

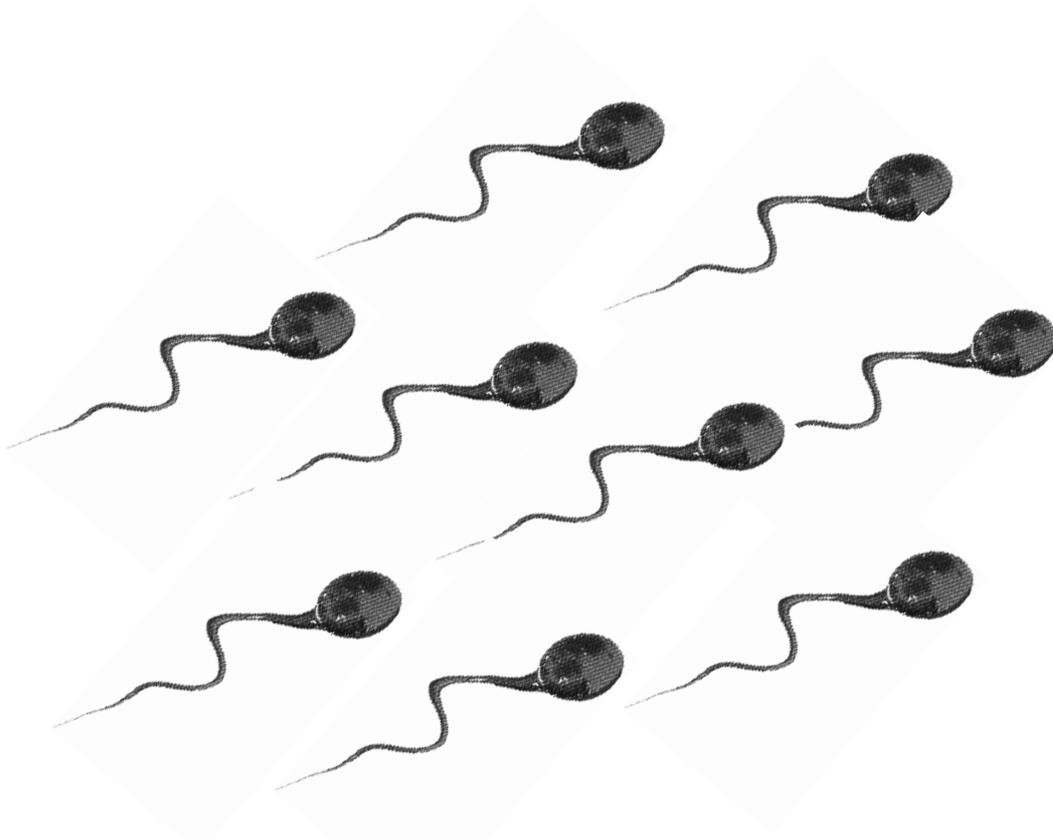
Chemikalienpolitik



WWF

Umweltstiftung
WWF-Deutschland

1999



Rückgang der Spermienqualität in Deutschland und Europa

Ein Bericht des Institutes für angewandte Toxikologie und Umwelthygiene
an der Universität Oldenburg

Inhalt

1. Zusammenfassung	3
2. Einleitung	5
3. Ursachen für die Abnahme der Spermienqualität	6
4. Wie können hormonähnliche Chemikalien die Spermienqualität beeinträchtigen?	7
5. Sind östrogenähnliche Substanzen verantwortlich für die beobachteten Trends?	8
6. Bedeutung von Pestiziden für den männlichen Genitaltrakt	9
7. Entwicklung der Spermienqualität in Europa und in Deutschland	10
8. Diskussion	13
Anhang:	
Ausführliche Darstellung der Untersuchungen aus Deutschland	16
Literaturverzeichnis	20

Für weitere Informationen:

Umweltstiftung WWF-Deutschland
Fachbereich Meere & Küsten
Am Güthpol 11
D-28757 Bremen
Telefon: 0421/65846-10
Telefax: 0421/65846-26

Impressum

Autorin: Dr. Heike Jacobi, Institut für angewandte Toxikologie und Umwelthygiene
GmbH an der Universität Oldenburg (INTOX)
Redaktion: Dipl.-Ing. Ulf Jacob
Layout und Satz: MEINERS DRUCK OHG, BREMEN
Herausgeber: Umweltstiftung WWF-Deutschland, November 1999

Rückgang der Spermienqualität in Deutschland und Europa

1. Zusammenfassung

In den letzten Jahren häufen sich wissenschaftliche Publikationen, die einen Rückgang der Spermienqualität bei Männern aus Europa belegen. Die Daten stammen überwiegend von Patienten, die die andrologische Praxis aufgrund eines unerfüllten Kinderwunsches aufsuchten und von Samenspendern. Eine Verschlechterung der Spermienqualität zeigt sich in Form einer Abnahme der Spermiedichte oder anderer Parameter wie Spermienmorphologie oder Beweglichkeit mit zunehmenden Untersuchungs- oder Geburtsjahr. Retrospektive Studien aus Deutschland, in denen Spermioogramme aus andrologischen Zentren über Jahrzehnte zurückgreifend ausgewertet wurden, bestätigen in ihrer Gesamtheit eine Abnahme bestimmter Merkmale der Spermienqualität. Die Frage, ob es sich dabei um einen kontinuierlichen Abwärtstrend handelt, bleibt offen.

Der beobachtete Rückgang der Spermienqualität ist jedoch vor dem Hintergrund der Zunahme bestimmter Erkrankungen und Mißbildungen des männlichen Genitaltraktes als ein ernstzunehmender Trend zu erachten. Das Auftreten von Hodenhochstand (Kryptorchismus), Fehlbildungen des Urogenitaltraktes (Hypospadie) und Hodenkrebs hat sich in Europa in den letzten 30-50 Jahren mehr als verdoppelt. Hier ist von verschiedenen Autoren auf die Möglichkeit einer gemeinsamen Aethiologie hingewiesen worden.

Von vielen Wissenschaftlern wird die Hypothese vertreten, dass die Häufung der genannten Krankheiten und die verminderte Spermienqualität durch einen Eingriff in hormonelle Regulationsvorgänge während der Fötal- oder Kindesentwicklung bedingt sind. Aus Beobachtungen im Tierreich und aus Tierexperimenten ist bekannt, dass viele Chemikalien, die unsere Umwelt und Nahrung kontaminieren, die männliche Reproduktionsfähigkeit beeinträchtigen können. Solche reproduktionsschädigende Wirkungen können auf der Eigenschaft von Chemikalien beruhen, die Wirkung endogener Hormone nachzuahmen oder ihr entgegenzuwirken. Insbesondere werden Chemikalien mit östrogenen oder antiandrogenen Wirkung, wie sie unter Pestiziden und Industriechemikalien zu finden sind, mit den beobachteten Veränderungen in Zusammenhang gebracht. Diese Hypothese wird durch Studien unterstützt, die einen Rückgang der Spermienqualität und Fruchtbarkeit bei Männern beschreiben, die gegenüber bestimmten in die hormonelle Regulation eingreifenden Pestiziden und Umweltchemikalien exponiert waren. Außerdem wurde eine Verringerung der Spermienzahlen und erhöhte Inzidenzen an Kryptorchismus, Hypospadie und Hodenkrebs bei den Söhnen von Frauen beobachtet, die während ihrer Schwangerschaft mit dem synthetischen Östrogen Diethylstilöströl behandelt wurden. Obwohl eine Fülle von Daten die Hypothese als plausibel erscheinen lassen, bedarf es zur Abklärung noch weiterführender Untersuchungen.

Summary

Decline of sperm quality among European men

A substantial body of evidence has been accumulated in recent years suggesting that human sperm quality may be reduced. Evidence is usually derived from studies of fertile semen donors and of men attending medical examinations because of infertility. Many of these studies have shown an inverse relation between parameters of sperm quality like sperm count, motility and morphology and the year of the investigation and/or year of birth. Also recent retrospective studies from Germany have demonstrated the trend of a decline in sperm quality for the last years.

The decline in sperm quality is associated with increases of other changes in the male reproductive health including increases in congenital malformations and testicular cancer in men. Disorders of the male reproductive tract like maldescent testes (cryptorchidism), urethral abnormalities (hypospadias) and testicular cancer have more than doubled during the last 30-50 years and are supposed to a similar etiology as the changes in parameters of semen quality.

It has been hypothesized that the development of the male reproductive tract and sperm quality may be adversely affected by hormonal disruption in prenatal life or childhood. It is known from studies in animals that there are many chemicals in our environment and food with a potential to impair male reproduction. The reproductive effects of these chemicals are believed to be due to their ability to mimic or antagonize the effects of endogenous hormones or to disrupt the synthesis and metabolism of endogenous hormones and hormone receptors. Particularly chemicals with estrogenic or antiandrogenic properties as they were found among several pesticides and industrial chemicals are suggested to be involved in the observed changes in male reproductive function. This is supported by some studies reporting changes in sperm quality and fertility among men exposed to pesticides and other environmental contaminants. Additionally decreased sperm quality and increases in the incidence of cryptorchidism and hypospadias were observed in the sons of women treated with the synthetic oestrogen diethylstilbestrol (DES) during pregnancy. Although there is a large quantity of data indicating that this is a plausible hypothesis evidence of causality remains to be provided.

2. Einleitung

Seit Jahren gibt es auf wissenschaftlicher Ebene kontroverse Diskussionen über den Rückgang der Spermienqualität bei Männern innerhalb der letzten Jahrzehnte. Veröffentlichungen wie die der Arbeit von Carlsen et al. (1992), die nach einer Analyse der Daten aus 61 Publikationen seit 1938 einen signifikanten globalen Rückgang der Spermiedichte von $113 \times 10^6/\text{ml}$ auf $66 \times 10^6/\text{ml}$ in 1991 ableiteten, gaben der Diskussion neuen Auftrieb. Unter Annahme eines linearen Rückgangs ergibt sich daraus eine Abnahme der Spermiedichte von $0,934 \times 10^6/\text{ml}$ Jahr. Würde sich dieser Trend fortsetzen, wäre die Spermiedichte im Jahr 2060 auf Null gesunken (Licht, 1998). Dieser Veröffentlichung folgten eine Reihe von Diskussionsbeiträgen, die die Arbeit u.a. aufgrund statistischer und methodischer Probleme kritisierten und nach Anwendung anderer statistischer Modelle zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (Brake und Krause, 1992, Olsen et al., 1995; Becker und Berhane, 1997). Eine Reanalyse der Carlsen-Daten von Swan et al. im Jahr 1997 kam zu dem Ergebnis, dass der Trend in der Veränderung der Spermienqualität in den letzten 5 Jahrzehnten regionale Unterschiede aufweist. Die stärkste Abnahme in der Spermiedichte ist demnach in Europa zu verzeichnen. In den USA ist der Rückgang deutlich geringer und in nicht-westlichen Ländern ist keine Abnahme bzw. eine Zunahme der Spermiedichte zu beobachten (Swan et al., 1997).

