



Journal Club, Juni-2024

### **Hoher Anteil fertiler Männer zeigt im Spermioogramm eine isolierte Teratozoospermie.**

Cheng LG, Miller D, Pelzman D, Wecht A, Hwang K (2024) High rate of isolated teratospermia in a population of fertile men and the questionable clinical utility of sperm morphology.

Fertil Steril Rep® 5: 140-144

Am 13.6.2024 wurden über den Elsevier Journal Alerts Publikationen der neuesten Ausgabe von Fertility and Sterility Reports versendet.

Eine dieser Arbeiten hat eine prospektive Kohortenstudie zum Inhalt, die die morphologische Qualität der Spermien von Männern mit nachgewiesener Fertilität untersucht hat. Hierbei zeigt sich, dass fast 56% der Männer eine isolierte Teratozoospermie ( $\leq 3\%$ ) aufweisen. Die Autoren stellen daher die klinische Relevanz der Spermienmorphologie nach den strikten Kriterien in Bezug auf ihre Aussagekraft für die Fertilität in Frage. Sie sei zwar nicht überflüssig und erlaube, spezifische strukturelle Spermiendefekte wie z.B. eine Globozoospermie zu erkennen. Generell müsse die Variable „normale Spermienmorphologie“ aber überdacht werden, um keine unnötige Besorgnis bei Patienten und Ärzten zu verursachen.

In die Studie wurden 68 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 36.7 Jahren eingeschlossen. Diese hatten sich zwischen März 2020 und November 2022 vor einer geplanten Vasektomie in einem universitären Zentrum vorgestellt. Alle Männer hatten mindestens ein Kind unter 5 Jahren auf natürlichem Wege gezeugt. Durchschnittlich hatten die Männer drei Kinder, wobei das jüngste Kind durchschnittlich 11.5 Monate alt war.

Von allen Männern lagen die Daten zum Body Mass Index, von 61 Männern Angaben zum Nikotinkonsum und von 59 Männern zum Alkoholkonsum vor.

Bei allen 68 Männern wurde ein Spermioogramm gemäß den Vorgaben des WHO Laborhandbuches in der 5. Ausgabe angefertigt. Die Auswertung erfolgte verblindet unabhängig durch zwei MTAs.

Spermienzahlen und Beweglichkeit waren normal bei mehr als 90 % der Männer. Die Spermienmorphologie lag nur bei 44.1% der Männer im Referenzbereich; 55.9% wiesen einen Anteil normal geformter Spermien von  $\leq 3\%$  auf (bei zwei der 68 Männer fanden sich keine morphologisch normalen Spermien). Mit über 80% waren Veränderungen des Spermienkopfes die häufigste morphologische Störung, gefolgt von aufgerollten Flagella in 20.3%.

Assoziationen zwischen morphologischer Qualität der Spermien und Faktoren wie BMI oder Nikotinkonsum konnten in der Studie mit vergleichsweise geringer Fallzahl nicht nachgewiesen werden.

### **Kommentar**

Die Vorhersagekraft der Spermienmorphologie in Bezug auf die Fertilität eines Mannes ist seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher, z.T. auch beinahe ideologisch anmutender Diskussionen. Diese sind sinnvoll, da die Variable „Spermienmorphologie“ nur eine subjektive

Auswertung zum Spermogramm beiträgt. Selbst unter erfahrenen MTAs zeigen sich größere intra- und interindividuelle Schwankungen bei der Beurteilung morphologischer Veränderungen von Spermien.

Ein Blick in die Mitteilungen der Ergebnisse der Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie belegt aber ebenso eine erhebliche Streubreite bei vermeintlich objektiv zu ermittelnden Werten wie der Spermienkonzentration (Nieschlag et al. (2022) J Reproduktionsmed Endokrinol 19: 190). Auch die Beurteilung der Spermienmotilität unterliegt subjektiven Einflüssen durch die beteiligten MTAs. Im Gegensatz zur Beurteilung der Morphologie erlaubt die Computer assoziierte Samenanalyse aber eine immer zuverlässigere objektive Messung der Spermienbeweglichkeit.

In der vorliegenden Arbeit wird der Aspekt der Subjektivität zwar auch erwähnt. Das Hauptargument ist aber der hohe Anteil von sicher fertilen Männern mit isolierter Teratozoospermie. Schwangerschaften seien offensichtlich auch ohne Nachweis normal geformter Spermien möglich.

Dieses Statement gibt keine neue Erkenntnis wider. Es sei an den ausdrücklichen Hinweis in der 6. Ausgabe des WHO-Laborhandbuchs erinnert, dass Schwangerschaften natürlich auch bei Spermogrammen außerhalb der Referenzbereiche eintreten können. Das gilt nicht nur für die Spermienmorphologie, sondern ebenso für die Motilität und Spermienkonzentration/Spermiengesamtzahl, ohne dass man deren Relevanz z.B. bei isolierter Oligo- oder Asthenozoospermie in Frage stellen würde.

