

Tagungsberichte

Hormonell wirkende Chemikalien und Entwicklung der Spermienqualität beim Menschen

Berlin, 24. November 2000

Mehrere Studien und Metaanalysen¹ postulieren eine Abnahme der Spermienqualität in den westlichen Industrieländern seit den 1940er Jahren bis heute [1,2,3,4]. Die mittlere Spermien-dichte vermindert sich danach um etwa 2% pro Jahr und nähert sich nach diesen Beobachtungen einem Bereich, der von der WHO als kritisch für die Fertilität eingestuft wird (20 Mio/ml). Als eine Ursache für diese Entwicklung wird – bei hoher öffentlicher Aufmerksamkeit – die Belastung unserer Umwelt mit Xenobiotika diskutiert. Im Vordergrund stehen dabei besonders Stoffe, die eine Wirkung auf das Hormonsystem ausüben.

Nachdem auch aus Deutschland mittlerweile vier Studien vorliegen, in denen retrospektiv Daten von Patienten aus andrologischen Sprechstunden ausgewertet wurden [5,6,7], führte das Umweltbundesamt (UBA) am 24. November 2000 ein Fachgespräch zum Thema 'Hormonell wirkende Chemikalien und Entwicklung der Spermienqualität beim Menschen' durch. Dazu wurden Vertreter des Bundesumweltministeriums (BMU), des Beratergremiums für Altstoffe (BUA-GDCh), des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), des Robert-Koch-Instituts (RKI), aus Universitäten (Berlin, Hamburg, Halle/Wittenberg, Kiel, Magdeburg) sowie die Koordinatoren eines laufenden EU-Projektes zur Beschreibung der Spermienqualität aus Finnland und Dänemark eingeladen. Ziel des Arbeitsgesprächs war es, die Situation in Deutschland zu erfassen und Empfehlungen für zukünftig notwendige Aktivitäten zu erhalten.

In einer Einführung erläuterte Hasso Seibert (Universität Kiel), mit welchen Parametern Spermaqualität charakterisiert wird, mit welchen etablierten Methoden sie bestimmt werden sowie die gültigen, von der WHO definierten 'Normalwerte'. Er betonte, dass die Bestimmung der Spermien-dichte (und -zahl) durch mikroskopische Auszählung in standardisierten Zählkammern zu den relativ einfachen labormedizinischen Methoden gehört und seit den 40er Jahren bis heute praktisch unverändert durchgeführt wird. Dies bedeutet u.a., dass die Vermutung, 'abnehmende Spermien-dichten' seien auf die Einführung automatisierter Messmethoden in der jüngeren Vergangenheit zurückzuführen, nicht nachvollziehbar ist. Im Rahmen eines kurzen histori-

schen Überblicks über Publikationen zur Veränderung der Spermien-dichte, insbesondere über die Metaanalysen von Carlsson et al. [1] sowie Swan et al. [3,4] kam Seibert zu dem Schluss, dass die Informationen, die über zeitliche Trends in großen geographischen Regionen aus historischen Daten gewonnen werden können, mit biostatistischen Methoden erschöpfend analysiert worden sind. Danach muss davon ausgegangen werden, dass sich die Spermienqualität in Nordamerika und Europa im Laufe der letzten Jahrzehnte tatsächlich vermindert haben. Auffällig sind deutliche geographische Unterschiede. Seinem Verständnis nach bleibt aber die Behauptung einer 'linearen' Abnahme insbesondere in den letzten 20 Jahren problematisch. Über die Häufigkeit 'ungewollter Kinderlosigkeit' wisse man insgesamt zu wenig, erst recht nicht über die zeitlichen Veränderungen dieses Parameters. In Bezug auf den Zusammenhang zwischen männlicher Fertilität und Spermienqualität wies er auf die Bedeutung von Veränderungen der Häufigkeitsverteilung zur Spermien-dichte innerhalb von Populationen hin. Tatsächlich gibt es in mehreren Untersuchungen² deutliche Hinweise auf eine Zunahme des Anteils oligozoospermer Männer. Seibert empfahl, dass sich Deutschland an epidemiologischen Studien beteiligen sollte, wie sie in anderen europäischen Staaten sowie in den USA bereits begonnen worden sind. Ziel dieser Untersuchungen ist es, geographische Unterschiede und zeitliche Veränderungen der Spermiencharakteristika von Männern zu erfassen.