An der Kritik dieser Analysen (z.B. Becker und Berhane, 1997; Lerchl, 1995; Lerchl und Nieschlag, 1996; Bromvich et al., 1994) wird die Problematik deutlich, Datenmaterial in seiner Gesamtheit einer Auswertung zu unterziehen, das unter variierenden Bedingungen erhoben wurde, z.B. aus verschiedenen Regionen (regionale Unterschiede in der Spermienqualität), unterschiedlichen Laboratorien, unterschiedlichen Kollektiven und Untersuchungsjahren. So zeigten sich beispielsweise erhebliche regionale Unterschiede in der Spermiedichte in einer Studie aus den USA (Fisch et al., 1996). Zahlreiche Arbeiten aus Europa, die in geschlossenen Kollektiven eine Abnahme der Spermienqualität beobachteten, unterstützen jedoch den von Carlsen et al. (1992) und Swan et al. (1997) beschriebenen Trend und zeigen, dass insgesamt von einer abnehmenden Spermienqualität ausgegangen werden muss.

Ebenso wie die Hinweise auf eine Abnahme der Spermienqualität häuften sich zudem die wissenschaftlichen Publikationen aus Europa und den Vereinigten Staaten, die eine Zunahme von Hodenkrebs und Fehlbildungen des männlichen Genitaltraktes wie Kryptorchismus (Hodenhochstand) und Hypospadie (Harnröhrenspalte = angeborene Mißbildung der Harnröhre) feststellten. Die Auswertung von Krebsregistern in verschiedenen Ländern Nord- und Mitteleuropas, in Australien, Neuseeland und den USA ergab übereinstimmend steigende Inzidenzen an Hodenkrebs bei Männern unter 50 Jahren (Adami et al., 1994). Von vielen Wissenschaftlern wird postuliert, dass die Zunahme der genannten Erkrankungen und die Abnahme der Spermienqualität in einer Störung der fetalen oder postnatalen Entwicklung eine gemeinsame Ursache finden (z.B. Sonnenschein und Soto, 1998; Sharpe und Skakkebaek, 1993). Auch die in vielen europäischen und anderen industrialisierten Ländern beobachtete Verschiebung des Geschlechterverhältnisses bei den Geburten zugunsten der Mädchen wird mit den beobachteten Effekten auf den männlichen Reproduktionstrakt in Zusammenhang gebracht (Montague, 1998).

Die Spermiedichte und andere Spermienqualitätsmerkmale, insbesondere die Spermienbeweglichkeit stehen im engen Zusammenhang mit den potentiell fertilisierenden Eigenschaften der Spermien in vivo und geben somit wichtige Hinweise auf die Fruchtbarkeit des Mannes. Obwohl die Fruchtbarkeit des Mannes nach WHO-Kriterien bis zu einer Dichte von $20 \times 10^6/\text{ml}$ nicht beeinträchtigt ist (WHO, 1992), sind die in vielen Studien nachgewiesene Abnahme der Qualitätsmerkmale der Spermien in der Bevölkerung und die Zunahme an Erkrankungen und Fehlbildungen des männlichen Genitaltraktes ein Hinweis auf einen Fertilitätsrückgang der Männer.

3. Ursachen für die Abnahme der Spermienqualität

Die Ursachen für eine Abnahme der Spermienqualität und eine Zunahme an Erkrankungen und Fehlbildungen des männlichen Genitaltraktes können auf bestimmte Umweltfaktoren und auf soziale Faktoren zurückgeführt werden. Die sozial bedingten Ursachen können Alkohol- und Tabakkonsum, kürzere Abstinenzzeiten, Bekleidungsaspekte (z.B. Tragen enger Hosen) und Ernährungsfaktoren umfassen. Zu den Umweltfaktoren werden chemische und physikalische Einflüsse gerechnet. Chemikalien können verschiedenste Auswirkungen auf die männliche Reproduktionsfähigkeit haben: So können Beeinträchtigungen der Hoden oder anderer Organe auftreten, die eine Rolle für die testikuläre Funktion spielen, wie des Hypothalamus, der Hypophyse und der Nebenhoden, der Samenblasen und der Prostata. Die Spermatogenese, die Bildung der Spermien aus den Samenmutterzellen, kann in jeder Phase der Differenzierung geschädigt werden, woraus Veränderungen in der Anzahl, Struktur, Beweglichkeit oder Vitalität und den fertilisierenden Eigenschaften der Spermien resultieren (Giwercman und Bonde, 1998). Als Verursacher der beschriebenen Schadefekte kommen besonders solche Substanzen in Betracht, die in Prozesse der hormonalen Regulation, insbesondere der Regulation von Geschlechtshormonen, eingreifen (Harrison et al., 1997; Sohoni und Sumpster, 1998). Dies beruht auf den Eigenschaften dieser Chemikalien, die Wirkung körpereigener Hormone zu imitieren (Agonisten) oder ihr entgegenzuwirken (Antagonisten) oder in die Synthese bzw. den Metabolismus körpereigener Hormone und Hormonrezeptoren einzugreifen (Sonnenchein und Soto, 1998).

Für die Abnahme der Spermienqualität wird eine vorgeburtliche oder frühkindliche Exposition gegenüber Substanzen mit einer östrogenähnlichen Wirkung als potentielle Ursache diskutiert (Carlsen et al., 1995, Irvine, 1997, Bonde et al., 1998;

Sharpe und Skakkebaek, 1993; Sonnenchein und Soto, 1998). Dabei kann es sich sowohl um synthetische Substanzen als auch um natürliche Pflanzeninhaltsstoffe, sogenannte Phytoöstrogene, handeln.

Phytoöstrogene sind Pflanzeninhaltsstoffe mit unterschiedlicher Funktion, die dem natürlichen Östrogen des Menschen strukturell ähnlich sind. Über bestimmte Nahrungsmittel - wie z.B. sojahlaltige Produkte - können zum Teil beachtliche Mengen an Phytoöstrogenen aufgenommen werden. Dies kann insbesondere für Säuglinge und Kleinkinder relevant sein, die eine sojahlaltige Diät erhalten (BUA, 1999). Der bei australischen Schafen beobachtete starke Rückgang der Fertilität wurde auf die Aufnahme einer bestimmten Kleesorte mit den östrogen wirksamen Bestandteilen Formononetin und dessen Metabolit Equol zurückgeführt (Harborne, 1995).

Unter den synthetischen Chemikalien werden verschiedene östrogen wirksame Pestizide, polychlorierte Biphenyle und Industriechemikalien mit den sowohl beim Menschen als auch bei Tieren beobachteten Fertilitätsstörungen (Colborn et al., 1996) wie z.B. den gehäuft auftretenden Mißbildungen im Genitaltrakt männlicher Alligatoren (Guillette et al., 1994) oder den Veränderungen im Reproduktionstrakt von Fischen und Vögeln in Zusammenhang gebracht (Giesy et al., 1994; Sumpster und Josling, 1995). Während der Embryonal- und Fetalentwicklung können möglicherweise auch Chemikalien mit einer nur schwach östrogenen Wirkung die Entwicklung des männlichen Genitaltraktes schädigen, was sich in einer Störung der Hodenfunktion im Erwachsenenalter manifestieren kann (Giwercman und Bonde, 1998).

Aber auch andere Wirkungen von Chemikalien auf das Hormonsystem, wie z.B. eine Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion und androgenabhängiger Prozesse, dürfen als potentiell kritische Effekte nicht außer Acht gelassen werden (Foster, 1998). Viele Anomalien des männlichen Genitaltraktes sind mit einer sogenannten antiandrogenen

Wirkung, d.h. mit einer Blockierung der Rezeptoren für das männliche Hormon Testosteron verknüpft, die zu ähnlichen Veränderungen im männlichen Genitaltrakt führen kann wie eine Exposition gegenüber östrogenähnlichen Chemikalien. Antandrogene Chemikalien wie die Fungizide Vinclozolin (Metabolite) und Procymidon beeinträchtigen die sexuelle Differenzierung und die Hodensenkung und verursachen Schädigungen der Hoden und Nebenhoden (Gray, 1998; Gray et al., 1999). Inzwischen ist bekannt, dass viele Chemikalien, wie z.B. einige als Weichmacher eingesetzte Phthalate, nicht nur eine spezifische Wirkung auf das Hormonsystem ausüben, sondern mehrere Eigenschaften wie z.B. sowohl eine östrogene als auch eine antiandrogene Wirkung besitzen können (Sohoni und Sumpter, 1998).

4. Wie können hormonähnliche Chemikalien die Spermienqualität beeinträchtigen?

Die Entwicklung und Differenzierung der Geschlechtsorgane unterliegt einer empfindlichen Regulation, an der verschiedene Hormone beteiligt sind. Schon geringfügige Störungen der Regulationsprozesse können massive Folgen haben. Sharpe und Skakkebaek (1993) haben ausgeführt, wie östrogenähnliche Chemikalien den Rückgang der Spermienqualität bewirken könnten: Die Spermienproduktion im Erwachsenenalter wird durch die Effizienz der Spermatogenese und die Zahl sogenannter Sertolizellen bestimmt (Sharpe und Skakkebaek, 1993). Die Vermehrung der Sertolizellen findet bei den meisten Säugern wie auch dem Menschen während der Fötal- und der Kindesentwicklung statt. Beim Menschen nimmt die Sertolizahl zwischen der späten Fötal- und der vorpubertären Phase mit einem weiteren Anstieg während der Pubertät zu (Cortes et al., 1987). Somit kann eine verringerte Spermienqualität im Erwachsenenalter auf eine Störung der Ser-

tolizellvermehrung in den kritischen Phasen der Fötalentwicklung, sowie der vorpubertären und pubertären Phase zurückgeführt werden.

Für die Entstehung von Anomalien wie Kryptorchismus, Hypospadie und Hodenkrebs ist die Fötalentwicklung die empfindlichste Phase. In dieser Zeit können Schädigungen wie eine Exposition gegenüber reproduktionstoxischen Chemikalien entscheidende Prozesse der Entwicklung des männlichen Genitaltraktes, wie bestimmte Differenzierungsvorgänge, beeinträchtigen und beispielsweise die Hodensenkung blockieren.

