coenzym Q10 einen direkten Effekt auf die Samenkanälchen hat (Safarinejad 2009).

In einem systematischen Review der Cochrane Collaboration zur Behandlung mitochondrialer Dysfunktionen konnten in den Studien keine Nebenwirkungen

oder anderen Wechselwirkungen unter Coenzym Q10-Gabe festgestellt werden. Damit gilt Coenzym Q10 als nebenwirkungsarm (Pfeffer et al. 2012).

Positiv zu vermerken ist zudem, dass trotz des Nichtwissens um die Ursachen eines Mangels bei infertilen Patienten dennoch eine Behandlung mit Nahrungsergänzungsmitteln stattfinden kann. Denn wie die besprochenen Studien zeigen konnten, kann dieses Nährstoffdefizit mit Hilfe der genannten Nahrungsergänzungsmittel wieder aufgefüllt werden. Dies bedeutet, dass zum heutigen Zeitpunkt trotz dieses Nichtwissens der Forschung Männern mit idiopathischer Infertilität in Form von Nahrungsergänzungsmitteln geholfen werden kann. Und so kann sich im bestmöglichen Fall eine Behandlung in Form eines erfüllten Kinderwunsches äußern.

#### 4.2.6 Fertilität und Lycopene

Bislang untersuchten mehrere Studien zur Männergesundheit den Einfluss von Lycopene auf die benigne Prostatahyperplasie oder das Prostatakarzinom, jedoch nur wenige auf die männliche Infertilität.

Oxidativer Stress wurde in Studien als ein großer Risikofaktor für die Entstehung von chronischen Erkrankungen erkannt. So ist auch die männliche Infertilität mit oxidativen Schäden assoziiert, die zu Qualitäts- und Funktionsverlust der Spermatozoen führen (Aitken et al. 2012).

Hier scheint es sinnvoll zu sein zu beobachten, inwieweit dieses Defizit an wichtigen Antioxidantien für den menschlichen Körper durch die Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln ausgeglichen werden kann, um Ursachen idiopathischer männlicher Infertilität vorzubeugen (Rao and Rao 2007).

Schätzungen ergaben, dass etwa die Hälfte der nordamerikanischen Bevölkerung weniger als zwei mg Lycopene pro Tag zu sich nehmen (Rao and Rao 2007). Der normale Tagesbedarf eines gesunden Menschen liegt bei 5-7 mg pro Tag (Rao and Rao 2007). Diese geringe durchschnittliche Aufnahmemenge reicht nicht aus, um einen förderlichen Effekt von Lycopene zu erzielen.

Wie in der Studie von Gupta und Kumar (2002) ersichtlich, konnte durch eine Nahrungsergänzung mit Lycopene ein durchschnittlicher Anstieg der Spermienkonzentration um 22 Mio./ml erreicht werden. Der Ausgangswert lag bei 13,5 Mio./ml (Gupta and Kumar 2002).

Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt die untere Referenzgrenze der Spermienkonzentration bei 15 (12-16) Mio./ml (World Health Organization 2012).

In einer Studie von 1977 konnte nachgewiesen werden, dass Männer mit einer Spermienkonzentration von unter 12,5 Mio./ml eine etwa 25-prozentige Schwangerschaftsrate ihrer Partnerinnen erreichen. Wohingegen eine Sper-



mienkonzentration zw. 12,5-25 Mio./ml die spontane Schwangerschaftsrate bereits auf 44 % ansteigen ließ (Smith et al. 1977).

Somit könnten die Aussichten infertiler Paare auf eine spontane Schwangerschaft um einige Prozent erhöht werden durch die zusätzliche Gabe eines Nahrungsergänzungsmittels mit Lycoplen.

Ebenso konnte gezeigt werden, dass ein erhöhter Konsum an verarbeiteten Tomatenprodukten zu einem höheren Level an Lycoplen im Blut- sowie im Seminalplasma führt. Hierzu konsumierten die Teilnehmer eine Dose Tomatensuppe pro Tag über einen Zeitraum von zwei Wochen, was einem Lycopengehalt von 22,8 mg pro Tag entspricht. Diese Menge reichte aus, um einen Anstieg der Lycoplenkonzentration zu erzeugen (Goyal et al. 2007).

Kein Effekt konnte hingegen auf die antioxidative Kapazität der Spermien ausgemacht werden (Goyal et al. 2007).

In einer anderen, placebokontrollierten, randomisierten, doppelblinden, Studie an 77 Probanden von Devaraj et al. (2008) konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Nahrungsergänzung von mindestens 30 mg Lycoplen pro Tag in der Lage war, die oxidative Schädigung der DNA der Spermatozoen signifikant zu senken (Devaraj et al. 2008).

Diese Ergebnisse machen Mut. Denn vielleicht reichten die bislang verabreichten Dosen an Lycoplen pro Tag nicht aus und es bedarf lediglich einer Dosissteigerung, um die Zellen vor oxidativen Schäden zu schützen. Dies ist besonders interessant für die Männer mit idiopathischer Infertilität, wo angenommen wird, dass die oxidative Schädigung der Spermien zu einem Großteil für die Infertilität der Paare verantwortlich ist. Das heißt, Studien mit mehr als 30 mg Lycoplen pro Tag könnten hier in Zukunft Klarheit schaffen und vielleicht schlussendlich mit einer spontanen Schwangerschaft belohnt werden.

Diese positive Korrelation zwischen einer an antioxidativen Substanzen reichen Ernährung und der Verbesserung der Samenqualität bestätigten auch Minguez-Alarcón et al. (2012). Hier zeigte Lycoplen eine positive Assoziation in Bezug auf die Spermienmotilität ( $p_{\text{Trend}} = 0.03$ ) (Minguez-Alarcon et al. 2012). Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Gupta und Kumar (Gupta and Kumar 2002).

Anzumerken ist hier jedoch, dass die Ermittlung der unterschiedlichen Antioxidantien bei Minguez-Alarcon et al. (2012) lediglich mit Hilfe eines validierten Fragebogens gemacht wurde. Erst weitere Studien mit spezieller Messung der einzelnen Antioxidantien, wie in diesem Falle Lycoplen, ermöglicht eine konkrete Aussage über deren Wirksamkeit in Bezug auf das Spermogramm des Mannes.

Interessanterweise veränderte sich in der Studie von Filipcikova et al. (2013) kein Parameter im Spermogramm. Volumen, Anzahl und Motilität der Spermien

en zeigten keine signifikante Veränderung vor oder nach der Therapie mit Lycoplen. Trotzdem kam es bei 21 von 44 Paaren zu einer Schwangerschaft, sieben davon spontan ohne In-vitro-Fertilisation (Filipcikova et al. 2013).

Dies legt den Schluss nahe, dass bei infertilen Männern noch andere Komponenten außerhalb des Spermioogramm Einfluss auf die Fertilität haben. Diese Erkenntnis ist besonders dahingehend interessant, in Zukunft das Augenmerk auf weitere Parameter zu Detektion von fertilen bzw. infertilen Männern zu legen. Außerdem bestätigt es noch einmal die Aussage von Gudzik (Gudzick DS et al. 2001), dass das Spermioogramm kein alleiniger Prädiktor der Fertilität eines Mannes ist.

Des Weiteren sollten Studien durchgeführt werden, um der Frage nachzugehen, warum einige Männer mit idiopathischer Infertilität nach einer Nahrungsergänzung mit Lycoplen wieder fertil sind und andere nicht.

Docosahexaensäure (DHA) ist eine Omega-3-Fettsäure mit anti-inflammatorischen Eigenschaften. Sie ist besonders anfällig für Peroxidation durch freie Radikale. Arachidonsäure (AA) ist eine Omega-6-Fettsäure, die im Gegensatz zu DHA bei einem Zuviel pro-inflammatorisch wirken kann (Filipcikova et al. 2013). Deswegen ist das Verhältnis von AA zu DHA in den Spermatozoen besonders wichtig.

Lycoplen senkt das AA-Level und steigert das DHA-Level, und verbessert somit das Verhältnis der beiden zueinander (Filipcikova et al. 2013).

