

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Das neue WHO-Laborhandbuch zur Ejakulatdiagnostik:  
Ändern sich Befundinterpretation und Beratung der  
Patienten? // WHO laboratory manual for semen analysis.**

Schuppe HC, Behre HM, Köhn FM

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2022; 19 (4), 194-199

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

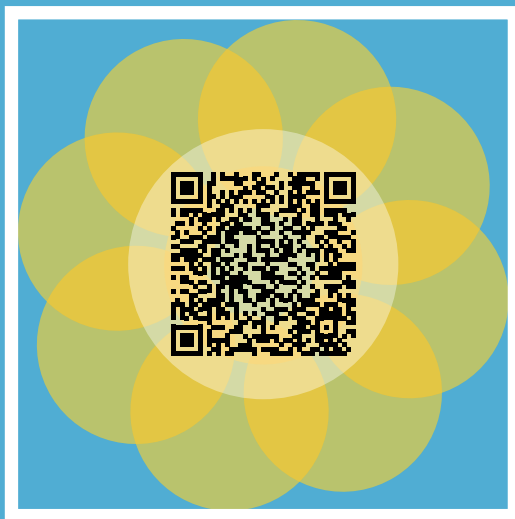
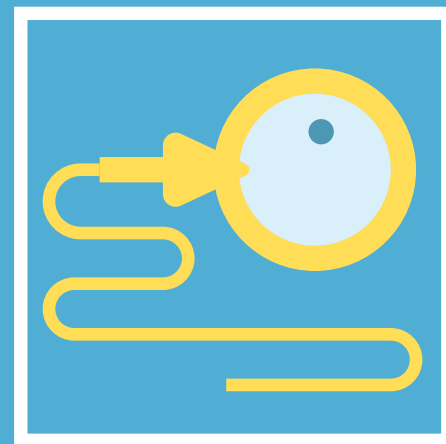
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Call for Abstracts

## 10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



### World Conference Center BONN

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam

PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff

Prof. Dr. med. Nicole Sänger

### PROGRAMM JETZT ONLINE!

Download und weitere Informationen unter

[www.DVR-KONGRESS.de](http://www.DVR-KONGRESS.de)

## BACK TO THE FUTURE

# Das neue WHO-Laborhandbuch zur Ejakulatdiagnostik: Ändern sich Befundinterpretation und Beratung der Patienten?

H.-C. Schuppe<sup>1</sup>, H. M. Behre<sup>2</sup>, F.-M. Köhn<sup>3</sup>

Das Ejakulat stellt einen komplexen Spiegel verschiedener Funktionen des männlichen Reproduktionssystems und ihrer Störungen dar. Eine standardisierte Ejakulatuntersuchung ist deshalb unverzichtbarer Bestandteil der andrologischen Diagnostik und liefert essenzielle Informationen über den klinischen Status eines Mannes. In der Beratung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch werden die Ergebnisse der Ejakulatanalyse zur Abschätzung der Konzeptionswahrscheinlichkeit herangezogen. Die mit der 6. Auflage des WHO-Laborhandbuchs zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates aktualisierten Referenzwerte für die Variablen des Basis-Spermiogramms erlauben jedoch keine dichotome Unterscheidung zwischen „fertil“ und „infertil“. Es wird deshalb eine Interpretation der spermatologischen Befunde im Sinne von „decision limits“ empfohlen, die in Zusammenschau mit den klinischen Befunden eine prognostische Einordnung und Festlegung weiterer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen ermöglichen.

**Schlüsselwörter:** ART, Ejakulatanalyse, Infertilität, Referenzwerte, Spermien, Spermiogramm, WHO

**WHO laboratory manual for semen analysis.** The ejaculate reflects in a complex manner the physiological functions and respective disorders of the male reproductive system. Thus, standardized semen analysis is a cornerstone of andrological diagnostic procedures and informs about the clinical status of a male. The results obtained from semen analysis are widely used to estimate fecundability during the management of couple infertility. The revised reference values for basic semen parameters presented in the 6th edition of the WHO laboratory manual for the examination human semen do not allow for a dichotomous categorization of fertile versus infertile men. It is therefore recommended to apply „decision limits“ for interpretation of spermatological results in the context of clinical findings, in order to define prognosis and consider further diagnostic and therapeutic intervention. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2022; 19 (4): 194–9.**