Die Empfindlichkeit des männlichen Genitaltraktes gegenüber Schadeffekten durch östrogenähnliche Chemikalien beruht auf der Steuerung der Entwicklungsprozesse durch körpereigene Östrogene (Sharpe und Skakkebaek, 1993). Diese körpereigenen Östrogene werden von den Sertoli-Zellen produziert und haben eine Signalfunktion für die fötale Hypophyse, die Ausschüttung des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) zu drosseln. FSH regt die Zellteilung der Sertolizellen an und reguliert vermutlich die Ausschüttung eines weiteren Hormons, des MIS, das für eine Rückbildung der Anlagen des weiblichen Reproduktionstraktes verantwortlich ist und einen Einfluss auf die Hodensenkung besitzt. Eine erhöhte Exposition gegenüber östrogenähnlichen Substanzen kann somit zu einer Hemmung der FSH-Ausschüttung führen. In der Folge kommt es zu einer Verringerung der Sertolizellteilung. Die gleichzeitige Drosselung der MIS-Ausschüttung kann eine unvollständige Rückbildung der Anlagen des weiblichen Reproduktionstraktes bewirken (Sharpe und Skakkebaek, 1993). Das Hormon MIS spielt außerdem bei der Unterdrückung der Teilung von Keimzellen während der Fötalphase eine wichtige Rolle. Da sich anormale Keimzellen, die den Ursprung der meisten testikulären Krebsarten im Erwachsenenalter darstellen, in der Fetalphase entwickeln, kann eine veränderte Sekretion von MIS im Zusammenhang mit

der Entstehung von testikulären Krebsarten stehen (Sharpe und Skakkebaek, 1993). Östrogenähnliche Substanzen können außerdem während der Fetalphase durch eine Beeinflussung der Zahl der gebildeten Leydig-Zellen zu Störungen in der geschlechtlichen Differenzierung führen. Leydig-Zellen bilden Testosteron, das für die Maskulinisierung des männlichen Reproduktionstraktes, für die Ausbildung der äußeren Genitalien und die zweite Phase der Hodensenkung verantwortlich ist. Durch diese Wirkung können Fehlbildungen wie Hypospadie und eine beeinträchtigte Hodensenkung erklärt werden (Sharpe und Skakkebaek, 1993).

5. Sind östrogenähnliche Substanzen verantwortlich für die beobachteten Trends?

Vor dem Hintergrund der geschilderten Mechanismen lässt sich durch die Wirkung östrogenähnlicher Substanzen der beobachtete Rückgang der Spermienqualität und das vermehrte Auftreten von Mißbildungen und Erkrankungen des männlichen Genitaltraktes in ihrer Komplexität gut erklären. Die Bedeutung östrogenähnlicher Substanzen für Reproduktionsstörungen wird jedoch ebenso wie der Rückgang der Spermienqualität in der Wissenschaft heftig diskutiert. So wird die Bedeutung synthetischer östrogenähnlicher Chemikalien vor dem Hintergrund der z.T. weitaus höheren Exposition gegenüber östrogen wirksamen Pflanzeninhaltsstoffen (Phytoöstrogenen) und der niedrigeren Wirkungsintensität im Vergleich zu körpereigenem Östradiol teilweise kritisch gesehen (Degen et al., 1999; Greim, 1998). Jedoch ist bei Betrachtung der möglichen Wirkungsintensitäten die biologische Verfügbarkeit zu berücksichtigen, die von den Bindungskapazitäten der Substanzen an die geschlechtshormonbindenden Serumproteine abhängt. Körperfremde Chemikalien binden weitaus geringer an die Proteine als das körpereigene Östradiol und besitzen somit vermutlich

eine höhere Bioverfügbarkeit (Nagel et al., 1999). Außerdem sind bei einer Exposition gegenüber komplexen Gemischen hormonell wirksamer Umweltchemikalien kumulative Wirkungen nicht auszuschließen (Sonnenschein und Soto, 1998).

Für viele der Chemikalien, die in den letzten 50 Jahren unsere Umwelt kontaminiert haben, wurde eine wenn zum Teil auch nur schwache östrogene Wirkung nachgewiesen, was im Einklang mit den beobachteten Effekten auf den männlichen Reproduktionstrakt von Mensch und Tieren steht. Hierzu zählen Detergentien wie Alkylphenole, in der Kunststoffherstellung eingesetzte Chemikalien wie einige Phthalester und Bisphenol A, polychlorierte Biphenyle und Pestizide (Sonnenschein und Soto, 1998). Viele dieser Chemikalien werden nur schlecht abgebaut, sind in der Nahrungskette vorhanden und akkumulieren in unserem Körper (Colborn und Clement, 1992). Auch die Aufnahme von Östradiolverunreinigtem Fleisch insbesondere durch Kinder in der präpubertären Phase kann eine bedeutende Quelle einer Hormonexposition darstellen (Andersson und Skakkebaek, 1999).

Hohe Dosen östrogenähnlicher Umweltchemikalien führten in Tierexperimenten zu Fehlbildungen des Reproduktionstraktes bei den Nachkommen einschließlich Veränderungen der Spermienqualität (Colborn und Clement, 1992). Im Fall des Dioxins, das über eine Bindung an den Östrogenrezeptor die Bindung natürlichen Östrogens verhindert, erhöhten jedoch schon geringste einmalige Gaben im Nanogrammbe- reich das Auftreten von Kryptorchismus bei den Nachkommen von Nagern und verursachten eine Reduktion des Hodengewichtes und der Spermienzahl bei den ausgewachsenen Nachkommen (Mably et al., 1992). Auch für die östrogen wirksamen Substanzen Methoxychlor und Bisphenol A wurden bei physiologisch relevanten Dosierungen (Bereich von Mikrogramm/kg Körpergewicht) während der Fötalentwicklung bei Nagern Effekte auf die Prostata

nachgewiesen. Bisphenol A führte außerdem zu einer Reduzierung der Spermienkonzentrationen (Welshons et al., 1999; vom Saal et al., 1998). Die Bedeutung synthetischer Östrogene für Fehlentwicklungen beim Menschen lassen sich an dem synthetischen Diethylstilböstrol (DES) aufzeigen. Die Behandlung mehrerer Millionen schwangerer Frauen zwischen 1945-1971 mit DES, um einen frühen Abort zu verhindern, führte zu einem vermehrten Auftreten von Kryptorchismus und Hypospadie, sowie zu einer Reduzierung des Spermienvolumens und der Spermienzahlen bei den Söhnen (Stillman, 1982). Gleichzeitig wird eine Exposition gegenüber DES mit dem Auftreten von Hodenkrebs im Zusammenhang gesehen (Arai et al., 1983). In Ratten wurde nach neonataler Exposition gegenüber DES eine dosisabhängige Reduktion des Hodengewichts, der Sertolizellen und der Gesamtkeimzahl in den Hoden, der Effizienz der Spermatogenese und eine Induktion von Apoptose (Zelltod) in den Keimzellen bei den ausgewachsenen Tieren nachgewiesen (Atanassova et al., 1999). Diese im Tierexperiment nachgewiesenen Östrogeneffekte stehen im Einklang mit den von Pajarinen et al. (1997) in einem Zeitraum von 10 Jahren beobachteten Veränderungen bei finnischen Männern in Form einer reduzierten Spermatogenese und verkleinerten Hoden.

Die in der wissenschaftlichen Literatur vorliegenden Daten lassen eine Beteiligung östrogenähnlicher Chemikalien an dem beobachteten Rückgang der Spermienqualität plausibel erscheinen. Wirkungen anderer Chemikalien insbesondere mit hormoneller Aktivität (z.B. Antiandrogene) müssen hier jedoch mitberücksichtigt werden. So können antiandrogene Chemikalien zu ähnlichen Veränderungen im männlichen Genitaltrakt führen wie östrogene Chemikalien. Mylchreest et al. (1998, 1999) demonstrierten nach pränataler Exposition von Ratten gegenüber dem *in vitro* östrogen wirksamen Dibutylphthalat ein analoges Spektrum an Schädigungen wie es auch

durch die antiandrogene Chemikalie Flutamid erzeugt wird. Auch das Fehlen von Beeinträchtigungen östrogenabhängiger Vorgänge wie des Östrogenzyklus und der Vaginalöffnung spricht dafür, dass im Fall des Dibutylphthalats die antiandrogene Wirkung bei der Erzeugung von Reproduktionsschäden im Vordergrund steht (Mylchreest et al., 1998, 1999).

Weitere mögliche Ursachen, wie Ernährungsgewohnheiten, Bekleidungs- oder Stressfaktoren etc., dürfen jedoch nicht außer Acht gelassen werden.

6. Bedeutung von Pestiziden für Effekte auf den männlichen Genitaltrakt

Unter den Pestiziden finden sich eine Reihe von Wirkstoffen, für die reproduktionstoxische Wirkungen, wie u.a. die Erzeugung von Mißbildungen bei den Nachkommen und Effekte auf die Spermatogenese und Fruchtbarkeit im Tierexperiment, beobachtet wurden. Auch beim Menschen wird eine erhöhte Rate kongenitaler Mißbildungen bei Kindern von pestizidexponierten Arbeitern beschrieben (z.B. Nurminen et al., 1995; Gordon und Shy, 1981; Kristensen et al., 1997).

Für die im Tierreich beobachteten Reproduktionsstörungen werden unter den Pestiziden insbesondere östrogenähnlich wirkende chlororganische Stoffe wie DDT, Kepone, Toxaphen und Dieldrin verantwortlich gemacht. Außerdem kommen Pestizide mit antiandrogener Wirkung als mögliche Ursache in Frage. Für die antiandrogen wirksamen Pestizide Procymidon, Linuron, Iprodion, Chlozolinate, Ketoconazole und die Metaboliten von Vinclozolin ist aus Tierexperimenten ein Einfluss auf die sexuelle Differenzierung bekannt (Gray 1998; Gray et al. 1999).

Inwieweit Pestizide mit einer östrogenähnlichen oder antiandrogenen Wirkung eine relevante Expositionsquelle für die Europäer darstellen, um den Rückgang der Spermienqualität zu bewirken, ist unge-

klärt. Jedoch spielen einige dieser Verbindungen aufgrund ihrer Ubiquität nach wie vor eine bedeutende Rolle. Dies belegt u.a. der Nachweis von dem mit DDT strukturell verwandten Methoxychlor in mehr als 80 % der untersuchten Staubproben aus Haushalten ausgewählte Regionen in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen (Walker et al., 1999).