Der Einfluss von Lycoplen auf die Fertilität ist bislang ein recht unerforschtes Feld. Und es bedarf weiterer Studien auf möglichst hohem Evidenzlevel, bevor therapeutische Richtlinien/Leitlinien erstellt werden können. Bis hierhin lässt sich jedoch die positive Tendenz einer oralen Lycoplen-Therapie in Bezug auf das Spermioogramm infertiler Männer vermerken. Dies scheint ein vielversprechender Ansatz zu sein, wenn man die Rate der spontanen Schwangerschaften bei Gupta und Kumar (2002) und Filipcikova et al. (2013) ansieht (Gupta and Kumar 2002; Filipcikova et al. 2013).

### 4.3 Benignes Prostatasyndrom

Phytotherapeutika haben zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) in Deutschland eine lange Tradition.

Bis 1994 war die Verordnung von Pflanzenextrakten die einzige zugelassene medikamentöse Therapieform zur Behandlung von Patienten mit symptomatischer Prostatahyperplasie. 2004 fiel die Verschreibungspflicht und zugleich die Kostenerstattung durch die Krankenkassen. Alpha-Blocker und 5-Alpha-Reduktasehemmer kamen als chemisch definierte Substanzen hinzu (Popa 2008).

Im Jahre 2000 war der Marktanteil unter den verordneten Packungen bei 70 %

Phytotherapeutika, 25 % Alpha-Blocker und 5 % 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren (Popa 2008).

Die vorliegende Übersichtsarbeit beleuchtet vor allem die bislang in der Praxis noch weniger gebräuchlichen und erforschten Substanzen, wie Lycoplen, Carnitin und Coenzym Q10.

### 4.3.1 Therapie des benignen Prostatasyndroms

#### 4.3.1.1 Wandel der Therapie

Früher galt der operative Eingriff als Goldstandard für die Therapie der symptomatischen Prostatohyperplasie. Dies hat sich jedoch in der letzten Dekade geändert.

Auch in Deutschland gab es eine drastische Reduzierung der Operationszahlen in den letzten zwei Jahrzehnten. Wurden 1993 noch bei symptomatischen Prostataschmerzen in 30 % der Fälle operiert, in 30 % abgewartet und in 40 % pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel verordnet, so sank die Zahl der Operationen 2000 auf unter 20 % und liegt jetzt 2008 bei weniger als 5 % (Popa 2008).

Im Vergleich zu 1998 wurden im Jahr 2008 51 % ( $P_{\text{Trend}} < 0,001$ ) weniger BPH-Operationen durchgeführt (Stroup et al. 2011). Der Goldstandard der Therapie des benignen Prostatasyndroms hat sich in 20 Jahren weg vom chirurgischen, hin zum medikamentösen Behandlungsverfahren gewandelt.

Doch sowohl die Operationen wie auch die Behandlung mit Arzneimitteln können Nebenwirkungen verursachen, wie etwa Komplikationen bei der OP oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Bislang ist eine medikamentöse Therapie, Nahrungsergänzungsmittel mit eingeschlossen, in der Lage, das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Komplikationen, wie akutem Harnverhalt etc. zeitlich nach hinten zu verschieben (Stroup et al. 2011).

Hierbei ist es ebenso interessant, den wirtschaftlichen Aspekt angesichts der demografischen Entwicklung unserer Bevölkerung zu betrachten. Das heißt durch die Verordnung von Nahrungsergänzungsmitteln könnte die Anzahl der Operationen weiterhin gesenkt werden und somit auch deren mögliche Folgekosten. Dies ist ein positives Argument für die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln.

Doch lässt sich durch ihren Einsatz ein operativer Eingriff komplett verhindern oder verschiebt sich dadurch die OP-Indikation nur ins höhere Alter? Spätere Operationen würden dann möglicherweise mit einer sehr viel höheren Begleitmorbidität der Patienten einhergehen, was kritisch zu beurteilen wäre.

Jedoch wäre es ein großes Ziel in zukünftigen Studien herauszufinden, inwieweit sich durch Nahrungsergänzungsmittel eine Operation vollständig vermei-

den ließe. Dadurch könnte den Männern weiteres Leid wie Schmerzen, OP-Komplikationen etc. und mögliche Potenzstörungen erspart bleiben.

Demzufolge sollte das Bestreben sein, Langzeittherapien mit Nahrungsergänzungsmitteln und deren Auswirkungen auf das benigne Prostatasyndrom zu analysieren. Auf einer solchen evidenzbasierten Grundlage lassen sich dann medizinisch gesicherte und für den Patienten sichere Empfehlungen für die Therapie aussprechen.

#### 4.3.1.2 Marktanteil von Nahrungsergänzungsmitteln

Nach Wegfall der Erstattungsfähigkeit der pflanzlichen Prostata-Medikamente durch die gesetzlichen Krankenkassen 2004 kam es zeitweilig dazu, dass pflanzliche Nahrungsergänzungsmittel zur Behandlung der Prostatabeschwerden aus Kostengründen dramatisch weniger verordnet bzw. gekauft wurden (Popa 2008).

Heute werden in Deutschland zur Therapie des benignen Prostatasyndroms in 87,1 % der Fälle Beta-Blocker, 5 % Phytotherapeutika und 4 % 5-Alpha-Reduktaseinhibitoren verschrieben (Fourcade et al. 2008).

Diese Zahlen scheinen zunächst gegen den Gebrauch bzw. die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln in der Praxis zu sprechen. Es muss aber deutlich hervorgehoben werden, dass die meisten Phytotherapeutika in Form von Nahrungsergänzungsmitteln durch den Wegfall der Verschreibungspflicht aus den Statistiken, die den Verbrauch der verschreibungspflichtigen Prostatamedikamente listen, ganz herausfallen.

Tatsächlich werden in Deutschland jährlich mehr als 1,3 Milliarden Euro für Nahrungsergänzungsmittel ausgegeben, Tendenz steigend (Goepel 2010).

Die Zahlen von Madersbacher et al. (2005) belegen, dass die prostataspezifischen Supplemente einen Marktanteil von 30-50 % aufweisen, gemessen an den verkauften Packungseinheiten. Und das, obwohl sie von den Patienten vollständig selber bezahlt werden müssen (Madersbacher et al. 2005). Wehrberger et al. (2012) sehen einen ähnlichen Trend von 20-40 % (Wehrberger et al. 2012).

Hier zeigt sich besonders gut die hohe Akzeptanz und das Vertrauen der Bevölkerung in Nahrungsergänzungsmittel.

Diese Tatsache liegt zum einen an den starken und häufigen Nebenwirkungen der chemischen Präparate wie Alpha-Blocker und 5-Alpha-Reduktasehemmern. In einer Studie gaben die meisten der befragten Männer an, dass sie eine Therapie abbrechen würden, wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten würden (Fourcade et al. 2008). Zusätzlich sollte bedacht werden, dass auch die Nebenwirkungen der Arzneimittel Kosten verursachen.

Des weiteren scheint es in der Bevölkerung einen zunehmenden Wunsch nach

ganzheitlicher Medizin und den Zugriff auf Naturmedizin zu geben, einhergehend mit einer diffusen Angst vor „Chemie“.

Somit kann als gesichert gelten, dass die Therapieempfehlungen für prostata-spezifische Nahrungsergänzungsmittel weitaus höher liegen, als aus den obigen Zahlen der Verschreibungen von 5 % ersichtlich ist.

In Frankreich beispielsweise bekommt fast jeder zweite Patient (49 %) mit Prostatabeschwerden Phytotherapeutika durch den Arzt verschrieben. Dort sind Nahrungsergänzungsmittel weiterhin als Arzneimittel verschreibungspflichtig und durch den behandelnden Arzt zu verordnen (Fourcade et al. 2008).

Deswegen ist es besonders wichtig auch in Zukunft diese hohe Akzeptanz gegenüber Nahrungsergänzungsmitteln mit guten klinischen Studien zu untermauern und so eine evidenzbasierte Grundlage für eine Verschreibungs- und Abrechnungsfähigkeit in der Praxis zu bieten.

#### 4.3.2 Nebenwirkungen –

##### Vergleich zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln

Bei einer Therapie des benignen Prostatasyndroms mit  $\alpha$ 1-Adrenozeptorantagonisten, z.B. Tamsulosin<sup>®</sup> oder 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren kommt es häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen.  $\alpha$ 1-Adrenozeptorantagonisten verursachen Symptome wie allgemeine Abgeschlagenheit, Benommenheit, Schwindel, hypotone Dysregulation und Kopfschmerzen. Unter 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren wird häufig von unerwünschten Nebenwirkungen, wie einer Abnahme der Libido, Potenzstörungen, Verringerung des Ejakulatvolumens, Brustschmerzen und Gynäkomastie bei den Patienten berichtet (Berges et al. 2009b).