Wulf Thierfelder (RKI) stellte Ergebnisse aus Untersuchungen an Patienten aus andrologischen Sprechstunden in Berlin und Leipzig vor. Ausgeschlossen wurden hier Personen mit anamnestischen und klinischen Befunden, die eine ungewollte Kinderlosigkeit erklären könnten. Die Methoden der Berliner und Leipziger Arbeitsgruppe wurden durch interne Ringversuche und gemeinsame Schulung des Medizinisch Technischen Personals abgeglichen. Von 1985 bis 1996 nahm die Spermien-dichte in dem Berliner Kollektiv um 34% und in dem Leipziger Kollektiv um 24% ab.

Dirk Glöckner (Universität Magdeburg) trug Ergebnisse einer Studie vor, in der über 5000 Spermio-gramme von nicht selektierten Männern einer andrologischen Sprechstunde aus Magdeburg untersucht wurden. Die Daten zeigen, dass der Geburts-jahrgang mit der Spermien-dichte negativ korreliert ist und, dass die Spermien-dichte von 1974 bis 1994 um durchschnittlich 2,1% pro Jahr abgenommen hat.

Wolfgang Schulze (Universität Hamburg) stellte die die Ergebnisse einer Hamburger Studie vor. Die Auswertung von Spermio-grammen von über 36.000 Patienten einer andrologischen Sprechstunde ergab eine negative Korrelation zwischen dem Geburtsjahrgang und der Spermien-dichte. Zwischen 1956 und

¹ Metaanalyse: (Sekundäranalyse, 'auf die Analyse folgende Analyse; Analyse der Analyse'): Metaanalysen führen die Interpretationen von Daten über die in Einzelarbeiten mögliche Schlussfolgerung hinaus, indem sie Befunde aus Einzelarbeiten zusammentragen, z.B. anhand eines auf methodischen Aspekten basierenden Kriterienkatalogs ein- bzw. ausschließen, bestimmte Daten aus den Originalstudien extrahieren und eine aufwendige statistische Bearbeitung der extrahierten Daten mit einer Reihe von Modellen vornehmen. In diesem Fall bestand das Ziel der Metaanalyse darin, möglicherweise verallgemeinbare Erkenntnisse über die zeitliche Entwicklung der Spermienqualität zu gewinnen, die sich auf größere Kollektive/Stichproben gründet.

² Oligozoospermie = geringe Spermien-dichte < 20 Mio/ml

1980 nahm die Spermiedichte von 64 auf 20 Mio/ml ab und ist seit 1980 annähernd konstant geblieben.

Die vorgestellten Studien umfassen Daten von sehr großen Kollektiven. Im Vergleich dazu lag beispielsweise der Umfang der Stichproben bei den von Swan et al. (2000) aufgeführten Publikationen zwischen 10 und 1890 Personen. Es wurde das Fazit gezogen, dass die Ergebnisse aus den in Deutschland erhobenen Studien mit dem für Europa postulierten Trend einer Abnahme der Spermiedichte von durchschnittlich > 2% pro Jahr übereinstimmen.

In ihrer Präsentation wiesen Nils Skakkebaek (Rigshospitalet Kopenhagen, DK) und Jorma Toppari (Universität Turku, FIN), Koordinatoren eines derzeit laufenden EU-Forschungsprojektes zur Entwicklung der Spermienqualität³, darauf hin, dass die Verminderung der Spermienqualität ein Symptom unter anderen sei, die als Entwicklungsstörungssyndrom der männlichen Reproduktionsorgane zusammengefasst werden müsse. Dieses Testicular Dysgenesis Syndrom (TDS) sei durch eine niedrige und wahrscheinlich abnehmende Spermienqualität, eine hohe und vermutlich ansteigende Häufigkeit von Hodenhochstand (Cryptorchismus) und offenen Harnröhren (Hypospadie), eine starke Nachfrage nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen sowie eine Zunahme von Hodenkrebs gekennzeichnet. Experimentelle und epidemiologische Studien weisen nach Meinung von Skakkebaek und Toppari darauf hin, dass TDS eine Folge von Störungen während der fötalen und kindlichen Entwicklung darstellt, zunehmend verbreitet ist und durch adverse Umwelteinflüsse verursacht wird. Studien zur Reproduktionsfähigkeit und über den Gesundheitszustand der männlichen Reproduktionsorgane sind daher so breit anzulegen, dass Symptome des TDS und postulierte Einflussfaktoren weitestgehend berücksichtigt werden können. Die bisherigen Daten aus dem EU-Projekt weisen auf geographische Unterschiede bei der Spermiedichte zwischen den Zentren Turku (FIN), Paris (F), Kopenhagen (DK) und Edinburgh (UK) hin, die bisher nicht erklärt werden können.