Im Folgenden sind einige Studien dargestellt, die sich mit der Spermienqualität/Fruchtbarkeit in Abhängigkeit einer Pestizidexposition beschäftigten. Sie geben einen deutlichen Hinweis auf einen möglichen kausalen Zusammenhang.

- Die reduzierten Spermienzahlen bei Landarbeitern, die DDT angewendet haben und bei in der Kepone-Herstellung beschäftigten Arbeitern werden mit der östrogenen Wirkung dieser Pestizide begründet (Singer 1949; Guzelian, 1982).
- Unter 26.400 gegenüber 1,2-Dibrom-3-Chlorpropan (DBCP) exponierten Arbeitern wiesen 64% Azoospermie (völliges Fehlen der Spermien im Ejakulat) oder Oligozoospermie (Spermiendichte $< 20 \times 10^6/\text{ml}$) auf. Der Anteil unter den philippinischen exponier-

ten Männern betrug sogar um 90% (Slutsky et al., 1999).

- Parron et al. (1996) wiesen bei pestizidexponierten Arbeitern in Gewächshäusern in Spanien neben einer Zunahme neurologischer Defekte eine Zunahme von Fehlgeburten nach.
- Tielemans et al. (1999) stellten in einer Studie an 836 Paaren, die sich einer in vitro Befruchtung unterzogen haben, signifikant erniedrigte fertilisierende Eigenschaften der Spermien pestizidexponierter Männer fest.
- Auch eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses bei den Geburten unter pestizidexponierten Arbeitern in Holland und Minnesota kann auf einen Eingriff von hormonähnlichen Chemikalien in die Differenzierungsvorgänge gedeutet werden (Montague, 1998; James, 1999).
- In einer dänischen Studie mit 248 Landwirten wurde keine Veränderung der Spermienqualität innerhalb einer Sprühsaison und kein signifikanter Unterschied zwischen der exponierten und nicht exponierten Gruppe beobachtet (Larsen et al., 1999).

7. Entwicklung der Spermienqualität in Europa und in Deutschland

Im folgenden Abschnitt sind Studien aus Europa beschrieben, die die Entwicklung der Spermienqualität in Abhängigkeit des Untersuchungsjahres und/oder des Geburtsjahres anhand verschiedener Merkmale untersuchten.

Skandinavien

Bostofte et al. (1983) verglichen die SpermioGRAMMdaten von den Untersuchungsjahren 1952 und 1972 bei je ca. 1.000 dänischen Männern, die sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterzogen. Neben einer Abnahme der Spermienkonzentration von $73 \times 10^6/\text{ml}$ auf $54 \times 10^6/$

ml stellte er eine Abnahme der Beweglichkeit und eine Zunahme des Anteils der Spermien mit anormaler Morphologie fest. Der Vergleich der Untersuchungsjahre 1960-1961 und 1980-1981 an einem ähnlichen Kollektiv in Schweden an 185 Männern durch Osser et al. (1984) ergab eine Abnahme der Spermiendichte von $109 \times 10^6/\text{ml}$ auf $65 \times 10^6/\text{ml}$.

In einigen weiteren Studien wurde neben der Abnahme der Spermienqualität über einen definierten Zeitraum außerdem eine Qualitätsabnahme in Abhängigkeit des Geburtsjahres festgestellt. Diese Arbeiten kommen zu dem Ergebnis, dass ein heute 30-jähriger Mann eine wesentlich schlechtere Spermienqualität hat als ein gleichaltriger Mann vor 20 Jahren. So untersuchten Bon-

de et al. (1998) in einer von 1986-1995 laufenden Studie die Spermienqualität von 1.196 dänischen Männern aus 10 verschiedenen Populationen. Sie stellten fest, dass die Spermiedichte und die Gesamtspermienzahl mit Zunahme des Geburtsjahres von 1937-1974 signifikant abnahmen, während das Ejakulatvolumen konstant blieb. Die geburtsjahrabhängige Abnahme der Spermienqualität wird auch durch die Studie von Zheng et al., 1997 an 8.608 dänischen Männern, die sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterzogen, für die Geburtsjahre 1950 bis 1970 bestätigt.

Pajarinen et al. (1997) stellten in einer Studie an 528 finnischen Männern eine Zunahme von Störungen der Spermatogenese und morphologischen Veränderungen des Hodengewebes innerhalb des Untersuchungszeitraums von 1981-1991 fest. Der Anteil normaler Spermatogenese nahm innerhalb der 10 Jahre von 56,4% auf 26,9% ab, während gleichzeitig die Inzidenzen einer partiellen oder vollständigen Spermatogenesehemmung zunahm. Die Größe der Samenkanälchen nahm ab, das fibrotische Gewebe nahm zu und das Hodengewicht verringerte sich signifikant.

Demgegenüber stehen zwei Studien aus Skandinavien, die keine signifikante Abnahme der Spermiedichte nachgewiesen haben. Dies gilt für die Studie von Vierula et al. (1996) an mehr als 5.000 untersuchten finnischen Männern aus unfruchtbaren Partnerschaften und 238 gesunden, fruchtbaren Männern im Zeitraum von 1967-1994. Zwischen 1985 und 1995 wurde durch Berling und Wölner-Hanssen (1997) bei 718 schwedischen Männern, die sich einer Fruchtbarkeitsuntersuchung unterzogen, ebenfalls keine signifikante Abnahme verschiedener Spermienqualitätsmerkmale weder in Abhängigkeit des Geburtsjahres oder des Untersuchungsjahres festgestellt.

Schottland

Einen ähnlichen Trend wie in den dänischen Studien beobachtete Irvine (1996) bei Samenspendern in Schottland. Er ver-

glich 4 Geburtskohortgruppen (geb. vor 1959, 1960-1964, 1965-1969, 1970-1974). Ein späteres Geburtsjahr war assoziiert mit einer geringeren Spermiedichte, geringerer Gesamtspermienzahl und einer geringeren Anzahl beweglicher Spermien im Ejakulat. Der Median der Spermiedichte fiel von $98 \times 10^6/\text{ml}$ bei den Spendern, die vor 1959 geboren wurden auf $78 \times 10^6/\text{ml}$ bei denen, die nach 1970 geboren wurden.

Frankreich/Belgien

Auger et al. (1995) zeigten in ihrer Studie, dass die Spermiedichte und der prozentuale Anteil beweglicher und morphologisch normaler Spermien bei 1.351 untersuchten gesunden, fruchtbaren Männern (Samenspendern) in Paris in der Zeit von 1973-1992 signifikant abgenommen hat (Abnahme der Spermiedichte von $89 \times 10^6/\text{ml}$ in 1973 auf $60 \times 10^6/\text{ml}$ in 1992), während das Ejakulatvolumen konstant blieb. Analog zu den Arbeiten von Irving (1996) und Bonde et al. (1998) wurde eine Abnahme der Spermiedichte mit dem Geburtsjahr beobachtet. Eine Abnahme des prozentualen Anteils an Spermien mit normaler Morphologie und mit schneller progressiver Beweglichkeit wurde von van Waeleghem et al. (1996) ebenfalls an gesunden Samenspendern (416 Männer) in Belgien über einen Zeitraum von 19 Jahren bestätigt. Gleichzeitig trat insbesondere bis zum Jahr 1990 eine 4-fache Erhöhung der Fälle mit Spermieeigenschaften unterhalb der Normgrenze auf. Die Gesamtspermienzahl veränderte sich nicht. De Mouzon et al. (1996) wertete in Frankreich 19.848 Spermioogramme von 7.714 Männern aus, die eine in vitro Befruchtung planten. Er stellt ebenfalls eine Abnahme der Spermiedichte in Abhängigkeit des Geburtsjahres fest. Die Spermiedichte der nach 1965 geborenen Männer hat mit $77,1 \times 10^6/\text{ml}$ im Vergleich zu den vor 1939 geborenen Männern mit $92,5 \times 10^6/\text{ml}$ signifikant abgenommen.

Demgegenüber wies Bujan et al. (1996) bei Auswertung der Spermioogramme von frei-

willigen Samenspendern in Toulouse zwischen 1977-1992 keinen signifikanten Rückgang der Spermienqualität nach.

Deutschland

Aus der Bundesrepublik Deutschland liegen einige retrospektive Studien aus den letzten Jahren vor, die den Trend einer Abnahme der Spermienqualität in den letzten Jahren bzw. Jahrzehnten bestätigen (Glöckner et al., 1998; Thierfelder et al., 1999; Thierfelder, 1998; Licht, 1998). Die Studie, die das weltweit bisher umfassendste Datenmaterial auswertet, stammt aus dem Universitätskrankenhaus Eppendorf. Hier wurden die seit 1956 gesammelten Aufzeichnungen zu SpermioGRAMMdaten von 36.283 Männern ausgewertet (Licht, 1998). Dabei handelte es sich in der Regel um Männer, die aufgrund eines nicht erfüllten Kinderwunsches die andrologische Praxis konsultierten.

Es wurde ein ausgeprägter Abfall der Spermien-dichte von $64 \times 10^6/\text{ml}$ auf ca. $20 \times 10^6/\text{ml}$ und somit auf 31% des Ausgangswertes in den Untersuchungsjahren von 1956-1980 festgestellt. Es war kein linearer Abfall zu verzeichnen. Die stärkste Reduktion trat von 1976-1980 auf. Für die Zeit nach 1980 bleibt die Spermien-dichte auf einem relativ niedrigen Niveau konstant. Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich bei der Analyse der Gesamtspermienzahlen, der Anteile der SpermioGRAMM mit Dichten unter 10 und $20 \times 10^6/\text{ml}$. In der Studie zeichnet sich außerdem ab, dass Angehörige früherer Geburtsjahrgänge eine höhere Spermien-dichte aufweisen als späterer (Licht, 1998).