In allen gesichteten Studien ist hingegen auffällig, dass Nahrungsergänzungsmittel keine bzw. nur geringe Nebenwirkungen verursachen und diese teilweise in den Studien nur zu einem gewissen Grad überhaupt mit ihnen in Verbindung gebracht werden konnten. Auch kommt es durch die Gabe pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel meist zu keiner Einschränkung der Lebensqualität.

Stellt man nun obiges breites und die Lebensqualität beeinträchtigendes Nebenwirkungsspektrum der Arzneimittel den weitgehend fehlenden unerwünschten Wirkungen der Nahrungsergänzungsmittel gegenüber, so ist eine Therapieentscheidung mit und für den Patienten, die Lebensqualität betreffend, abzuwägen. Wie oben bereits erwähnt, gaben in einer Umfrage unter Männern, die aufgrund einer symptomatischen Prostatahyperplasie behandelt werden sollten, die meisten der Befragten an, dass sie eine Behandlung abbrechen würden, wenn unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) aufträten (Fourcade et al. 2008).

Diese eindeutige Haltung der meisten Männer weist auf den Vorteil einer Be-

handlung des benignen Prostatasyndroms mit prostataspezifischen Nahrungsergänzungsmitteln hin, ausgezeichnet durch ihr sehr nebenwirkungsarmes Spektrum.

Dies ist ein entscheidender Pluspunkt für die Wahl der Therapie mit Nahrungsergänzungsmitteln bei Patienten mit leichten bis moderaten Beschwerden. Die Lebensqualität kann sich unter der Therapie erheblich verbessern und somit die Compliance und Zufriedenheit des leidenden Mannes erhöhen.

Auf der anderen Seite stellt sich bei Nahrungsergänzungsmitteln auch die Frage „Eine sanfte Heilung ohne Nebenwirkungen, aber auch ohne Wirkung?“ Nur gute, evidenzbasierte Studien können in Zukunft dazu führen, dass solche Spekulationen und Vermutungen aus dem Weg geschafft werden.

### 4.3.3 Leitlinien und Empfehlungen

Trotz teilweiser Überlegenheit von Nahrungsergänzungsmitteln gegenüber einem Placebo und statistisch signifikanten Ergebnissen reicht die derzeitige Datenlage nicht aus, um Nahrungsergänzungsmittel in den Leitlinien zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms zu empfehlen.

Weder in den US-amerikanischen, europäischen, britischen oder deutschen Leitlinien werden derzeit Phytotherapeutika zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms in Form von Nahrungsergänzungsmitteln empfohlen. Dies resultiert allerdings aus Mangel an geeigneten Studien (Wehrberger et al. 2012).

In einigen Studien wurden günstige, vielversprechende Effekte auf die Serum-PSA-Konzentration, Harnflussrate, Restharn, Prostatavolumen oder den „International Prostate Symptom Score“ (IPSS) festgestellt, wie auch aus dieser Übersichtsarbeit ersichtlich.

Bislang konnte noch kein protektiver Einfluss von Nahrungsergänzungsmitteln auf das Größenwachstum der Prostata mit seinen potentiellen Komplikationen, wie akuter Harnverhalt durch Obstruktion und die Notwendigkeit operativer Eingriffe, belegt werden.

Die meisten Leitlinien sowie die Autoren der einzelnen Studien betonen jedoch immer wieder, dass es sich bei dieser Art der Therapie des benignen Prostatasyndroms um einen interessanten Behandlungsansatz handelt und in zukünftigen Studien weiter verfolgt werden muss (Madersbacher et al. 2005).

Fazit ist, dass trotz mangelnder Studien, die dem Standard der WHO-BPH-Konsensuskonferenz entsprechen, heute Nahrungsergänzungsmittel für Patienten mit leichten bis moderaten LUTS-Beschwerden eingesetzt werden können. Diese Therapieform kann beibehalten werden, solange keine relevante Obstruktion der Harnröhre vorliegt und die Risiken einer schnellen Progression des Prostatawachstums und der Symptome gering sind (Berges et al. 2009b).

Zusammenfassend bedeutet dies, trotz aller Kritik und trotz der diskutierten Widrigkeiten sprechen folgende Aspekte für eine positive Zukunftsperspektive von Nahrungsergänzungsmitteln zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms: Die in einzelnen Studien wissenschaftlich nachgewiesene Wirksamkeit, die gegenüber Arzneimitteln relative Preiswürdigkeit und die große Nebenwirkungsarmut der Nahrungsergänzungsmittel.

##### 4.3.4 Benignes Prostatasyndrom und Lycoplen

Die Studienlage zu Lycoplen und dem benignen Prostatasyndrom weist eine erhebliche Inhomogenität auf. Es mangelt an randomisierten, kontrollierten Studien, die der WHO-Konsensuskonferenz entsprechen und aus deren Ergebnissen sich leichter Schlüsse auf und Vergleiche zu einzelnen Studienergebnissen erzielen ließen. Große Unterschiede in Studienaufbau, -durchführung und -design lassen dies derzeit noch nicht zu (Ilic and Misso 2012).

Interessanterweise existieren in der Literatur zu Nahrungsergänzungsmitteln und dem benignen Prostatasyndrom mehr Metaanalysen und Übersichtsarbeiten als Einzelstudien nach WHO-Kriterien (Wehrberger et al. 2012).

Wenn adäquate prospektive Primärstudien als „Goldstandard“ fehlen, so werden zur Beurteilung der Wirksamkeit von Nahrungsergänzungsmitteln Metaanalysen herangezogen.

###### 4.3.4.1 Plasmakonzentration

Bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) ist die Konzentration von Lycoplen im Plasma signifikant erniedrigt (Rohrman et al. 2004a). Eine Nahrungsergänzung mit Lycoplen kann diese Konzentration im Plasma steigern (van Breemen et al. 2011).

Zusätzlich fanden Schwarz et al. (2008) heraus, dass je älter die Männer sind, die ein benignes Prostatasyndrom haben, desto signifikant geringer steigt die Plasmakonzentration von Lycoplen nach oraler Supplementierung an (Schwarz et al. 2008). Hier könnte eine verminderte Aufnahmefähigkeit von Nährstoffen des Körpers im Alter ursächlich sein.

Dies sollte bei der Therapieverordnung bedacht werden. Demzufolge sollte eine Nahrungsergänzung mit Lycoplen bei Patienten höheren Alters auch höher dosiert werden.

Eine Diät reich an Tomatenprodukten führt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der Plasma-Lycoplen-Konzentration um 53 % (Park et al. 2012). Laut Studie reicht es aus, eine Ernährung mit täglich mehreren Komponenten tomatenhaltiger Produkte zu sich zu nehmen, um einen Anstieg der Lycoplenkonzentration zu erreichen.

tration zu erzeugen und somit dem Risiko einer Erkrankung der Prostata entgegenzuwirken.

Die Erkenntnis, dass eine Diät reich an Tomaten eine hohe Plasmalycopenkonzentration verursacht, ist besonders interessant für Männer aus niedrigeren sozio-ökonomischen Schichten. Eine tomatenreiche Ernährungsform stellt eine recht günstige Möglichkeit dar, das Erkrankungsrisiko der Prostata ohne Nebenwirkungen zu senken.

Quintessenz aus den Studien ist, dass eine Nahrungsergänzung oder eine Diät reich an tomatenhaltigen Produkten in der Lage ist, die Lycopenkonzentration im Plasma zu steigern.

Anzumerken ist hier jedoch, dass zurzeit noch fraglich ist, ob und inwieweit die Lycopenplasmakonzentration überhaupt Einfluss auf die LUTS nimmt. Dies müsste in weiteren klinischen Studien erst schlüssig nachgewiesen werden.

#### 4.3.4.2 Gewebekonzentration

Schwarz et al. (2008) fanden heraus, dass die Konzentration von Lycopen, gemessen in den buccalen Mukosazellen, d.h. im Gewebe, mit dem Alter tendenziell ansteigt. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass sich mit fortschreitendem Alter Lycopen vermehrt im Gewebe ansammelt, um dort als Schutzfaktor vor Zell- und Gewebeschäden zu agieren, als Vorbeugung des Alterungsprozesses (Schwarz et al. 2008).