**Key words:** ART, infertility, reference values, semen analysis, spermatozoa, WHO

## ■ Einleitung

Infertilität betrifft weltweit ca. 10–15 % der Paare im reproduktionsfähigen Alter, wobei erhebliche regionale Unterschiede bestehen [1–3]. Hinsichtlich der Ursachen resultiert eine ungewollte Kinderlosigkeit aus weiblichen und/oder männlichen Infertilitätsfaktoren, eine wechselseitige Abhängigkeit der Fortpflanzungsfähigkeit von Mann und Frau ist unbedingt bei der Patientenbetreuung zu beachten [4]. So werden Fertilitätsstörungen bei einem Partner durch optimale reproduktive Funktionen des anderen kompensiert oder aber durch entsprechende Einschränkungen der Fertilität erst evident. In mindestens der Hälfte der Fälle ist mit Fertilitätsstörungen (auch aufseiten des Mannes zu rechnen, die auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein können [5–7] (Tab. 1).

Die Betreuung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch erfordert deshalb von Beginn an eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, primär zwischen Gynäkologie und Andrologie sowie innerhalb der

Reproduktionsmedizin/Reproduktionsbiologie und ausgehend davon mit einer Vielzahl anderer Fachrichtungen wie z. B. der Humangenetik. Gemäß den „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen [8] und der „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion“ der Bundesärztekammer [9] ist in Deutschland eine sorgfältige andrologische Untersuchung des Mannes durch Ärztinnen und Ärzte mit entsprechender fachlicher Qualifikation notwendige Voraussetzung vor einer Behandlung mittels assistierter Reproduktionstechniken (ART) [10]. Hierbei ist die Ejakulatanalyse gemäß der im WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates ausführlich dargestellten Empfehlungen ein unverzichtbarer Bestandteil der andrologischen Diagnostik [5–7, 11, 12]. Mit Erscheinen der 6. Auflage des WHO-Manuals [12] ergeben sich nicht nur Neuerungen hinsichtlich der Durchführung des Spermiogramms (siehe Beitrag Köhn und Schuppe in diesem Heft

[13]), sondern auch hinsichtlich der Hinweise zur Einordnung und Interpretation der erhobenen Befunde. Diese sollen im Folgenden kritisch diskutiert werden.

## ■ Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

Im Anhang der Neuauflage des WHO-Laborhandbuchs (Kap. 8.1 „Interpretation of semen examination results“ [12]) wird der Stellenwert der Ejakulatanalyse für die andrologische Diagnostik und Therapie des Mannes bei einer Paarinfertilität hervorgehoben:

*„Male factor infertility is due to a wide range of known and unknown causes, meaning that there is a need for better diagnostic evaluation of men in infertile couples. Semen examination can be useful for diagnosis and treatment of such disorders, e.g. for endocrine work-up and follow-up of endocrine treatments, selection of patients for genetic screenings [...]“ [12]*

Diese Feststellung ist nicht neu; es sollte jedoch explizit darauf hingewiesen wer-

Eingegangen und angenommen am 5. September 2022 (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber: F.-M. Köhn, München)

Aus der <sup>1</sup>Sektion Konservative Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen; <sup>2</sup>Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Universitätsklinikum Halle, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; <sup>3</sup>Andrologikum München

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Hans-Christian Schuppe, Sektion Konservative Andrologie, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Andrologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH – Standort Gießen, Justus-Liebig-Universität Gießen, D-35385 Gießen, Gaffkystraße 14; E-Mail: Hans-Christian.Schuppe@derma.med.uni-giessen.de