In einer weiteren deutschen Studie wurden SpermioGRAMMdaten der Jahre 1985-1996 aus zwei Kliniken in Leipzig und Berlin ausgewertet (Thierfelder et al., 1999; Thierfelder, 1998). Diese Studie beschränkte sich auf das Datenmaterial klinisch gesunder Patienten der Altersklasse 25-34-Jährige, die zur Erstuntersuchung in die Klinik kamen (Berlin 631 Männer; Leipzig 1.650 Männer). Für die Patienten beider Kliniken wur-

de eine Abnahme des Anteils morphologisch normaler Spermien festgestellt, wobei dieser Trend in Berlin wesentlich stärker auftrat als in Leipzig. In dem Leipziger Kollektiv war eine Abnahme der Gesamtspermienzahl (195×10^6 auf 138×10^6) und der Spermien-dichte ($79,7 \times 10^6/\text{ml}$ auf $52,6 \times 10^6/\text{ml}$) festzustellen. Auf die Parameter der Spermienbeweglichkeit waren keine Effekte bzw. nur sehr schwache Effekte zu verzeichnen. Das Ejakulatvolumen erhöhte sich leicht über den Untersuchungszeitraum. In der Leipziger Studie wurde außerdem für den Untersuchungszeitraum von 1975-1996 festgestellt, dass sich die Gesamtspermienzahl und die Spermien-dichte in Abhängigkeit des Geburtsjahres verändert. Dabei tritt insbesondere bei Betrachtung der Trennlinie beim Geburtsjahr 1960 ein signifikanter Unterschied auf. Die vor 1960 geborenen haben im Vergleich zu den nach 1960 geborenen eine 20% höhere Spermien-dichte und eine 16% höhere absolute Spermienzahl (Thierfelder et al., 1998).

In einer retrospektiven Studie aus Magdeburg (Glöckner et al., 1998) wurden die SpermioGRAMM von 5.149 nicht selektierten Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch der Jahre 1974-1994 ausgewertet. Es wurde eine signifikante Abnahme der Spermien-dichte von $48,11 \times 10^6/\text{ml}$ (1974-1976) auf $25,71 \times 10^6/\text{ml}$ (1992-1994) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden von Auger et al. (1995). Gleichzeitig wurde in dem Untersuchungszeitraum eine signifikante Abnahme der Spermien mit schneller progressiver Beweglichkeit von 38,36% auf 21,64% und der Patienten mit Normozoospermie (normale Werte nach WHO für alle Parameter in der Samenflüssigkeit) von 63,7% auf 42,2 % ermittelt. Die mittlere Spermien-dichte war bei Männern im Alter von 50-60 Jahren mit $41,07 \times 10^6/\text{ml}$ signifikant höher als bei Männern unter 20 Jahren mit $32,49 \times 10^6/\text{ml}$ (Glöckner et al., 1998).

Lediglich eine Untersuchung an 187 gesun-

den Männern aus Nordrheinwestfalen über den Zeitraum von 1977-1993 erbrachte keine veränderte Spermienqualität in Abhängigkeit des Untersuchungsjahres (Lemcke et al., 1997).

8. Diskussion

Die Mehrzahl der in den letzten Jahren veröffentlichten Studien aus Europa zeigen einen Rückgang der Spermienqualität in Europa. Dabei wurde in den meisten Untersuchungen der Rückgang der Spermiedichte (Anzahl der Spermien/ml) oder der Gesamtspermienzahl im Ejakulatvolumen erfasst. In einigen Studien wurden weitere Parameter wie Beweglichkeit der Spermien, morphologische Veränderungen der Spermien und der prozentuale Anteil morphologisch veränderter Spermien im Ejakulat mituntersucht. Die Abnahme der Spermienqualität ist in Abhängigkeit des Untersuchungsjahres und/oder in Abhängigkeit des Geburtsjahres erfasst worden. Die Daten stammen hauptsächlich von gesunden Samenspendern oder von Patienten, die sich aufgrund ungewollter Kinderlosigkeit einer medizinischen Untersuchung unterzogen haben. Bisher ist aufgrund fehlender Untersuchungen nicht geklärt, inwieweit sich diese Ergebnisse auf die Normalbevölkerung übertragen lassen. Dies gilt insbesondere für die Daten, die von Männern stammen, die sich aufgrund möglicher Fertilitätsprobleme einer medizinischen Untersuchung unterzogen haben.

Der beobachtete Rückgang in der Spermienqualität ist jedoch im Zusammenhang mit der in vielen europäischen Ländern nachgewiesenen Zunahme bestimmter Erkrankungen des männlichen Genitaltraktes zu sehen. Das Auftreten von Störungen der Entwicklung des männlichen Genitaltraktes hat sich in den letzten 30-50 Jahren mehr als verdoppelt. Zahlreiche Untersuchungen aus den USA und Europa zeigen, dass sich das Auftreten von Hodenkrebs in den letzten Jahren verdoppelt bis vervierfacht hat (Adami et al., 1994; Boyle et al., 1987; Ost-

erlind, 1986; Brown et al., 1986; Hakulinen et al., 1986). In Westschottland hat sich die Anzahl der registrierten testikulären Keimzelltumore zwischen 1960 bis 1990 mehr als verdoppelt (Hatton et al., 1995), in Norwegen erhöhten sich die Hodenkrebsfälle von 2,7 pro 100.000 Einwohner in 1955 auf 8,5 in 1992 (Hoff Wanderas et al., 1995) und das Dänische Krebsregister hat eine 4-fache Erhöhung in der Frequenz von testikulären Keimzelltumoren in den Jahren von 1940 bis 1980 erfasst. In Großbritannien nahm das Auftreten von Kryptorchismus im Laufe der letzten Jahrzehnte um 65-77% zu (Ansell et al., 1992; Kallen et al., 1986).

Erkrankungen wie Hodenkrebs, Kryptorchismus und Hypospadien haben vermutlich den gleichen Ursprung wie eine Verminderung von Spermienqualitätsmerkmalen und sind somit in direktem Zusammenhang zu sehen. Dies zeigt sich auch darin, dass Hodenkrebs häufig mit anderen Anomalien des Hodens assoziiert ist, einschließlich Hodenhochstand und schlechter Spermienqualität (Carlsen et al., 1995).

Eine abnehmende Spermienqualität und eine Zunahme der Erkrankungen des männlichen Genitaltraktes kann auf verschiedenste Ursachen zurückgeführt werden. Dabei sind sowohl Umwelteinflüsse als auch soziale Faktoren zu berücksichtigen. Unter den Umwelteinflüssen wird eine erhöhte Exposition gegenüber hormonell wirksamen, insbesondere gegenüber östrogenähnlichen oder antiandrogenen Chemikalien während der Fetal- und Kindesentwicklung als mögliche Ursache postuliert (Sharpe und Skakkebaek, 1993; Toppari et al., 1996). Viele Umweltchemikalien wie polychlorierte Biphenyle, Bisphenol A, einige Alkylphenole und Phthalate sowie zahlreiche Pestizide haben eine östrogene oder antiandrogene Wirkung (Gray et al., 1999; Sonnenschein und Soto, 1998). Solche Chemikalien werden mit den in den letzten Jahrzehnten gehäuft beobachteten Reproduktionsstörungen in der Tierwelt in Zusammenhang gebracht (Colborn et al.,

1996). Aber auch eine erhöhte Exposition gegenüber natürlichen Östrogen wirksamen Pflanzeninhaltsstoffen (Phytoöströgene) kann von Bedeutung sein.

Betrachtet man die aus Europa vorliegenden Untersuchungen in ihrer Gesamtheit, so ist die von vielen Autoren beschriebene Verschlechterung der Spermienqualität als ein ernstzunehmender Trend zu bewerten. Die Zunahme von Erkrankungen und Mißbildungen des männlichen Genitaltraktes un-

termauert diese Bewertung.

Es gibt eine Fülle von wissenschaftlichen Arbeiten, die eine Beteiligung östrogen- oder antiandrogener Chemikalien an dem beobachteten Trend als eine plausible Hypothese erscheinen lässt. Zur Abklärung von möglichen Kausalzusammenhängen in Hinblick auf einen Rückgang der Spermienqualität beim Männern bedarf es jedoch noch umfassender wissenschaftlicher Studien.

Tabelle 1:

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien zur Spermienqualität von deutschen Männern

Studie	Untersuchungszeitraum	untersuchtes Kollektiv	Spermiendichte	Morphologieparameter	Beweglichkeitsparameter
Glöckner et al., 1998 Magdeburg retrospektiv	1974-1994	Patienten der andrologischen Klinik mit unerfülltem Kinderwunsch nicht selektiert N = 5.149	Abnahme um 47% von $48,1 \times 10^6/\text{ml}$ auf $25,7 \times 10^6/\text{ml}$	nicht erfasst	Abnahme der Spermien mit progressiver Beweglichkeit um 44% von 38,3% auf 21,6%.
Licht, 1998 Hamburg retrospektiv	1956-1995	Patienten der andrologischen Klinik mit unerfülltem Kinderwunsch nicht selektiert N = 36.283	Abnahme um 70% bis 1980, danach rel. konstant von $64 \times 10^6/\text{ml}$ auf $20 \times 10^6/\text{ml}$	nicht erfasst	nicht erfasst
Thierfelder, 1998 Berlin retrospektiv	1985-1996	Patienten der andrologischen Klinik selektiert nach „klinisch gesund“ N = 631	nur sehr schwache Abnahme	deutliche Abnahme morphologisch normaler Spermien	leichte Verschlechterung best. Parameter (PSM, PIM)
Thierfelder et al., 1999 Leipzig retrospektiv	1985-1996	Patienten der andrologischen Klinik selektiert nach „klinisch gesund“ N = 1.650	Abnahme um 34% von $79,7 \times 10^6/\text{ml}$ auf $52,6 \times 10^6/\text{ml}$	schwache Abnahme morphologisch normaler Spermien	unverändert bzw. leicht zunehmend
Lemcke et al., 1997*	1977-1993	gesunde Männer der Normalbevölkerung N = 187	konstant ca. $62,7 \times 10^6/\text{ml}$		unverändert

* Diese Studie wurde vollständigshalber mit einbezogen. Das Ziel der Studie war jedoch nicht die Erfassung des zeitlichen Trends der Spermienqualität. Mehr als 90 % der Ejakulate wurden in den letzten 6 Jahren des Untersuchungszeitraumes analysiert

Anhang

Ausführliche Darstellung der Untersuchungen aus Deutschland

1. Licht, 1998 (Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg)

Die Studie, die bisher das umfassendste Datenmaterial auswertete, stammt aus dem Zentralkrankenhaus Eppendorf. In einer retrospektiven Studie wurden die seit 1956 angesammelten Daten von Spermioogrammen von 36.283 Patienten ausgewertet, die die andrologische Praxis aufsuchten.