Daraus lässt sich die Hypothese aufstellen, dass sich folglich auch mehr Lycopen im Gewebe der Prostata ansammelt und es so dem benignen Prostatasyndrom protektiv entgegenwirken kann. Sie wird teilweise durch die Ergebnisse aus der Studie von van Breemen et al. (2011) bestätigt. Es zeigte sich für die gemessene Gewebekonzentration von Lycopen in der Prostata ein signifikanter Unterschied zwischen der Verum- bzw. Placebogruppe (van Breemen et al. 2011).

Inwieweit dieses Ergebnis jedoch aussagekräftig ist, bleibt fraglich. Denn es gibt keinen Ausgangswert für die Gewebekonzentration von Lycopen in der Prostata zu Beginn der Studie. Da es keinen Ausgangswert gibt, kann demzufolge nicht von vornherein von der gleichen Baseline zwischen Lycopen- und Kontrollgruppe im Gewebe ausgegangen werden.

Deshalb scheint die Schlussfolgerung der Autoren recht gewagt, dass eine Nahrungsergänzung mit Lycopen die Konzentration dieses Carotinoids im prostatistischen Gewebe zu steigern vermag.

Trotzdem scheint das Ergebnis besonders interessant für den älteren Mann zu sein, sollte sich eine protektive Wirkung von Lycopen in Bezug auf das benigne Prostatasyndrom bestätigen.



## 4.3.4.3 Mikronährstoffe

Über die Nahrung aufgenommene Mikronährstoffe können in Einzelfällen das Risiko einer Entstehung des benignen Prostatasyndroms vermindern. Dazu zählen Lycopene, Beta-Carotin, Vitamin C und Zink (Poon and McVary 2009).

So stellen Maserjian et al. (2011) fest, dass eine Diät reich an Lycopene,  $\beta$ -Carotin und Vitamin A die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von LUTS um 40-50 % senkt. Verglichen wurden Männer zweier Gruppen mit der jeweils höchsten bzw. niedrigsten Aufnahme dieser genannten Nährstoffe (Maserjian et al. 2011).

Speziell Lycopene zeigte, wenn über die Nahrung und ergänzend durch spezifische Präparate aufgenommen, eine Risikoreduktion um 18 % ( $P_{\text{Trend}} = 0,056$ ) im Vergleich der Männer mit der höchsten bzw. niedrigsten Aufnahme an diesen Stoffen (Kristal et al. 2008). Isoliert als Nahrungsergänzungsmittel betrachtet hatte es keine Auswirkung (Kristal et al. 2008).

Ebenso konnten Rohrman et al. (2007) in ihrer Analyse zeigen, dass eine hohe Aufnahme von Nährstoffen aus Gemüse das Risiko eines benignen Prostatasyndroms senkt (Rohrman et al. 2007).

Anders als bei den oben beschriebenen Studien konnte bei Rohrman et al. (2007) und Tavani et al. (2006) dem Verzehr von isoliertem Lycopene oder lycopeneichen Lebensmitteln kein präventives Potential, bezogen auf das benigne Prostatasyndrom, zugeschrieben werden. Sie konnten keinen inversen Zusammenhang zwischen einer vermehrten Aufnahme an Lycopene oder lycopenehaltigen Lebensmitteln und dem benignen Prostatasyndrom in ihren Studien ausmachen (Rohrman et al. 2007; Tavani et al. 2006).

In der Studie von Kristal et al. (2008) konnten die Forscher keine Assoziation zwischen Nahrungsergänzungsmitteln und dem verminderten Auftreten einer benignen Prostatatahyperplasie feststellen. Auch die Supplemente, die speziell reich an protektiven Antioxidantien waren, konnten keine positive Verbindung zeigen (Kristal et al. 2008).

Die Vermutung, dass sich die antioxidativen Eigenschaften von Lycopene positiv auf die entzündlichen Prozesse auswirken, die mit der Pathogenese der benignen Prostatatahyperplasie einhergehen können, konnte nicht bestätigt werden.

Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Aufnahme bestimmter Mikronährstoffe über die Nahrung der entscheidende Punkt ist bei der Prävention von symptomatischen Prostatatabeschwerden. Die aufgeführten Nahrungsergänzungsmittel zeigten hingegen keinen Einfluss auf die Progression der Erkrankung.

Somit liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine Nahrungsergänzung mit Lycopene zwar in der Lage ist, die Plasmakonzentration von Lycopene zu steigern, aber dass erst eine Diät/Ernährung reich an Gemüse, vor allem an Tomaten und

deren speziellen Mikronährstoffen, das Auftreten einer benignen Prostatahyperplasie verhindern bzw. im positiven Rahmen zu beeinflussen vermag. Folglich sollte sich der Forschungsschwerpunkt mehr auf andere Komponenten in Tomaten und Gemüse richten und nicht nur auf Lycopene allein.

#### 4.3.4.4 PSA-Level

Edinger und Koff (2006) fanden heraus, dass der tägliche Konsum von 50 g Tomatenmark, über einen Zeitraum von zehn Wochen, das PSA-Level in Patienten mit benignem Prostatasyndrom signifikant senkt (Edinger and Koff 2006).

Auch bei der Untersuchung von Schwarz et al. (2008) kam es zu einer statistisch signifikanten Senkung des PSA-Wertes. Diese war jedoch rein objektiv betrachtet nur minimal, um 0,74 µg/l (Schwarz et al. 2008).

Edinger und Koff (2006) nehmen an, dass vor allem das enthaltene Carotinoid Lycopene in den Tomaten für den Rückgang des PSA-Wertes verantwortlich ist (Edinger and Koff 2006).

Konkret nachweisen lässt sich diese Vermutung durch den Test jedoch nicht. Andere Wirkkomponenten aus dem Tomatenmark könnten ebenso zu diesem Ergebnis geführt haben.

Eine vergleichende Untersuchung zwischen natürlich vorkommendem Lycopene in Tomatenprodukten und einer Nahrungsergänzung von Lycopene in Form von z.B. Tabletten oder Dragees, würde hier Klarheit schaffen und den Beweis für eine alleinige Wirkung von Lycopene liefern oder eben nicht.

So muss derzeit angenommen werden, dass das vorhandene Gesamtspektrum bioaktiver Stoffe in Tomaten für deren günstige Wirkung von Bedeutung ist. Dies sehen auch Ellinger S et al. (2009) so.

Daher kann die Wirkung von Tomaten oder einzelnen Tomatenprodukten nicht, wie in der Studie von Edinger und Koff (2006), einem einzelnen Carotinoid zugeschrieben werden. Möglicherweise basiert die präventive Wirkung von Tomaten und deren Produkten auch auf anderen, unbekanntem Inhaltsstoffen, die zudem noch mit Lycopene oder anderen Carotinoiden interagieren und synergistische Effekte entfalten könnten.

Außerdem stellt sich die Frage, welche praktische Bedeutung die Senkung des PSA-Niveaus für die Behandlung von Männern mit einer symptomatischen benignen Prostatahyperplasie hat. Denn letztlich ist es Ziel der Therapie, die Symptome zu minimieren und den Leidensdruck der Patienten zu verringern. Die Beeinflussung eines Laborwertes nimmt dabei eher eine randständige Bedeutung ein.

##### 4.3.4.5 Oxidativer Schutz vor DNA-Schädigung

In Studien konnte kein Einfluss von Lycopenen auf den Schutz vor DNA-Schäden nachgewiesen werden.

Auch van Breemen et al. (2011) sahen, dass Lycopenen keinen präventiven Effekt auf die Schädigung der DNA durch oxidativen Stress hat (van Breemen et al. 2011).

Die Vermutung, dass das in Tomaten enthaltene Lycopenen für den Schutz vor DNA-Schäden verantwortlich ist, konnte nicht bestätigt werden.

In mehreren Interventionsstudien zeigte sich hingegen eine verbesserte Resistenz der DNA gegen oxidativ induzierte Strangschäden nach vermehrtem Konsum von Tomaten bzw. -produkten. Dies wurde nur für tomatenhaltige Lebensmittel, nicht aber für Lycopenen allein festgestellt (Ellinger et al. 2009).

Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass es sich um eine Interaktion, einen synergistischen Effekt von Lycopenen und anderen Inhaltsstoffen aus Tomaten und Tomatenprodukten handelt, der zu einem verbesserten Schutz vor DNA-Schädigung führt.

##### 4.3.4.6 Kritik an Studiendesign / Fragebögen

Um die Versorgungslage der Bevölkerung mit einem bestimmten Nährstoff oder einer Substanz durch die Nahrung herauszufinden, werden in epidemiologischen Studien häufig Fragebögen angewandt. Beispielsweise eingesetzt bei den Studien von (Maserjian et al. 2011; Kristal et al. 2008; Rohrmann et al. 2007) zur Versorgung mit Mikronährstoffen wie Lycopenen.

Kritik ist jedoch dahingehend zu äußern, dass die Aussagekraft von Fragebögen zur Wirkung einzelner Substanzgruppen sehr gering ist. Die Bestimmung der Konzentration von Lycopenen im Körper eines Mannes ist durch die alleinige Befragung mittels eines validierten Fragebogens nur schwerlich möglich. Sie kann gegebenenfalls die Aufnahme des Mannes an bestimmten Nährstoffen und die Versorgung des Körpers grob schätzen, aber keinesfalls definitiv bestätigen. Denn die Menge an enthaltenem Lycopenen in der Nahrung korreliert nur sehr schwach mit der tatsächlichen Lycopenenkonzentration im Plasma (Porrini and Riso 2005).

Der Lycopengehalt variiert stark in den unterschiedlichen Produkten, der Kultivierung, industriellen Verarbeitung und dem Kochen zu Hause. Ebenso individuell ist die Absorptionsfähigkeit des Körpers, die Bioverfügbarkeit.

Die Einschätzung der tatsächlichen Essensmengen ist oft falsch und es besteht auch die Tendenz der Befragten, die eigenen Essensgewohnheiten zu überschätzen. Speziell der Verzehr von Gemüse und Obst wird in den Fragebögen oft viel

zu hoch angegeben. Das führt dazu, dass die tatsächliche Lycopenversorgung zu hoch eingeschätzt wird (Porrini and Riso 2005).

Somit kann die Bestimmung der Konzentration von Lycoplen letztlich nicht durch einen Fragebogen festgestellt werden. Erst die Befragung zusammen mit einer anschließenden Plasmakonzentrationsbestimmung könnte einen besseren Überblick über die tatsächliche Versorgung der Männer mit Lycoplen gewährleisten.

#### 4.3.4.7 Schlussfolgerungen aus Studien zu Lycoplen und benignem Prostatasyndrom

Die Interpretationsfreude der Autoren scheint in manchen der beschriebenen Studien weitaus höher zu sein, als es die Effekte von Lycoplen auf das benigne Prostatasyndrom in der Realität sind.

Nach aktueller Studienlage, wie in dieser Übersichtsarbeit herausgearbeitet und auch von Ilic und Misso (2012) bestätigt, konnte kein positiver, präventiver Effekt von Lycoplen auf die Krankheitsprogression des benignen Prostatasyndroms ausgemacht werden (Ilic and Misso 2012).

Mit durchschnittlich 15-30 mg supplementär zugefügtem Lycoplen zeigte sich bislang kein vermindertes Auftreten eines benignen Prostatasyndroms bei Männern. Zu diskutieren ist, ob nur die Menge an zugeführtem Lycoplen in den Studien nicht ausreichend ist und daher die Ergebnisse derzeit noch negativ sind. Eine Studie mit einer deutlich höheren Gabe von Lycoplen pro Tag könnte hier Klarheit verschaffen.

Ob es sich lohnt, weiter Forschung in Richtung Lycoplen zu betreiben, bleibt bei derzeitigem Erkenntnisstand sehr die Frage. Nicht Lycoplen als isolierte Substanzgruppe, sondern andere potente Stoffe in Tomaten und überhaupt in Gemüse sollten in Zukunft Zielrichtung für weitere Studien hoher Evidenzlevel sein.

#### 4.3.5 Benignes Prostatasyndrom und Carnitin

Carnitin und Testosteron sind beide in der Lage, sexuelle Beschwerden, wie z.B. erektile Dysfunktion, Depressionen und chronische Müdigkeit des alternden Mannes signifikant zu lindern.

Untersucht wurden 120 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 66 Jahren. Sie erhielten über sechs Monate täglich reines Testosteron (160 mg/d), ein Placebo oder je zwei g L-Carnitin und zwei g Acetyl-L-Carnitin. Bei beiden Substanzen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptome, die mit dem alternden Mann assoziiert sind. Jedoch kam es unter Testosteroneinfluss zu ei-

ner Größenzunahme der Prostata. Das Volumen blieb unter der Carnitin-Therapie unbeeinflusst (Cavallini et al. 2004a).

Dies ist von besonderem Interesse, da sich zeigt, dass eine Nahrungsergänzung mit Carnitin die Lebensqualität des älteren Mannes signifikant verbessern kann, ohne dass das Prostatavolumen unter der Therapie steigt, im Gegensatz zur Gabe von Testosteron.

Fragen sollte man sich auch, ob Carnitin in der Lage ist, das Prostatawachstum zu hemmen oder ob im Gegensatz dazu Testosteron eine wachstumsanregende Wirkung auf die Prostata ausübt. Ersteres wäre in Bezug auf die Entwicklung eines benignen Prostatasyndroms ein klarer Vorteil für Carnitin im Vergleich zu Testosteron.

Mit den Ergebnissen von Carnitin aus dieser Studie lässt sich auf eine interessante Substanz hoffen, die die Lebensqualität des Mannes verbessern und gleichzeitig der Progression eines benignen Prostatasyndroms im Alter entgegenwirken kann. Hier tut sich ein neues, spannendes Forschungsfeld auf, dessen Hypothesen mit gut durchgeführten klinischen Studien bestätigt und untermauert werden müssten.

#### 4.3.6 Benignes Prostatasyndrom und Coenzym Q10

Das Wissen um die Wirkung von Coenzym Q10 in Bezug auf das benigne Prostatasyndrom ist bislang noch ein weißer Fleck auf der Karte der Wissenschaft. Derzeit gibt es keine klinischen Studien oder wissenschaftliche Berichte darüber, inwieweit Coenzym Q10 fähig ist, Einfluss auf das benigne Prostatasyndrom des Mannes zu nehmen.

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass Coenzym Q10 neben den antioxidativen auch anti-inflammatorische Eigenschaften aufweist (Littarru and Tiano 2010).

Diese Tatsache ist besonders für das benigne Prostatasyndrom von Interesse, da derzeit noch nicht geklärt ist, weshalb es im Alter beim Mann überhaupt zum Wachstum der Prostata kommt. Eine diskutierte Ursache ist, dass es sich um einen entzündlichen Prozess handelt. Hier wäre es interessant, mittels gut konzipierter, klinischer Studien zu prüfen, ob Coenzym Q10 mit Hilfe der beschriebenen antioxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften das Prostatawachstum einschränken oder verhindern kann.

Wie in anderen Studien nachgewiesen (Balercia et al. 2009), verbessert Coenzym Q10 die Fertilitätsrate infertiler Männer. Hier bezieht sich die Nahrungsergänzung eher auf den jungen Mann.

Wenn Coenzym Q10 einen nachweisbar positiven Einfluss auf den jungen Mann hat, welchen Einfluss hat es dann auf den älteren Mann?

Diese Frage ist besonders bezüglich des benignen Prostatasyndroms, das beim älteren Mann häufig einen erheblichen Leidensdruck verursacht, interessant. Denn wenn sich die Vermutungen auf einen möglichen protektiven Effekt mittels gut konzipierter Studien bestätigen lassen, so scheint es in Zukunft besonders wichtig, in der Praxis die entsprechenden Coenzym Q10-Parameter regelmäßig zu kontrollieren. Bei einem Mangel könnte somit eine Nahrungsergänzung nicht nur für den jungen Mann, sondern ebenso für den reiferen Herrn von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Dies sollte bevorzugt in mehreren, den heutigen Standards entsprechenden Langzeitstudien verifiziert werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Einnahme und der Gebrauch von Nahrungsergänzungsmitteln im alltäglichen Leben werden zunehmend populärer. So auch mit wachsendem Tempo im Bereich der Männergesundheit. Doch steht die geringe evidenzbasierte und sehr heterogene Studienlage zu Nahrungsergänzungsmitteln bislang im Gegensatz zum großen gesellschaftlichen Interesse.