**Tabelle 1:** Mögliche Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen. Mod. nach [18].

Diagnostische Einteilung	Hodenvolumen	Hormonprofil	Krankheitsbilder (Beispiele)	
			Anlagebedingt	Erworben
<b>Primäre Testeschäden</b>	vermindert	FSH: ↑ LH: n – ↑ Testosteron: n – ↓	Maldescensus testis Mikrodeletionen des Y-Chromosoms (AZFc oder AZFa/b) Klinefelter-Syndrom (auch Mosaikformen) Anorchie (auch unilateral)	Infektionen/Entzündung (Orchitis) Varikozele Traumata, Torsion Maligne Keimzelltumoren, Keimzellneoplasie-in-situ (GCNIS) Exogene Noxen (Genussgifte, Pharmaka, Berufsstoffe/ Umweltchemikalien, physikalische Faktoren)
<b>Sekundäre Testeschäden</b> (hypothalamisch-hypophysäre Störungen)	vermindert	FSH: ↓ LH: ↓ Testosteron: ↓	Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom (auch partieller GnRH- bzw. Gonadotropinmangel) Hypopituitarismus	Hypothalamusstörungen (Tumor, Trauma, vaskuläre Ursachen, Bestrahlung, u. a.) Hypopituitarismus (Tumoren, Traumata, Ischämie/Hämorrhagie, Infektionen, u. a.) Hyperprolaktinämie Exogene Noxen (Pharmaka u. a.)
<b>Gemischte Störungen der Hodenfunktion</b>	(normal) bis vermindert	FSH: n – ↓ LH: n – ↓ Testosteron: ↓		Allgemeinerkrankungen (Hämochromatose, chronische Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Adipositas u. a.)
<b>Posttestikuläre Störungen</b>	normal	FSH: n LH: n Testosteron: n		Infektionen/ Entzündung (Epididymitis, Prostatitis, Prostatovesikulitis) Emissions-/ Ejakulationsstörung (z. B. partielle retrograde Ejakulation)
<b>Störungen der Androgenwirkung</b>	(normal) bis vermindert	FSH: n LH: ↑ Testosteron: n – (↑)	Androgenrezeptordefekt Androgen-Insensitivität (minimal bzw. partiell)	

n: normal, ↑: erhöht, ↓: erniedrigt

den, dass eine ätiopathogenetische Einordnung pathologischer Ejakulatbefunde ohne Anamnese, körperliche andrologische Untersuchung, ggf. ergänzt durch sonografische Verfahren, und einen basalen Hormonstatus nicht möglich ist [10, 14, 15]. Wie im WHO-Manual angesprochen (s. o.), kann zusätzlich eine genetische Diagnostik indiziert sein [10].

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems, Beeinträchtigungen der Spermatogenese infolge einer direkten Hodenschädigung, post-testikuläre Störungen sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden (Tab. 1) [6, 16]. Darüber hinaus sind primär nicht die Reproduktionsorgane betreffende Erkrankungen und die Einwirkung exogener Noxen zu berücksichtigen. Veränderungen der endokrinen Hodenfunktion, die zu einem Androgenmangel (Hypogonadismus) führen, gehen in der Regel mit einer Infertilität einher, während bei Störungen der Spermatogenese die Androgenproduktion zumeist nicht beeinträchtigt ist. Angesichts der fortschreitenden Identifizierung genetischer Veränderungen im Zusammenhang mit einer Infertilität des Mannes wurde auch eine Einteilung in genetische und nicht-genetisch bedingte Ursachen vorgeschlagen [17].

Patienten mit Fertilitätsstörungen weisen häufig eine Lageanomalie der Hoden in der Vorgeschichte auf (8–17 % der Fälle), weitere häufige Diagnosen sind Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes (10–15 %) und Varikozelen (ca. 15 %) [16, 19].

Nicht selten liegt der eingeschränkten Fertilität jedoch eine komplexe, multifaktorielle Ätiopathogenese zugrunde, die eine diagnostische Einordnung erschwert. In mindestens einem Drittel der Fälle lässt sich auch nach eingehender Diagnostik keine Ursache eruieren („idiopathische Infertilität“); für den klinischen Endpunkt

**Tabelle 2:** Bedeutung des Spermio-gramms in der Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen

- Identifizierung und Lokalisierung möglicher Ursachen\*
- Erfassung des Schweregrades zugrundeliegender Störungen
- Informationen zum Befruchtungspotential der Spermien
- Hinweise auf andrologische Therapieoptionen (oder auch fehlende Therapierbarkeit!)
- Beurteilung der Erfolgsaussichten von Methoden der assistierten Reproduktion
- Abschätzung der Eignung von Spermien/ Ejakulaten zur Kryokonservierung
- Ejakulatqualität als Biomarker für die allgemeine Gesundheit des Mannes (\*siehe Tab. 1)

einer verminderten Spermienanzahl im Ejakulat (Oligozoospermie; siehe Tab. 3) reichen entsprechende Angaben sogar bis zu 75 % [19–21]. In der Praxis kann die nosologische Zuordnung des Symptoms „Infertilität“ also erhebliche Schwierigkeiten bereiten [15, 22].

## ■ Diagnostische Einordnung der Ergebnisse eines Spermio-gramms

Das Ejakulat stellt einen komplexen Spiegel verschiedener Funktionen des männlichen Reproduktionssystems und ihrer Störungen dar [23] (siehe Tab. 1). Das Spermio-gramm liefert somit essenzielle Informationen über den klinischen Status eines Mannes und kann zur Identifizierung und Lokalisierung möglicher Ursachen einer Infertilität beitragen (Tab. 2). Neben der differenzialdiagnostischen Einordnung gilt es, den Schweregrad einer Fertilitätsstörung festzustellen und kausale Therapieoptionen zu prüfen (Abb. 1).

