

Tagungsberichte

Fachgespräch "Hormonell wirkende Chemikalien und Entwicklung der Spermienqualität beim Menschen"

Mehrere Studien und Metaanalysen postulieren eine Abnahme der Spermienqualität in den westlichen Industrieländern seit den 1940er Jahren bis heute (Carlsen et al. 1992, Irvine et al. 1996, Swan et al. 1997, 2000). Die mittlere Spermiedichte vermindert sich danach in einer Größenordnung von 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). Diskutiert wird – bei hoher öffentlicher Aufmerksamkeit – als eine Ursache für diese Entwicklung die Belastung unserer Umwelt mit Xenobiotika, dabei insbesondere solchen, die eine Wirkung auf das Hormonsystem ausüben.

Da auch aus Deutschland mittlerweile vier aktuelle Studien vorliegen, in denen retrospektiv Daten von Patienten aus andrologischen Sprechstunden ausgewertet wurden (Glöckner et al. 1998, Licht 1998, Tierfelder et al. 1999), 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 Arbeitsgespräches war es, die Situation in Deutschland zu erfassen und Empfehlungen für zukünftig notwendige Aktivitäten zu erhalten.

In einer Einführung erläuterte Hasso Seibert (Universität Kiel), welche Parameter zur Charakterisierung von Spermaqualität mit Hilfe etablierter Bestimmungsmethoden verwendet werden sowie die zurzeit gültigen, von der WHO definierten "Normalwerte". Er betonte, dass die Bestimmung der Spermiedichte (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 Spermiedichten" seien auf die Einführung automatisierter Messmethoden in der jüngeren Vergangenheit zurückzuführen, nicht nachvollziehbar ist. Im Rahmen eines kurzen historischen Überblicks über Publikationen zur Veränderung der Spermiedichte, insbesondere über die Metaanalysen von Carlsen et al. (1992) sowie Swan et al. (1997, 2000) 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 Spermiedichten bzw. -zahlen in Nordamerika und Europa im Laufe der letzten Jahrzehnte tatsächlich vermindert haben. Auffällig sind dabei allerdings deutliche geographische Unterschiede. Seinem Verständnis nach bleibt aber die Behauptung einer "linearen" Abnahme insbesondere in den letzten 20 Jahren problematisch. Die Datenlage zur Häufigkeit des Auftretens "ungewollter Kinderlosigkeit" ist insgesamt mangelhaft, insbesondere existieren kaum belastbare Daten zu zeitlichen Veränderungen dieses Parameters. Bei der Diskussion eines Zusammenhangs zwischen männlicher Fertilität und Spermienzahlen wies er auf die Bedeutung von Veränderungen der Häufigkeitsverteilung innerhalb von Populationen hin. Tatsächlich gibt es in mehreren Untersuchungen 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 den USA bereits begonnen worden sind, deren Ziel es ist, sorgfältig geplant geographische Unterschiede und zeitliche Veränderungen der Spermacharakteristika 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 gemeinsamer Schulung der Medizinisch Technischen Assistenten abgeglichen. Von 1985 bis 1996 nahm die Spermiedichte 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 Spermioogramme von nicht selektierten Männern einer andrologischen Sprechstunde aus Magdeburg untersucht wurden. Die Daten zeigen, dass der Geburtsjahrgang mit der Spermiedichte negativ korreliert ist und die Spermiedichte von 1974 bis 1994 um durchschnittlich 2,1% pro Jahr abgenommen hat.

Wolfgang Schulze (Universität Hamburg) stellte Ergebnisse eines Hamburger Kollektivs vor, welches ebenfalls aus einer andrologischen Sprechstunde stammte und Spermioogramme von über 36 000 Patienten umfasste. Auch hier ergab die Auswertung eine negative Korrelation zwischen dem Geburtsjahrgang und der Spermiedichte. Zwischen 1956 und 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 Um-

fang 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) als Koordinatoren eines derzeit laufenden EU-Forschungsprojektes zur Entwicklung der Spermienqualität darauf hin, dass die Verminderung der Spermienqualität ein Symptom unter anderen sei, die als Entwicklungsstörungssyndrom der männlichen Reproduktionsorgane zusammengefasst werden müssen. 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 daraufhin, dass TDS eine Folge von Störungen während der fötalen und kindlichen Entwicklung darstellt, zunehmend verbreitet ist und durch adverse Umwelteinflüsse verursacht wird. Studien über den Gesundheitszustand der männlichen Reproduktion sind daher so breit anzulegen, dass Symptome und postulierte Einflussfaktoren des TDS 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 zwar nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind, dass sie aber einen Trend indizieren. Belastbare epidemiologische Daten zur Allgemeinbevölkerung fehlen bisher. 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 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 durch die jahrzehntelange Teilung Deutschlands nach dem 2. Weltkrieg unterschiedliche Lebensstile und Umweltbelastungen und ihr möglicher Einfluss auf die männlichen Fortpflanzungsorgane erfasst werden könnten und diese einmalige Chance bei der Planung zukünftiger Studie genutzt werden sollte. Darüber hinaus sollten Planung und Ausführung zukünftiger Studien auf den Erfahrungen und Methoden des EU-Projektes aufbauen. Dies sollte sowohl die Beachtung von technischen Vorgaben als auch eine Schulung des Laborpersonals durch einen Austausch in andere europäische Zentren einschließen.

Neben der Erhebung von Daten ist eine breit angelegte Ursachenforschung relevant. Den geographischen Unterschieden, die auch auf unbekannte Lebensstil- oder Umweltfak-

toren hindeuten könnten, muss nachgegangen werden. Es sollen Hypothesen für Ursachen, wie die Belastung mit Xenon- und Phytohormonen, auf ihre Plausibilität hin geprüft werden. Auch hormonelle Regulationsprozessen müssen beachtet werden. Die Archivierung von Proben mit Hilfe der Kryotechnik, unter Berücksichtigung der damit verbundenen ethischen Fragen, ist 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 Umwelt- und Gesundheitssurvey erworbene Know-how zurückgegriffen werden.
- Da Deutschland die einmalige Chance bietet, Ost-West-Vergleiche der unterschiedlichen Lebensstile abzubilden, soll diese besondere Gegebenheit in Deutschland 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

- 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
- Glöckner D, Gaevert K, Kleinstein J (1998): Declining sperm quality in men of childless couples. *Andrologia* 30, 55
- 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
- Licht M (1998): Retrospektive Untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der Abteilung für Andrologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermogramme. Universität Hamburg, Dissertation FB Medizin
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L (1997): Have sperm quality declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 105, 1228-1232
- 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
- Tierfelder W, Seher Ch, Dortschy R, Engel S (1999): Abnahme der Spermaqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 42, 471-478

A. Gies, M. Kolossa-Gehring,
E. Roskamp, C. Throl
Umweltbundesamt
Berlin