Untersuchungsrahmen

- Zeitraum 1956-1995 (bis 1967 relativ geringe Patientenzahl, danach um 2000/Jahr)
- N=36.283 (jeder Patient nur einfach berücksichtigt)
- Altersmedian 32 (15-86)
- unerfüllter Kinderwunschpatienten, nicht selektiert (geschlossenes Kollektiv)
- bei Mehrfach-Untersuchten wurde nur das jüngste Spermioogramm berücksichtigt
- Zeitreihenanalyse

Parameter

- Ejakulatvolumen
- Spermiedichte (Anzahl der Spermien/ml)
Gesamtspermienzahl
- Anteil Spermioogramme mit $< 10 \times 10^6/\text{ml}$ und $< 20 \times 10^6/\text{ml}$

Ergebnisse

Ejakulatvolumen

Das Ejakulatvolumen stieg von 2,5 ml in den Anfangsjahren auf 3,5 ml im Jahr 1978 an (gleitender Median), blieb relativ konstant bis 1989. Zwischen 1989 und 1993 war ein leichter Einbruch auf 3 ml zu verzeichnen. Bis 1995 stieg das Volumen bis auf 3,3 ml an.

Spermiedichte

Der Median der Spermiedichte fiel im Laufe der letzten 40 Jahre ab. Dabei handelt es sich nicht um einen linearen Prozess. In erster Annäherung kann gesagt werden, dass sich die Spermiedichte in den Jahren 1958-1980 ca. alle 10 Jahre halbierte. Nach 1980 ist jedoch keine signifikante Abnahme mehr festzustellen gewesen (Median ca. $20 \times 10^6/\text{ml}$). Insgesamt war ein Absinken der Spermiedichte seit 1958 auf ca. 30% des Ausgangswertes zu verzeichnen.

Gesamtspermienzahl

Der Median der Gesamtspermienzahl sank bis 1980 statistisch signifikant ab, jedoch im geringeren Maße als die Spermiedichte. Die Gesamtspermienzahl reduzierte sich innerhalb der Untersuchungsjahre 1958-1980 auf ca. 40% des Ausgangswertes. Auch dieser Parameter blieb nach 1980 relativ konstant.

Spermioogramme mit Dichten unter

$10 \times 10^6/\text{ml}$ und $20 \times 10^6/\text{ml}$;

Spermioogramme mit Gesamtspermienzahlen unter 20×10^6 und 40×10^6

Der prozentuale Anteil der Spermioogramme mit Dichten unter 10 und $20 \times 10^6/\text{ml}$ nahm bis 1976 langsam zu, zwischen 1976 und 1980 war ein starker Anstieg nachzuweisen (in 5 Jahren soviel wie in den 20 Jahren zuvor). Nach 1980 blieb der Anteil relativ konstant.

Effekte in Abhängigkeit des Untersuchungsalters

Das Absinken der Dichtemediane war im Untersuchungszeitraum von 1968-1995 in allen Altersgruppen zu verzeichnen. Am auffälligsten war der Abfall in der Altersgruppe über 41 Jahre, hier zeigte sich ein linearer Abfall (4 Zeitetappen je 6 Jahre).

Zusammenfassung

Es wurde ein ausgeprägter Abfall der Spermiedichte von 1956-1980 festgestellt. Der über 3 Jahre gleitende Dichtemedian sank von $64 \times 10^6/\text{ml}$ auf ca. $20 \times 10^6/\text{ml}$ und somit auf ca. 30% des Ausgangswertes. Es war kein linearer Abfall zu verzeichnen. Die stärkste Reduktion trat von 1976-1980 auf.

In der Zeit nach 1980 bleibt die Spermien-
dichte auf einem relativ niedrigen Niveau
konstant. Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich
bei der Analyse der Gesamtspermienzahlen,
der Anteile der Spermioogramme mit Dichten
unter $10 \times 10^6/\text{ml}$ und $20 \times 10^6/\text{ml}$.

Nur bei der Bestimmung des Ejakulatvolu-
mens zeigt sich ein gegenläufiger Trend.

In der Studie zeichnet sich außerdem ab,
dass Angehörige früherer Geburtsjahrgänge
eine höhere Spermiedichte aufweisen als
später Geborene.

Mögliche Fehlerquellen

- Ausgangszahlen der Patienten in den frü-
hen Untersuchungsjahren sind gering
- sexuelle Karenzzeit kann Schwankungen
der Spermiedichte um Faktor 4 bewir-
ken
- nicht übertragbar auf Normalkollektiv
- Effekte beruhen möglicherweise auf zu-
nehmende Selektion, zunehmend Patien-
ten mit Voruntersuchung

2. Magdeburg (Glöckner et al., 1998)

In dieser retrospektiven Studie wurden die
Spermioogrammdaten von Patienten mit un-
erfülltem Kinderwunsch der Klinik für
Reproduktionsmedizin in Magdeburg aus-
gewertet.

Untersuchungsrahmen

- Zeitraum 1974-1994
- N= 5.149
- Alterdurchschnitt 28,6
- Keine Selektion, überwiegend Erstunter-
suchte

Parameter

- mittlere Spermiedichte
- Spermien mit schneller progressiver Be-
weglichkeit
- Anzahl der Patienten mit Normozoo-
spermie (Normalwerte nach WHO für
alle Parameter in der Samenflüssigkeit)
- unerfüllter Kinderwunschpatienten,
nicht selektiert, überwiegend Erstunter-
suchte
- Zeitreihenanalyse

Ergebnisse

Spermiedichte

Die Spermiedichte sank in dem Unter-
suchungszeitraum von 1974-1994 um
47% von $48 \times 10^6/\text{ml}$ (1974-1976) auf
 $25,71 \times 10^6/\text{ml}$ (1992-1994). Es ergab sich
eine signifikante Abnahme von 3,5% pro
Jahr (Abb. 1).

Spermien mit schneller progressiver Be- weglichkeit

Der Anteil an Spermien mit schneller pro-
gressiver Beweglichkeit nahm von 1974-
1994 signifikant um 44% von 38,36% auf
21,64% ab (1974/76-1994 – Abb. 2).

Anzahl der Patienten mit Normozoosper- mie:

Die Anzahl der Patienten mit Normozoo-
spermie nahm von 63,7% auf 42,2 % signi-
fikanter ab.

Abhängigkeit vom Alter

Die mittlere Spermiedichte war bei Män-
nern im Alter von 50-60 Jahren mit
 $41,07 \times 10^6/\text{ml}$ signifikant höher als bei
Männern unter 20 Jahren mit $32,49 \times 10^6/\text{ml}$.
Der Anteil der Männer mit einer Sper-
miendichte von mindestens 20 Mio./ml
(WHO-Norm) reduzierte sich von 75%
(1974) auf 55% (1992/94).

3. Thierfelder, 1998; Thierfelder et al., 1999 (Leipzig und Berlin Charite)

In dieser retrospektiven Studie wurde das
Datenmaterial zu Spermioogrammen aus
zwei andrologischen Zentren (Berlin/
Charite und Universitätsklinikum Leipzig)
ausgewertet und miteinander verglichen
(Tab. 2).

Untersuchungsrahmen

- 1985-1996
- N=631 (Berlin); N= 1.650 (Leipzig)
- Altersklasse 25-34
- Patienten der andrologischen Klinik, se-
lektiert nach „klinisch gesund“, Erst-
untersuchte
- Zeitreihenuntersuchung

Parameter

- Ejakulatvolumen

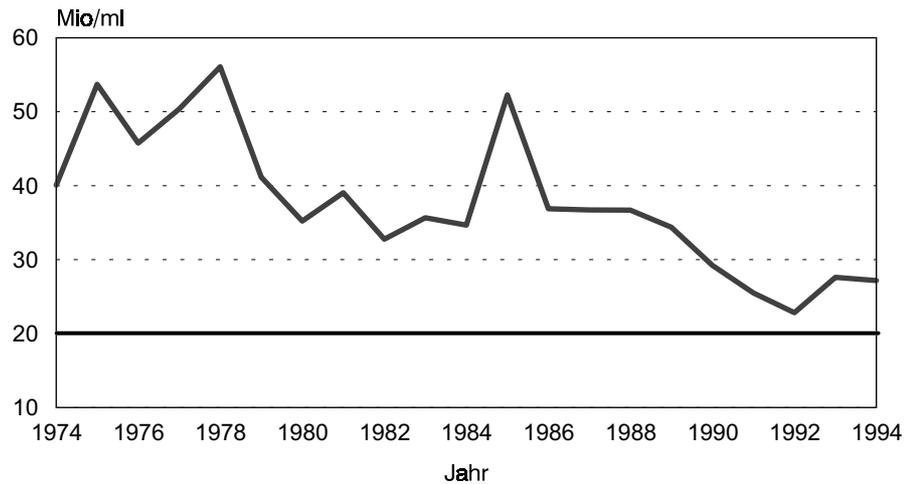


Abbildung 1: Veränderung der durchschnittlichen Spermiedichte (nach Glöckner 1998)

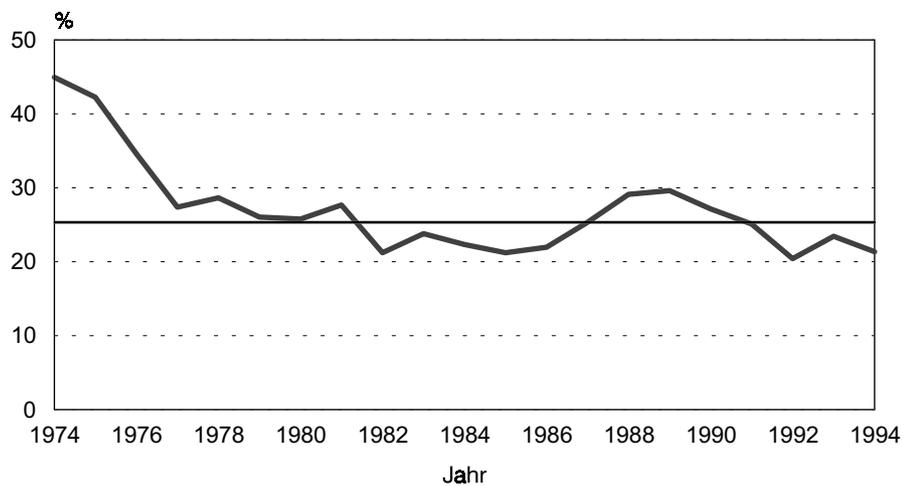


Abbildung 2: Abnahme der durchschnittlichen Spermienmotilität (WHO A) (nach Glöckner 1998)

- Gesamtspermienzahl
- Spermiedichte
- Gesamtmotilität
- propulsive Langzeitmotilität (PSM)
- propulsive Initialmotilität (PIM)
- Anteil morphologisch normaler Spermien Morphologiequotient (Anteil normaler Zellen/Grenzwertx100)

Ergebnisse

Ejakulatvolumen

Das Ejakulatvolumen nahm in beiden Untersuchungsorten leicht zu.