Fertilitätsstörungen des Mannes gehen in den meisten Fällen mit Einschränkungen der Ejakulatqualität einher, d. h. einer Verminderung der Spermienkonzentration bzw. -gesamtheit (bis zu einer Azoospermie), einer herabgesetzten Motilität oder

**Tabelle 3:** Nomenklatur zur Kurzbeschreibung von Ejakulatbefunden. Mod. nach [11]\*.

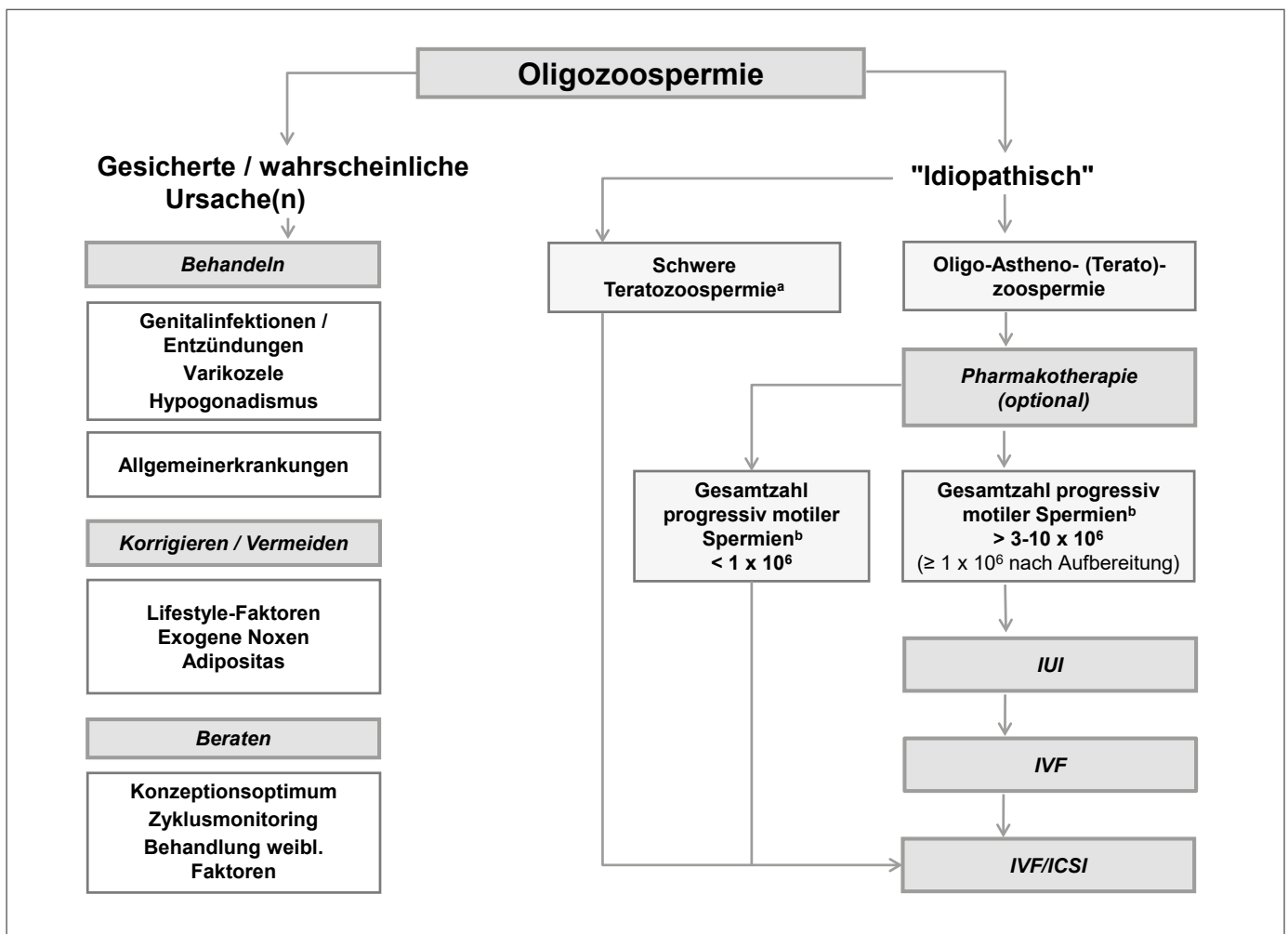
<b>Normozoospermie</b>	Gesamtzahl (oder Konzentration) <sup>§</sup> , Prozentsatz progressiv motiler (PR) und morphologisch normaler Spermien > unterer Grenzwert <sup>§</sup>
<b>Oligozoospermie</b>	Gesamtzahl (oder Konzentration) Spermien unter Referenzgrenze <sup>§</sup>
<b>Asthenozoospermie</b>	Prozentsatz progressiv motiler Spermien (PR) unter Referenzgrenze <sup>§</sup>
<b>Teratozoospermie</b>	Prozentsatz morphologisch normaler Spermien unter Referenzgrenze <sup>§</sup>
	Kombinationen der zuvor genannten Störungen, z. B. Oligoasthenoteratozoospermie („OAT“)
<b>Kryptozoospermie</b>	Keine Spermien im Nativpräparat, jedoch im Zentrifugat (Pellet) nachweisbar
<b>Azoospermie</b>	Keine Spermien im Ejakulat (Angabe der Methode und deren unterer Nachweisgrenze)
<b>Aspermie</b>	Kein Ejakulat (keine oder retrograde Ejakulation)