Bestreben dieser Übersichtsarbeit ist es zu ergründen, ob und inwiefern Nahrungsergänzungsmittel einen protektiven Einfluss auf die männliche Fertilität sowie auf die Verhinderung bzw. die Beeinflussung der Krankheitsprogression des benignen Prostatasyndroms haben.

Speziell die Wirkungen von Carnitin, Coenzym Q10 und Lycoplen in Form von Nahrungsergänzungsmitteln wurden hierzu untersucht: Mit dem Ergebnis, dass bei ausreichend evidenzbasierten Belegen Empfehlungen für oder gegen eine Therapie mit diesen drei Substanzen ausgesprochen werden kann.

Anhand der vorhandenen Literatur in einem Zeitrahmen von 1970 bis 2012 wurden wissenschaftliche Studien hinsichtlich ihrer Qualität und Aussagekraft analysiert und miteinander verglichen. Dabei verfügen randomisierte, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studien über die meiste Beweiskraft.

Das Fazit aus der Analyse zu Nahrungsergänzungsmitteln in Bezug auf die *männliche Fertilität* ist, dass eine Nahrungsergänzung mit Carnitin, Coenzym Q10 bzw. Lycoplen in der Lage ist, die Fruchtbarkeit des Mannes positiv zu beeinflussen. Die Studien zeigten signifikante Verbesserungen der Motilität, Morphologie, Konzentration, Akrosomenreaktion und Vitalität der Spermien sowie die Kompensation oxidativen Stresses. Besonders hervorzuheben ist der häufig in den Studien zu beobachtende Anstieg der spontanen Schwangerschaftsrate unter der Therapie.

Zusätzlich ist ersichtlich, dass diese drei Substanzen durchweg ein sehr nebenwirkungsarmes Spektrum aufweisen. Deshalb kann wegen der teilweise signifikanten Ergebnisse in den Studien und der Nebenwirkungsarmut der Nahrungsergänzungsmittel eine Empfehlung für Carnitin, Coenzym Q10 und Lycoplen bei der Behandlung der männlichen Infertilität ausgesprochen werden. Demnach stellen trotz des teilweisen Mangels an randomisiert, kontrollierten Studien die in dieser Übersichtsarbeit betrachteten Substanzen eine interessante, therapieergänzende Option für das kinderlose Paar dar.

Eine Aussage darüber, welche der untersuchten Stoffe die vermutlich größte Wirkung in Bezug auf die männliche Fertilität aufweisen, kann aufgrund der sehr heterogenen Studienlage bislang nicht getätigt werden. Daher ist derzeit ein direkter, qualitativer Vergleich der einzelnen Studienergebnisse untereinander nicht möglich. Vergleichende Studien mit Carnitin, Coenzym Q10 und Ly-

copen unter Langzeitbeobachtung sind ein Desiderat und wären für die Zukunft richtungsweisend.

Die Betrachtung der Ergebnisse aus den Daten der Studien zum *benignen Prostatasyndrom* sieht hingegen weniger erfolgversprechend aus. Von den in dieser Übersichtsarbeit analysierten Substanzen gibt es zu Lycoplen als Nahrungsergänzungsmittel die meisten Untersuchungen. Doch lässt sich nach ausführlicher Sichtung der Studien und genauer Analyse der Ergebnisse keine eindeutige Empfehlung für eine Nahrungsergänzung mit isoliertem Lycoplen zur Prävention oder Progressionsverhinderung des benignen Prostatasyndroms aussprechen. So zeigt sich im Ergebnis zwar ein Konzentrationsanstieg von Lycoplen im Plasma sowie eine Senkung des PSA-Levels, aber von einer signifikanten Reduktion des Prostatavolumens konnte nicht berichtet werden. Signifikante Verbesserungen im IPSS konnten ebenso nicht gezeigt werden. Lycoplen, isoliert als Nahrungsergänzungsmittel zugeführt, scheint nach derzeitiger Studienlage keinen protektiven Einfluss auf das benigne Prostatasyndrom zu haben.

Hier stellt sich in Zukunft die Frage, inwiefern weiter Energie in Studien mit Lycoplen als isolierter Substanz zur Behandlung des benignen Prostatasyndrom gesteckt werden sollte. Das Augenmerk könnte vielmehr auf andere Wirkkomponenten gelenkt werden, wie sie in den Studien z.B. in Tomatenprodukten vermutet wurde. Hier zeigten Untersuchungen einen möglichen protektiven Zusammenhang in Bezug auf das benigne Prostatasyndrom des Mannes.

Fundierte Aussagen und Empfehlungen über eine Nahrungsergänzung mit Carnitin und Coenzym Q10 können aufgrund der bislang fehlenden Datenlage nicht gemacht werden. Carnitin scheint jedoch, wie nach einer ersten Studie von Cavallini et al. (2004a), eine mögliche, erfolgversprechende Auswirkung auf das Wachstum der Prostata zu haben. Dieser kleine Funke Hoffnung für die leidtragenden Männer mit benignem Prostatasyndrom müsste in zukünftigen Studien verifiziert werden.

Für die Substanzen Carnitin, Coenzym Q10 und Lycoplen scheint eine definitive Aussage, ob der Einsatz als Nahrungsergänzung im Bereich des benignen Prostatasyndroms zu empfehlen ist, anhand der unzureichenden und sehr heterogenen Studienlage zum jetzigen Zeitpunkt sehr fragwürdig zu sein. Weitere gut designte und den heutigen Standards entsprechende Studien wären hier von großer Bedeutung.



## 6 ANHANG

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AA	Arachidonsäure
ATP	Adenosintri-phosphat
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
BOO	Blader Outlet Obstruction/Blasenauslassobstruktion
BPE	Benign Prostatic Enlargement
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BPS	Benignes Prostatasyndrom
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CAM	Complementary and Alternative Medicine
CoQ10	Coenzym Q10
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DHA	Docosahexaensäure
DHT	Dihydrotestosteron
DNA	Desoxyribonukleinsäure/ -acid
EbM	Evidenzbasierte Medizin
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HoLEP	Holmiumlaserenukleation
ICH Steering Committee	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IGF	Insulin-like Growth Factor/ Insulinähnliche Wachstumsfaktoren
IPSS	International Prostate Symptome Score
IVF	In-vitro Fertilisation
LAC	Acetyl-L-Carnitin

## 6 ANHANG

LC	L-Carnitin
LFGB	Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch
LH	Luteinisierendes Hormon
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms/Symptome des unteren Harntrakts
MAR-Test	Mixed Antiglobulin Reaction
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NemV	Nahrungsergänzungsmittelverordnung
NLM	National Library of Medicine
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OP	Operation
PHGPx	Phospholipid-Hydroperoxid-Glutathion-Peroxidase
PR	Progressive Motilität
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PVE	Prostatovesikuloepididymidis
QH2	Ubiquinol
RCT	Randomised Controlled Trial/Randomisiert, kontrollierte Studie
RNI	Recommended Nutrient Intake Level
ROS	Reactive Oxygen Species/Reaktive Sauerstoffspezies
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
WMA	World Medical Association/Weltärztebund

## 6.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Unterschied zwischen Nahrungsergänzungs- und Arzneimitteln.....</i>	10
<i>Tabelle 2: Nomenklatur des SpermioGRAMMS.....</i>	15
<i>Tabelle 3: Untere Grenze der Referenzwerte des SpermioGRAMMS.....</i>	16
<i>Tabelle 4: Zusammenfassung Risikofaktoren des benignen Prostatasyndroms.....</i>	19
<i>Tabelle 5: Terminologie zur Einteilung des benignen Prostatasyndroms.....</i>	20
<i>Tabelle 6: Irritative und obstruktive Symptome beim benignen Prostatasyndrom.....</i>	21
<i>Tabelle 7: Definition von Studientypen.....</i>	27
<i>Tabelle 8: Evidenzklasse (synonym Evidenzebene).....</i>	29
<i>Tabelle 9: Signifikante Ergebnisse unter Carnitintherapie.....</i>	37
<i>Tabelle 10: Signifikante Ergebnisse unter Coenzym Q10-Therapie.....</i>	41
<i>Tabelle 11: Signifikante Ergebnisse unter Lycopentherapie.....</i>	46
<i>Tabelle 12: Signifikante Ergebnisse unter Lycopentherapie.....</i>	50