Spermiedichte

Die Spermiedichte nahm bei den Patienten aus Berlin nur sehr schwach ab. Die Leipzi-

ger Patienten zeigten in dem Untersuchungszeitraum von 1985-1996 einen Rückgang der Spermiedichte um 34% von $79,7 \times 10^6/\text{ml}$ auf $52,6 \times 10^6/\text{ml}$.

Gesamtspermienzahl

Die Gesamtspermienzahl änderte sich bei den Berliner Patienten nicht, während sie in Leipzig um 29,2 % von 195×10^6 auf 138×10^6 abnahm.

Gesamtmotilität, propulsive Langzeitmotilität (PSM), propulsive Initialmotilität (PIM)

Die Beweglichkeitsparameter verschlechterten sich bei den Leipziger Patienten in dem Untersuchungszeitraum nicht. Bei den Berliner Patienten zeigte sich eine schwache Abnahme der PSM und PIM.

Anteil morphologisch normaler Spermien

Bei den Berliner Patienten zeigte sich über den Untersuchungszeitraum eine deutliche Reduzierung des Anteils morphologisch normaler Spermien während der Anteil in Leipzig nur geringfügig sank.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der Auswertung der SpermioGRAMMdaten von Leipziger und Berliner Patienten in dem Untersuchungszeitraum von 1985-1996 unterschieden sich. Die Abnahme der Spermienqualität zeigt sich in Leipzig als eine ca. 30%ige Abnahme der Spermiedichte und Gesamtspermienzahl. Der Anteil morphologisch veränderter Spermien sinkt um ca. 5%. Die Beweglichkeitsparameter bleiben praktisch unverändert.

Unter den Berliner Patienten waren die Effekte auf die Morphologie der Spermien am deutlichsten. Es zeigte sich eine deutliche Abnahme des Anteils morphologisch normaler Spermien und des Morphologiequo-

tienten mit Zunahme des Untersuchungs-jahres. Die Gesamtspermienzahl und die Gesamtmotilität blieb unverändert und die Spermiedichte nahm nur leicht ab. Die Beweglichkeitsparameter „propulsive Langzeitmotilität“ und „propulsive Initialmotilität“ zeigten einen leichten Abwärtstrend.

In der Leipziger Studie wurde außerdem für den Untersuchungszeitraum von 1975-1996 festgestellt, dass sich die Gesamtspermienzahl und die Spermiedichte in Abhängigkeit des Geburtsjahres verändert. Dabei ist insbesondere bei Betrachtung der Trennlinie des Geburtsjahres 1960 ein signifikanter Unterschied vorhanden. Die vor 1960 geborenen haben im Vergleich zu den nach 1960 geborenen eine 20% höhere Spermiedichte und eine 16% höhere absolute Spermienzahl. In diesem Fall wurde das gesamte Kollektiv der klinisch Gesunden unabhängig vom Untersuchungsalter berücksichtigt. Eine Abhängigkeit der Befunde vom Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lässt sich nicht nachweisen.

Tabelle 2:

Überblick der Ergebnisse der Auswertung von SpermioGRAMMdaten aus Berlin und Leipzig

	Berlin Charite	Leipzig
Untersuchungszeitraum	1985-1996	1985-1996
Altersklasse	25-34	25-34
Anzahl der Patienten	631	1650
Ejakulationsvolumen	leicht zunehmend	sehr schwach zunehmend
Gesamtspermienzahl	unverändert	abnehmend von 195×10^6 auf 138×10^6 (=29,2%)
Spermiedichte (Mio/ml)	sehr schwach abnehmend	abnehmend von $79,7 \times 10^6$ /ml auf $52,6 \times 10^6$ /ml (=34%)
Gesamtmotilität (%)	unverändert	leicht zunehmend
Propulsive Langzeitmotilität (PSM)	sehr schwach abnehmend	unverändert
Propulsive Initialmotilität (PIM)	leicht abnehmend	unverändert
Anteil morphologisch normaler Spermien (%)	stark abnehmend von ca. 63% auf 31%**	leicht abnehmend von 64,6% auf 59,6%
Morphologiequotient (Anteil normaler Zellen/Grenzwert x100)	deutlich abnehmend	leicht abnehmend

** Der starke Abfall nach 1994 um ca. 10% wird auf eine zu dieser Zeit erfolgte methodische Umstellung zurückgeführt.

Literaturverzeichnis

- Adami H.O., Bergstrom R., Mohnher M., Zatonski W., Storm H., Ekblom A., Tretli S., Teppo L., Ziegler H., Rahu M. (1994) Testicular cancer in nine northern European countries. *Int. J. Cancer* 59(1), 33-38.
- Andersson A.M., Skakkebaek N.E. (1999) Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *Eur. J. Endocrinol.* 140(6), 477-485.
- Ansell P.E., Bennet V., Bull D. et al. (1992) Cryptorchidism. A prospective study of 7500 consecutive male births, 1984-8. *Arch. Disease Childhoods* 67, 892-899.
- Arai Y., Mori T., Suzuki Y., Bern H.A. (1983) Long-term effects of perinatal exposure to sex steroids and diethylstilbestrol on the reproductive system of male mammals. *Int. Rev. Cytol.* 84, 235-268.
- Atanassova N., McKinnell C., Walker M., Turner K.J., Fisher J.S., Morley M., Millar M.R., Groome N.P., Sharpe R.M. (1999) Permanent effects of neonatal estrogen exposure in rats on reproductive hormone levels, Sertoli cell number, and the efficiency of spermatogenesis in adulthood. *Endocrinology* 140(11), 5364-5373.
- Auger J., Kunstmann J.M., Czyglik F., Jouannet P. (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N. Engl. J. Med.* 332(5), 281-285.
- Becker S., Berhane K. (1997) A meta-analysis of 61 sperm count studies revisited. *Fertil. Steril* 67(6), 1103-1108.
- Berling S., Wölner-Hanssen P. (1997) No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum. Reprod.* 12(5), 1002-1005.
- Bonde J.P., Jensen T.K., Kold J.T., Larsen S.B., Abell A., Scheike T., Hjollund N.H., Kolstad H.A., Ernst E., Giwercman A., Skakkebaek N.E., Keiding N., Olsen J. (1998) Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. *Scand. J. Work. Environ. Health* 24(5), 407-413.
- Bostofte, E., Serup, J., Rebbe, H. (1983) Has the fertility of Danish men declined through the years in terms of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int. J. Fertil.* 28(2), 91-95.
- Boyle P., Kaye S.N., Robertson A.G. (1987) Changes in testicular cancer in Scotland. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 23, 827-830.
- Brake A., Krause W. (1992) Decreasing quality of semen. *Brit. Med. J.* 305, 1498.
- Bromwich P., Cohen J., Stewart I., Walker A. (1994) Decline in sperm counts: an artefact of changed reference range of "normal". *Brit. Med. J.* 309(6946), 19-22.
- Brown L.M., Pottern L.M., Hoover R.N., Devesa S.S., Aselton P., Flannery J.T. (1986) Testicular cancer in the United States: trends in incidence and mortality. *Int. J. Epidemiol.* 15, 164-170.
- BUA (1999) Beratergremium für Altstoffe. Biologische Bedeutung synthetischer und natürlicher endokrin wirkender Stoffe - Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. BUA-Stoffbericht 212. S. Hirzel Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999.
- Bujan L., Mansat A., Pontonnier F., Mieusset R. (1996) Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *Brit. Med. J.* 312(7029), 471-472.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Brit. Med. J.* 305, 609-613.
- Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. (1995) Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: is there a common cause? *Environ. Health Perspect.* 103(7), 137-139.

- Colborn T., Clement C. Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. Princeton Scientific Publishing, Princeton, NJ, 1992.
- Colborn T., Dumanoski D., Myers J.P. (1996) Die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit? Droemer Knaur, München, 1996.
- Cortes D., Muller J., Skakkebaek N.E. (1987) Proliferation of Sertoli cells during development of human testis assessed by stereological methods. *Int. J. of Androl.* 10, 589-596.
- Degen G.H., Foth H., Kahl R., Kappus H., Neumann H.G., Oesch F., Schulte-Hermann R. (1999) Hormonell aktive Substanzen in der Umwelt: Xeno-oestrogene; Stellungnahme der Beratungskommission der Sektion Toxikologie der DGPT. DGPT-Forum, Nr.24.
- de Mouzon J., Thonneau P., Spira A., Multigner L. (1996) Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *Brit. Med. J.* 313(7048), 43-45.
- Fisch H., Ikeguchi E.F., Goluboff E.T. (1996) Worldwide variations in sperm counts. *Urology* 48(6), 909-911.
- Foster W.G. (1998) Endocrine disruptors and development of the reproductive system in the fetus and children: is there cause of concern? *Can. J. Public Health* 89(1), S37-41, S52, S41-46.
- Giesy J.P., Ludwig J.P., Tillit D.E. (1994) Deformities in birds of the great lakes region. *Environ. Sci. Technol.* 28, 128A, 130A-135A.
- Giwerzman A., Bonde J.P. (1998) Declining male fertility and environmental factors. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 27(4), 807-830.
- Glöckner D., Gaever K., Kleinstein J. (1998) Declining sperm quality in men of childless couples. *Andrologia* 30, 55.
- Gordon J.E., Shy C.M. (1981) Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. *Arch. Environ. Health* 36, 213-221.
- Gray L.E. Jr. (1998) Xenoendocrine disruptors: laboratory studies on male reproductive effects. *Toxicol. Lett.* 102-103, 331-335.
- Gray L.E. Jr., Wolf C., Lambright C., Mann P., Price M., Cooper R.L., Ostby J. (1999) Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p'-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (di-butyl- and diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. *Toxicol. Ind. Health* 15(1-2), 94-118.
- Greim, H. (1998) Hormonähnlich wirkende Stoffe in der Umwelt. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 46(1), 63-66.
- Guillette L.J. Jr., Gross T.S., Masson G.R., Matter J.M., Percival H.F., Woodward A.R. (1994) Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ. Health Perspect.* 102(8), 680-688.
- Guzelian P.S. (1982) Comparative toxicology of chlordecone (kepone) in humans and experimental animals. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22, 89-113.
- Hakulinen T., Andersen A.A., Malke B., Pukkala E., Schou G., Tulinius H. (1986) Trends in cancer incidence in the Nordic countries. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand* 288, 1-151.
- Harborne J.B. (1995) *Ökologische Biochemie: eine Einführung.* Spektrum Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford.
- Harrison P.T., Holmes P., Humfrey C.D. (1997) Reproductive health in humans and wildlife: Are adverse trends associated with environmental chemical exposure? *Sci. Total. Environ* 205(2-3), 97-106.