Es bestand Konsens unter den Teilnehmern, dass die aus Deutschland vorgestellten Studien einen Trend indizieren, aber nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind. Belastbare epidemiologische Daten zur Allgemeinbevölkerung würden bisher fehlen. Man war sich darin einig, dass von weiteren retrospektiven Untersuchungen keine neuen Erkenntnisse zu erwarten sind, sondern dass prospektive Studien initiiert werden sollten, mit denen sich Deutschland auch dem oben genannten EU-Projekt anschließen könnte. Bei der Planung epidemiologischer Studien in Deutschland wäre eine Berücksichtigung der Daten aus dem Bundes-Gesundheitssurvey (Robert-Koch-Institut) hilfreich. Verstärkt wurde darauf hingewiesen, dass die in den neuen und alten Bundesländern, durch die jahrzehntelange Teilung Deutschlands bedingten, unterschiedlichen Lebensstile und Umweltbelastungen und ihre möglichen Einflüsse auf die männlichen Fortpflanzungsorgane erfasst und in zukünftigen Studien berücksichtigt werden sollten. Darüber hinaus sollten Planung und Ausführung zukünftiger Studien auf den Erfahrungen und Methoden des EU-Projektes aufbauen. Dabei seien auch technische Vorgaben zu beachten sowie die Schu-

lung des Laborpersonals durch einen Austausch mit anderen europäischen Zentren.

Neben der Datenerhebung zur Ermittlung der zeitlichen Trends sei eine breit angelegte Ursachenforschung unerlässlich. Den geographischen Unterschieden, die auf Lebensstil- oder Umweltfaktoren als Ursachen hindeuten, müsse nachgegangen werden. Es sollen Ursachenhypothesen, wie die Belastung mit Xenohormonen, auf ihre Plausibilität hin geprüft werden. Auch hormonelle Regulationsprozesse müssten beachtet werden. Die Archivierung von Proben mit Hilfe der Kryotechnik sei unter Berücksichtigung der damit verbundenen ethischen Fragen zu überprüfen.

Die Ergebnisse des Fachgesprächs lassen sich zu folgenden Empfehlungen zusammenfassen:

- Es wird angestrebt, epidemiologische Studien zur Spermienqualität an repräsentativen Bevölkerungskollektiven in Deutschland durchzuführen.
- Bei der Planung des Studiendesigns sowie bei der späteren Studiendurchführung soll auf das im Rahmen von nationalen Umwelt- und Gesundheitssurveys erworbene Know-how zurückgegriffen werden.
- Der nur in Deutschland mögliche Ost-West-Vergleich unterschiedlicher Lebensstile soll in eine multizentrische europäische Studie eingebunden werden. Eine Koordination, Kooperation und Anbindung an die bestehende europäische Zusammenarbeit ist hier sinnvoll. Gegebenenfalls sollen weitere Zentren aus dem östlichen Teil Europas einbezogen werden.
- Anhand der erhobenen Daten sollen Ursachenhypothesen geprüft werden. Diese Ursachenhypothesen sollen Chemikalienwirkungen ebenso wie Lebensstilfaktoren einschließen.

Literatur

- [1] Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, Skakkebaek N (1992): Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *Br Med J* 305, 609-613
- [2] Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J (1996) Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *Br Med J* 312, 467-470
- [3] Swan SH, Elkin EP, Fenster L (1997): Have sperm quality declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 105, 1228-1232
- [4] Swan SH, Elkin EP, Fenster L (2000): The question of declining sperm density revisited: An analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 108, 961-966
- [5] Glöckner D, Gaevart K, Kleinstein J (1998): Declining sperm quality in men of childless couples. *Andrologia* 30, 55
- [6] Licht M (1998): Retrospektive Untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der Abteilung für Andrologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermioграмme. Universität Hamburg, Dissertation FB Medizin, 188 S.
- [7] Tierfelder W, Seher Ch, Dortschy R, Engel S (1999): Abnahme der Spermaqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz* 42, 471-478

³ The reproductive function of normal men from different regions of Europe – A study of partners of pregnant women' – Kontakt: Prof. Dr. Nils Skakkebaek (nes@rh.dk), Department of Growth and Reproduction, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 Copenhagen, Denmark

A. Gies, M. Kolossa-Gehring, E. Roskamp, C. Throl
Umweltbundesamt, Postfach 33 00 22, 14193 Berlin
andreas.gies@uba.de, <http://www.umweltbundesamt.de>