### 6.3 Literaturverzeichnis

- Agarwal A, Said TM (2004) Carnitines and male infertility. *Reprod Biomed Online* 8(4):376–384
- Ahmed SD, Karira KA, Jagdesh, Ahsan S (2011) Role of L-carnitine in male infertility. *JPMA* 61(8):732–736
- Aitken RJ, Jones KT, Robertson SA (2012) Reactive oxygen species and sperm function – in sickness and in health. *J Androl* (Epub ahead of print)
- Arzneimittelgesetz AMG 1976 Bundestag
- Bailey RL, Gahche JJ, Lentino CV, Dwyer JT, Engel JS, Thomas PR, Betz JM, Sempos CT, Picciano MF (2011) Dietary supplement use in the United States, 2003–2006. *J Nutr* 141:261–266
- Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M (2005) Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertil Steril* 84(3):662–671
- Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru GP (2009) Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril* 91(5):1785–1792
- Balercia G, Mosca F, Mantero F, Boscaro M, Mancini A, Ricciardo-Lamonica G, Littarru GP (2004) Coenzyme Q10 supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil Steril* 81(1):93–98
- Bentinger M, Tekle M, Dallner G (2010) Coenzyme Q – Biosynthesis and functions. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 396(1):74–79
- Bentov Y, Esfandiari N, Burstein E, Casper RF (2010) The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients. *Fertil Steril* 93(1):272–275
- Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Michel M, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rulf W, Tschuschke C, Tunn U (2009a) Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms (BPS). *Urologe* 48(11):1356–1364
- Berges R, Dreikorn K, Höfner K, Madersbacher S, Michel M, Muschter R, Oelke M, Reich O, Rulf W, Tschuschke C, Tunn U (2009b) Therapie des benignen Prostatasyndroms (BPS). *Urologe* 48(12):1503–1516
- Berges RR, Pientka L, Höfner K, Senge T, Jonas U (2001) Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol* 39(6):682–687

- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG (2007) International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod Update* 22(6):1506–1512
- Cavallini G, Caracciolo S, Vitali G, Modenini F, Biagiotti G (2004a) Carnitine versus androgen administration in the treatment of sexual dysfunction, depressed mood, and fatigue associated with male aging. *Urology* 63(4):641–646
- Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G (2004b) Cinnoxicam and L-Carnitine/ Acetyl-L-Carnitine Treatment for Idiopathic and Varicocele-Associated Oligoasthenospermia. *J Androl* 25:761–770
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (2005) IPSS Fragebogen zum Wasserlassen. <http://www.urologie.de/fileadmin/MDB/PDF/Ipss.pdf>. Accessed 19 April 2013
- Devaraj S, Mathur S, Basu A, Aung HH, Vasu VT, Meyers S, Jialal I (2008) A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. *J Am Coll Nutr* 27(2):267–273
- DiPaola RS, Morton RA (2006) Proven and unproven therapy for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 354(6):632–634
- Dreikorn K (2002) The role of phytotherapy in treating lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 19(6):426–435
- Dreikorn K (2005) Complementary and alternative medicine in urology. *BJU Int* 96:1177–1184
- Edinger MS, Koff WJ (2006) Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 39(8):1115–1119
- Edwards JL (2008) Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician* 77(10):1403–1410
- Ellinger S, Ellinger J, Müller SC, Stehle P (2009) Tomaten und Lycopin in der Prävention und Therapie – Gibt es eine Evidenz bei Prostataerkrankungen? *Aktuel Urol* 40:37–43
- Eslamian G, Amirjannati N, Rashidkhani B, Sadeghi MR, Hekmatdoost A (2012) Intake of food groups and idiopathic asthenozoospermia: a case-control study. (Epub ahead of print). *Hum Reprod*:1–9
- Fagelman E, Lowe FC (2002) Herbal medications in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Urol Clin N Am* 29:23–29
- Filipcikova R, Oborna I, Brezinova J, Novotny J, Wojewodka G, Bautista De Sanctis J, Radova L, Hajduch M, Radzioch D (2013) Lycopene improves the distorted ration between AA/DHA in seminal plasma of infertile males and increases the likelihood of successful pregnancy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 (Epub ahead of print)
- Fourcade RO, Théret N, Taieb C (2008) Profile and management of patients treated for

- the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four European countries. *BJU Int* 101:1111–1118
- Gabuev A, Oelke M (2011) Aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Diagnostik und Therapie des Benigen Prostatasyndroms. *Aktuel Urol* 42(3):167–178
- Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM (2012) Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 18(6):652–669
- Garolla A, Maiorino M, Roverato A, Roveri A, Ursini F, Foresta C (2005) Oral carnitine supplementation increases sperm motility in asthenozoospermic men with normal sperm phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase levels. *Fertil Steril* 83(2):355–361
- Gaskins AJ, Colaci DS, Mendiola J, Swan SH, Chavarro JE (2012) Dietary patterns and semen quality in young men. *Hum Reprod* 27(10):2899–2907
- Goepel M, Schulze H, Sökeland J (2000) Die benigne Prostatahyperplasie. *Dtsch Arztebl Int* 97(24):A-1677-1681
- Goepel R (2010) Nahrungsergänzungsmittel versus Arzneimittel. <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=34682>. Accessed 19 April 2013
- Goyal A, Chopra M, Lwaleed BA, Birch B, Cooper AJ (2007) The effects of dietary lycopene supplementation on human seminal plasma. *BJU Int* 99(6):1456–1460
- Gratzke C, Schlenker B, Seitz M, Karl A, Hermanek P, Lack N, Stief CG, Reich O (2007) Complications and Early Postoperative Outcome After Open Prostatectomy in Patients With Benign Prostatic Enlargement: Results of a Prospective Multicenter Study. *The Journal of Urology* 177(4):1419–1422
- Gröber U (2008) Orthomolekulare Medizin. Ein Leitfaden für Apotheker und Ärzte, 3rd ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, S. 9-11
- Gründig F JK (2010) Lebensmittel für eine besondere Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel. In: Frede W (ed) *Handbuch für Lebensmittelchemiker*, 3rd ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, NY, pp 825–868
- Gudzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, Carson SA, Cisneros P, Steinkampf MP, Hill JA, Xu D, Vogel P, Vogel DL (2001) Sperm morphology, motility and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 345(19):1388–1393
- Gupta NP, Kumar R (2002) Lycopene therapy in idiopathic male infertility – a preliminary report. *Int Urol Nephrol* 34:369–372
- Hautmann R (2010) *Urologie*, 4th ed., Kap.: Fertilitätsstörungen. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, S. 326-343
- Heinrich-Böll-Stiftung und Forum Männer in Theorie und Praxis der Geschlechter-

- verhältnisse (2006) *Geschlecht oder gesund? Männer und Gesundheit: Dokumentation einer Fachtagung des Forum Männer in Theorie und Praxis der Geschlechterverhältnisse und der Heinrich-Böll-Stiftung am 20./21. Mai 2005 in Berlin*, 1st ed., Berlin
- Hidaka T, Fujii K, Funahashi I, Fukutomi N, Hosoe K (2008) Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10). *Bio Factors* 32:199–208
- ICH Steering Committee Guidelines for Good Clinical Practice 1996
- Ilic D, Misso M (2012) Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: A systematic review. *Maturitas* 72:269–276
- Jacobi GH (2003) *Praxis der Männergesundheit. Kap.: Kinderwunschbehandlung: Eine junge Medizin*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 221–227
- Jeulin C, Lewin LM (1996) Role of free L-carnitine and acetyl-L-carnitine in post-gonadal maturation of mammalian spermatozoa. *Hum Reprod Update* 2(2):87–102
- Kang D, Andriole GL, Van de Vooren RC, Crawford D, Chia D, Urban DA, Reding D, Huang WY, Hayes RB (2004) Risk behaviours and benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 93:1241–1245
- Kelly DC, Das A (2012) Holmium laser enucleation of the prostate technique for benign prostatic hyperplasia. *Can J Urol* 19(1):6131–6134
- Kelly GS (1998) L-carnitine: therapeutic application of a conditionally-essential amino acid. *Altern Med Rev* 3(5):345–360
- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhaus ML, Goodman P, Penson DF, Thompson IM (2008) Dietary patterns, supplement use, and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *American Journal of Epidemiology* 167(8):925–934
- Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhaus ML, Weiss N, Goodman P, Antvelink CM, Penson DF, Thompson IM (2007) Race/ethnicity, obesity, health related behaviours and the risk of symptomatic prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. *The Journal of Urology* 177:1395–1400
- Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch 2005 LFGB
- Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L (2003) Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 79(2):292–300
- Lenzi A, Sgrò P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, Santulli M, Agarwal A, Gandini L (2004) A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia. *Fertil Steril* 81(6):1578–1584
- Lewin A, Lavon H (1997) The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function. *Molec Aspects Med* 18 (Supplement):213–219