- Hatton M.Q., Paul J., Harding M., MacFarlane G., Robertson A.G., Kaye S.B. (1995) Changes in the incidence and mortality of testicular cancer in Scotland with particular reference to the outcome of older patients treated for non-seminomatous germ cell tumours. *Eur. J. Cancer* 31A, 1487-1491.
- Hoff Wanderas E., Tretli S., Fossa S.D. (1995) Trends in incidence of testicular cancer in Norway 1955-1992. *Eur. J. Cancer* 31A, 2044-2048.
- Irvine D.S. (1997) Declining sperm quality: a review of facts and hypotheses. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 11(4), 655-671.
- 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. *Brit. Med. J.* 312(7029), 467-471.
- James W.H. (1999) Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Letters to the editor. Am. J. Epidemiol.* 149(3), 290-291.
- Kallen B., Bertollini R., Castilla E. et al. (1986) A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr. Scand.* 324, 1-54.
- Kristensen P., Irgens L.M., Andersen A., Bye A.S., Sundheim L. (1997) Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 8, 537-544.
- Larsen S.B., Giwercman A., Spano M., Bonde J.P.E., Asclepios (1999) Seminal characteristics following exposure to pesticides among agricultural workers. *Scand. J. Work. Environ. Health.* 25(1), 74-75.
- Lemcke B., Behre H.M., Nieschlag E. (1997) Frequently subnormal semen profiles of normal volunteers recruited over 17 years. *Int. J. Androl.* 20(3), 144-152.
- Lerchl A., Nieschlag E. (1996) Decreasing sperm counts? A critical (re)view. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104, 301-307.
- Lerchl A. (1995) Evidence of decreasing quality of sperm. Presentation of data on sperm concentration was flawed. *Brit. Med. J.* 311(7004), 569-570.
- Licht M. (1998) Retrospektive Untersuchung der zwischen 1956 und 1995 in der Abteilung für Andrologie des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf erhobenen Spermioogramme. Dissertation im Fachbereich Medizin der Universität Hamburg.
- Mably T.A., Bjerke D.L., Moore R.W., Gendron-Fitzpatrick A., Peterson R.E. (1992) In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Effects on spermatogenesis and reproductive capability. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114, 118-126.
- Montague, P. (1998) Missing Boys. *Rachel's Environment & Health Weekly*, REHW 594.
- Mylchreest E., Cattley R.C., Foster P.M. (1998) Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.* 43(1), 47-60.
- Mylchreest E., Sar M., Cattley R.C., Foster P.M. (1999) Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156(2), 81-95.
- Nagel S.C., vom Saal F.S., Welshons W.V. (1999) Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 69(1-6), 343-357.
- Nurminen T., Rantala K., Kurppa K., Holmberg P.C. (1995) Agricultural work during pregnancy and selective structural malformations in Finland. *Epidemiology* 6, 23-30.

- Olsen G.W., Bodner K.M., Ramlow J.M., Ross C.E., Lipshultz L.I. (1995) Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil. Steril.* 63(4), 887-893.
- Osterlind A. (1986) Diverging trends in incidence and mortality of testicular cancer in Denmark, 1943-1982. *Br. J. Cancer* 53, 501-505.
- Osser S., Liedholm P., Ranstam J. (1984) Depressed semen quality: a study over two decades. *Arch. Androl.* 12, 113-116.
- Pajarinen J., Laippala P., Penttila A., Karhunen P.J. (1997) Incidence of disorders of spermatogenesis in middle aged finnish men, 1981-1991: two necropsy series. *Brit. Med. J.* 314(7073), 13-18.
- Parron T., Hernandez A.F., Pla A., Villanueva E. (1996) Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 15(12), 957-963.
- Sharpe, R.M., Skakkebaek, N.E. (1993) Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 341(8857), 1392-1395.
- Singer P.L. (1949) Occupational oligospermia. *JAMA* 140, 1249.
- Slutsky M., Levin J.L., Levy B.S. (1999). Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int. J. Occup. Environ. Health* 5(2), 116-122.
- Sohoni P., Sumpter J.P. (1998) Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J. Endocrinol.* 158(3), 327-339.
- Sonnenschein, C., Soto A.M. (1998) An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 65(1-6), 143-150.
- Stillman R.J. (1982) In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 142, 905-921.
- Sumpter J.B., Jobling S. (1995) Vitellogenesis as a biomarker for estrogenic contamination of the aquatic environment. *Environ. Health Persp.* 103, 173-178.
- Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. (1997) Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ. Health. Perspect.* 105(11), 1228-1232.
- Thierfelder W. (1998) Untersuchungen zur Wirkung von Östrogenen und ausgewählten östrogenartigen Substanzen auf die männliche Zeugungsfähigkeit. Abschlussbericht. Robert-Koch-Institut, Projekt Nr. 18, gefördert durch das Bundesministerium für Gesundheit.
- Thierfelder W., Seher C., Dortschy R., Engel S. (1999) Abnahme der Spermaqualität bei gesunden Männern aus ungewollt kinderlosen Partnerschaften. *Bundesgesundheitsbl.-Gesundheitsforsch.-Gesundheitsschutz* 42, 471-478.
- Tielemans E., van Kooij R., te Velde E.R., Burdorf A., Heederik D. (1999) Pesticide exposure and decreased fertilisation rates in vitro. *Lancet* 354 (9177), 484-485.
- Toppari J., Larsen J.C., Christiansen P., Giwercman A., Grandjean P., Guillette L.J. Jr., Jegou B., Jensen T.K., Jouannet P., Keiding N., Leffers H., McLachlan J.A., Meyer O., Muller J., Rajpert-De Meyts E., Scheike T., Sharpe R., Sumpter J., Skakkebaek N.E. (1996) Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ. Health. Perspect.* 104(4), 741-803.
- Toppari J., Skakkebaek N.E. (1998) Sexual differentiation and environmental endocrine disrupters. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 12(1), 143-156.
- Van Waelegheem K., De Clercq N., Vermeulen L., Schoonjans F., Comhaire F. (1996) Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum. Reprod.* 11(2), 325-329.

-
- Vierula M., Niemi M., Keisky A., Saaranen M., Saarikoski S., Suominen J. (1996) High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int. J. Androl.* 19(1), 11-17.
- vom Saal F.S., Cooke P.S., Buchanan D.L., Palanza P., Thayer K.A., Nagel S.C., Parmigiani S., Welshons W.V. (1998) A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health* 14(1-2), 239-260.
- Walker G., Hostrup O., Hoffmann W., Butte W. (1999) Biozide im Hausstaub. *Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft* 59(1-2), 33-41.
- Welshons W.V., Nagel S.C., Thayer K.A., Judy B.M., Vom Saal F.S. (1999) Low-dose bioactivity of xenoestrogens in animals: fetal exposure to low doses of methoxychlor and other xenoestrogens increases adult prostate size in mice. *Toxicol. Ind. Health* 15(1-2), 12-25.
- WHO (1992) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, 1992.
- Zheng Y., Bonde J.P., Ernst E., Mortensen J.T., Egense J. (1997) Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? *Int. J. Epidemiol.* 26(6), 1289-1297.

Der WWF – World Wide Fund For Nature

Der WWF (World Wide Fund For Nature) ist die größte unabhängige private Naturschutzorganisation der Welt. Er wurde 1961 in der Schweiz gegründet (damals als World Wildlife Fund). Heute verfügt der WWF über ein globales Netzwerk von 27 nationalen und fünf assoziierten Organisationen sowie 21 Programmbüros. Seit seiner Gründung hat der WWF über 12.600 Projekte in rund 154 Ländern initiiert, durchgeführt oder gefördert. Weltweit unterstützen ihn rund fünf Millionen Mitglieder und Förderer.

Die Umweltstiftung WWF-Deutschland

1963 wurde die Umweltstiftung WWF-Deutschland als gemeinnützige, unabhängige und überparteiliche Stiftung mit Sitz in Frankfurt am Main gegründet. Wie auch WWF International konzentriert die Umweltstiftung WWF-Deutschland ihre Naturschutzarbeit auf drei Großlebensräume: Meere und Küsten, Binnenländische Feuchtgebiete und Wälder. Sie führt in Deutschland, Europa und weltweit Projekte und Aktionen zum Schutz bedrohter Pflanzen- und Tierarten sowie gefährdeter Naturlandschaften durch und setzt sich für die nachhaltige Nutzung unserer natürlichen Ressourcen ein. Die fachliche Grundlage dazu schaffen rund 100 überwiegend wissenschaftliche Mitarbeiter, die in der Frankfurter Zentrale und in den Außenstellen in Berlin, München, Bremen, Husum, Stralsund, Rastatt, Magdeburg, Potsdam und Mölln tätig sind.

Finanziert wird die WWF-Naturschutzarbeit überwiegend durch Spenden. In der Bundesrepublik unterstützen uns rund 200.000 Mitglieder und Förderer, wobei jede Spende ausschließlich für Naturschutzaufgaben verwendet wird.

Um seine Umwelt- und Naturschutzziele zu verwirklichen, nimmt der WWF Einfluss auf Regierungen, Unternehmen, Handel und Verbraucher. In öffentlichen Gremien und bei nationalen und internationalen Natur- und Umweltschutzkonferenzen bringt der WWF seine Forderungen und Vorschläge ein. Er kooperiert er mit weltweiten Organisationen wie der Weltnaturschutzunion und der Weltbank sowie mit anderen Naturschutzverbänden in Deutschland. Bei allen Projekten arbeitet die Umweltstiftung eng mit WWF International und den WWF-Schwesterorganisationen in aller Welt zusammen.

Adressen

Umweltstiftung WWF-Deutschland

Rebstöcker Straße 55
60326 Frankfurt am Main
Telefon: 069 / 79144-0
Telefax: 069 / 617221
E-Mail: info@wwf.de
Internet: <http://www.wwf.de>

WWF Fachbereich Meere & Küsten

Am Güthpol 11
28757 Bremen
Telefon: 0421 / 65846-10
Telefax: 0421 / 65846-12
E-Mail: bremen@wwf.de

Spendenkonto:
Konto: 222000
Frankfurter Sparkasse
BLZ 50050201



WWF Im Auftrag
der Natur.