Daher beinhaltet eine andrologisch fundierte Beurteilung eines Spermogramms eine Sicht auf die Gesamtsituation, insbesondere auch eine Einstufung des Schweregrades vorliegender Einschränkungen der Ejakulatqualität. In der Studie von Cheng et al. hatte die überwiegende Zahl der Männer mit einer Teratozoospermie gemäß WHO-Referenzwerten einen Anteil normal geformter Spermien von 2 und 3%. Berücksichtigt man die hohen Gesamtspermienzahlen und die sehr gute Gesamtmotilität/Progressivmotilität, ist die absolute Zahl morphologisch normaler Spermien, die aufgrund der guten Motilität die Eizelle erreichen, hoch. Zudem weist die durchschnittliche Anzahl von drei zuvor gezeugten Kindern darauf hin, dass die Partnerinnen der in die Studie eingeschlossenen Männer eine gute Fruchtbarkeit aufwiesen. Die Kompensation von Einschränkungen der Fertilität durch gute Fertilität der entsprechenden Partnerinnen/Partner ist ein bekanntes Phänomen. Durch diese Gesamtschau ergibt sich in der andrologischen Beurteilung eine plausible Erklärung für den Eintritt der spontanen Schwangerschaften.

Anders sähe dies bei zusätzlichen Einschränkungen des Spermogramms aus. Durch Kombination verschiedener Störungen, z.B. der Motilität und der Morphologie ergäben sich bei ähnlichen Ergebnissen der morphologischen Qualität der Spermien ganz andere Beurteilungen und Therapieansätze.

Doch auch bei einer solchen Situation gibt es durchaus ernst zu nehmende Hinweise darauf, dass trotz 0% normaler Spermienmorphologie und auch sonst eingeschränktem Spermogramm Schwangerschaften auf natürlichem Wege möglich sind. Die Autoren beziehen sich u.a. auf eine Studie von Kovac et al. (Asian J Androl 2017; 19: 39), in der Männer ohne den Nachweis morphologisch streng normal geformter Spermien und bei gleichzeitig zum Teil eingeschränkter Spermienzahl und Motilität über einen Zeitraum von 2.5 Jahren (Median) in ca. 30% Kinder auf natürlichem Wege zeugten. Kovac et al. sehen daher keinen Sinn, Männern mit 0% normaler Morphologie sofort zu IVF/ICSI zu raten und stellen die Relevanz der Beurteilung der Spermienmorphologie nach strikten Kriterien in Frage. Paare mit einer solchen Konstellation sollten zunächst eine natürliche Konzeption versuchen.

Diese Empfehlung ist nachvollziehbar, wenn Männer ihre Spermaqualität zu Beginn eines Kinderwunsches untersuchen lassen und sich eine Einschränkung der Spermienmorphologie zeigen

sollte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass für Spermogramm-Variablen wie die Morphologie eine nicht-lineare Assoziation mit der Konzeptionswahrscheinlichkeit anzunehmen ist; dementsprechend sind die Befunde im Sinne eines Kontinuums und nicht dichotom "normal" versus "pathologisch" zu interpretieren.

In der andrologischen/reproduktionsmedizinischen Routine kommen die Paare aber in der Regel erst nach mindestens einem Jahr (nicht selten auch mehr als 2 Jahren) ungewollter Kinderlosigkeit trotz ungeschütztem Geschlechtsverkehr in die Sprechstunde. Sollte sich dann bei unauffälligen gynäkologischen Befunden eine hochgradige Einschränkung der Spermienmorphologie zeigen, sind deren klinische Relevanz eben nicht ausgeschlossen und eine Empfehlung zur Durchführung einer ICSI sinnvoll.

Berechtigt ist die in dem Artikel angesprochene Hinterfragung der klinischen Relevanz sehr strikter Kriterien für eine „normale“ Spermienmorphologie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Spermien mit z.B. minimalen Überstreckungen doch zur Fertilisierung von Eizellen in der Lage sind.

Mögliche methodische Schwächen der vorliegenden Studie werden von den Autoren selbst thematisiert. So wurde nur ein Spermogramm pro Mann berücksichtigt. Es gibt aber Hinweise darauf, dass die Spermienmorphologie eine für Patienten relativ stabile Spermogramm-Variable ist, d.h. intraindividuelle Schwankungen im Gegensatz zur Spermienkonzentration und der Gesamtzahl motiler Spermien geringer sind (Boeri et al. (2023) PLoS One. 2023 Jan 19;18(1):e0280519. doi: 10.1371/journal.pone.0280519. eCollection 2023).

Cheng et al. verweisen in ihrer Publikation auch darauf, dass eine Teratozoospermie nicht mit dem BMI oder dem Nikotinkonsum der Männer assoziiert war. Hierzu ist zu vermerken, dass die Zahl der in die Studie eingeschlossenen Männer einfach zu klein gewesen ist. So rauchten nur 16/61 Männern, und nur 12/68 Männern hatten einen normalen BMI von 18.5 – 25.

## **Zusammenfassung**

Die Studie von Cheng et al. weist auf die bekannten Schwächen bei der Beurteilung der Spermienmorphologie hin. Sie zeigt aber auch, dass eine Spermogrammvariable wie die Morphologie nicht singulär betrachtet werden sollte. Erst durch Berücksichtigung der Gesamtkonstellation sind Rückschlüsse auf eine klinische Relevanz möglich.

Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn  
Andrologicum München  
Burgstraße 7, 80331 München  
Tel.: 089 29160655; Fax.: 089 29160677  
Email: info@andrologicum.com

Prof. Dr. med. Hans-Christian Schuppe  
Bereich Andrologie  
Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH - Standort Gießen  
Gaffkystraße 14,  
35385 Gießen  
Tel.: 0641 985-43251 ; Fax.: 0641 985-43259  
Email: Hans-Christian.Schuppe@derma.med.uni-giessen.de