- Littarru GP, Tiano L (2007) Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Mol Biotechnol* 37(1):31–37
- Littarru GP, Tiano L (2010) Clinical aspects of coenzyme Q10: An update. *Nutrition* 26(3):250–254
- Madersbacher S, Schatzl G, Brössner C, Dreikorn K (2005) Phytotherapie bei BPS – Welche Präparate können heute noch verschrieben werden? *Urologe (A)* 44:513–520
- Maiani G, Periago Castón MJ, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, Granado-Lorenzo F, Olmedilla-Alonso B, Knuthsen P, Valoti M, Böhm V, Mayer-Miebach E, Behnsilian D, Schlemmer U (2009) Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* 53(S2):194–218
- Maserjian NN, Giovannucci EL, McVary KT, McKinlay JB (2011) Dietary, but not supplemental, intakes of carotenoids and vitamin C are associated with decreased odds of lower urinary tract symptoms in men. *J Nutr* 141:267–273
- Minguez-Alarcon L, Mendiola J, Lopez-Espin JJ, Sarabia-Cos L, Vivero-Salmeron G, Vioque J, Navarrete-Munoz EM, Torres-Cantero AM (2012) Dietary intake of antioxidant nutrients is associated with semen quality in young university students. *Hum Reprod* 27(9):2807–2814
- Mongiu AK, McVary KT (2009) Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia and obesity. *Current Urology Reports* 10:247–253
- Nahrungsergänzungsmittelverordnung – NemV 2004 Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft
- Park E, Stacewicz-Sapuntzakis M, Sharifi R, Wu Z, Freeman VL, Bowen PE (2012) Diet adherence dynamics and physiological responses to a tomato product whole-food intervention in african-american men. *British Journal of Nutrition*:1–12
- Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E (2007) Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. *BJU Int* 101:313–318
- Patterson RE, Neuhouser ML, Hedderson MM, Schwartz SM, Standish LJ, Bowen DJ (2003) Changes in diet, physical activity, and supplement use among adults diagnosed with cancer. *J Am Diet Assoc* 103(3):323–328
- Pfeffer G, Majamaa K, Turnbull DM, Chinnery PF (2012) Treatment for mitochondrial disorders (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 18(4)
- Poon KS, McVary KT (2009) Dietary patterns, supplement use, and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Current Urology Reports* 10:279–286
- Popa G (2008) Stellenwert der Phytotherapie beim benignen Prostatasyndrom. *Pharm. Unserer Zeit* 37:322–328



- Porrini M, Riso P (2005) What are typical lycopene intakes? *J Nutr* 135:2042S-2045S
- Pravst I, Žmitek K, Žmitek J (2010) Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 50(4):269–280
- Rao AV, Rao LG (2007) Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 55(3):207–216
- Röhrig B, du Prel J, Blettner M (2009a) Studiendesign in der medizinischen Forschung: Bewertung wissenschaftlicher Studien Teil 2. *Dtsch Arztebl Int* 106(11):184–189
- Röhrig B, du Prel J, Wachtlin D, Blettner M (2009b) Studientypen in der medizinischen Forschung: Bewertung wissenschaftlicher Publikationen Teil 3. *Dtsch Arztebl Int* 106(15):262–268
- Rohrmann S, Giovannucci E, Willett WC, Platz EA (2007) Fruit and vegetable consumption, intake of micronutrients, and benign prostatic hyperplasia in US men. *Am J Clin Nutr* 85(2):523–529
- Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA (2004a) Association between serum concentrations of micronutrients and lower urinary tract symptoms in older men in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Urology* 64(3):504–509
- Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA (2004b) Associations of obesity with lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology* 159(4):390–397
- Roosen A, Gratzke C, Herlemann A, Magistro G, Strittmacher F, Weinhold P, Tritschler S, Stief CG (2013) Ätiologie und Pathophysiologie der benignen Prostatahyperplasie. *Urologe (A)* 52(2):186–192
- Safarinejad (2009) Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol* 182:237–248
- Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, Koch W, Jacobi G, Biesalski HK (2008) Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostate hyperplasia. *J Nutr* 138:49–53
- Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL (2006) Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 85(5):1409–1414
- Singh AK, Tiwari AK, Singh PB, Dwivedi US, Trivedi S, Singh SK, Agrawal NK, Deshpande SB (2010) Multivitamin and micronutrient treatment improves semen parameters of azoospermic patients with maturation arrest. *Indian J Physiol Pharmacol* 54(2):157–163
- Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ, Steinberger E (1977) Relation between indices of semen analysis and pregnancy rate in infertile couples. *Fertil Steril* 28(12):1314–1319

- Stahl W, Sies H (1996) Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 336(1):1–9
- Stroup SP, Palazzi-Churas K, Kopp RP, Parsons JK (2011) Trends in adverse events of benign prostatic hyperplasia (BPH) in the USA, 1998 to 2008. *BJU Int* 109:84–87
- Sütterlin S (2009) Ungewollte Kinderlosigkeit. [http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user\\_upload/handbuch\\_texte/pdf\\_Suetterlin\\_Kinderlosigkeit.pdf](http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/handbuch_texte/pdf_Suetterlin_Kinderlosigkeit.pdf) Accessed 19 April 2013
- Tavani A, Longoni E, Bosetti C, Dal Maso L, Polesel J, Montella M, Ramazotti V, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2006) Intake of selected micronutrients and the risk of surgically treated benign prostatic hyperplasia: a case-control study from Italy. *European Urology* 50:549–554
- van Breemen RB, Sharifi R, Viana M, Pajkovic N, Zhu D, Yuan L, Yang Y, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M (2011) Antioxidant effects of lycopene in african american men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia: A randomized, controlled trial. *Cancer Prev Res* 4(5):711–718
- Vaz FM, Wanders RJ A (2002) Carnitine biosynthesis in mammals. *Biochem J* 361: 417–429
- Vicari E, Calogero AE (2001) Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatitis-epididymitis. *Human Reproduction* 16(11):2338–2342
- Vicari E, La Vignera S, Calogero AE (2002) Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculoe epididymitis and elevated seminal leucocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertil Steril* 78(6):1203–1208
- Wehrberger C, Dreikorn K, Schmitz-Dräger BJ, Oelke M, Madersbacher S (2012) Phytotherapie bei benignem Prostatasyndrom und Prostatakarzinom – Besser als Placebo? *Urologe* 51:1674–1682
- Weltärztebund (WMA) (2008) Deklaration von Helsinki. Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen
- Windeler J (2008) Methodische Grundlagen einer evidenzbasierten Medizin. *Gesundheitswesen* 70(7):418–430
- World Health Organization (2000) Manual for the Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge University Press
- World Health Organization (2012) WHO Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates, 5th ed. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York
- Zhou X, Liu F, Zhai S (2007) Effect of L-Carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 16(1):383–390

## 6.4 Danksagung

Bedanken möchte ich mich zu allererst bei all den Herren dieser Welt, die an den unterschiedlichen Studien teilgenommen haben, die in dieser Übersichtsarbeit analysiert wurden. Danke Jungs!

Des Weiteren gilt ganz besonderer Dank meinem Professor Dr. Sommer. Zum einen für die Bereitstellung des interessanten Themas, aber auch für die Unterstützung und die Freiheit, die er mir bei der Gestaltung der Arbeit gelassen hat. Eine kurze positive Erwähnung gilt an dieser Stelle auch der Teeküche.

Bedanken möchte ich mich am Ende auch von ganzem Herzen bei meiner Familie für die Geduld, die guten Tipps und die unterstützenden Worte und ebenso bei meinen lieben Freunden sowie dem Balkon in Berlin.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....