\*in der 6. Auflage des WHO-Manuals [12] nicht mehr aufgeführt; <sup>§</sup>untere Grenzwerte [12, 13, 24]; <sup>§</sup>Vorrang der Gesamtzahl der Spermatozoen gegenüber der Konzentration  
 Weitere deskriptive Terminologie: Leukozytospermie/Pyospermie (Nachweis von Leukozyten im Ejakulat oberhalb des Grenzwertes von 10<sup>6</sup>/ml); Haemospermie (Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat); Nekrozoospermie (unpräzise als „wenige vitale, hoher Anteil immotiler Spermien“ im Ejakulat definiert); Parvispermie/Hypospermie (vermindertes Ejakulatvolumen)

Die in den früheren Ausgaben definierte und in der andrologisch-reproduktionsmedizinischen Praxis wie in wissenschaftlichen Publikationen einschließlich Leitlinien weithin verwendete Nomenklatur zur Zusammenfassung von Ejakulatbefunden (Tab. 3) wird in der 6. Auflage des WHO-Labormanuals nicht mehr explizit erläutert, gleichwohl auch dort weiterhin im Text verwendet [5, 11, 12]. Diese Entscheidung könnte darauf beruhen, dass Begriffe wie z. B. Oligozoospermie, Asthenozoospermie oder Oligoasthenoteratozoospermie (OAT, z. B. irreführend auch als „OAT-Syndrom“ bezeichnet) vielfach als „Diagnosen“ verwendet werden, obwohl sie lediglich eine Kurzbeschreibung von Laborbefunden darstellen. Diese müssen wie bereits ausgeführt zur ätiopathogenetischen Einordnung und eigentlichen Diagnosestellung im Gesamtzusammenhang der andrologischen Untersuchungsergebnisse betrachtet werden [15] (Tab. 3). Eine kritische Verwendung der oben ge-

einem erhöhten Anteil pathomorpher Spermien [11]. Die genannten Befunde können isoliert auftreten; bei vielen Patienten mit einem pathologischen Spermioogramm liegen jedoch kombinierte

Störungen vor [5]. Hochgradig pathologische Spermioogramme mit weniger als 5 × 10<sup>6</sup> Spermien pro ml finden sich in andrologischen Spezialsprechstunden bei ca. 30 % der Patienten [21].



**Abbildung 1:** Empfehlungen zur Behandlung der Oligozoospermie. Mod. nach [47, 48].

<sup>a</sup>Beurteilung nach sog. strikten Kriterien, normal geformte Spermien < 4 % [11,12]; beachte mögliche genetische Ursachen bei spezifischen strukturellen Spermidefekten [49]!; <sup>b</sup>Gesamtzahl progressiv motiler Spermien („total motile sperm count“ [12, 39].  
 IUI: intrauterine Insemination; IVF: In-vitro-Fertilisation; ICSI: intrazytoplasmatische Spermieninjektion

nannten Nomenklatur erscheint jedoch weiterhin sinnvoll und vertretbar.

Bereits in früheren Auflagen des WHO-Manuals wurde zwischen den quasi obligatorischen Standardverfahren, fakultativen Untersuchungen und forschungsrelevanten Methoden unterschieden [11]. Wie im Beitrag von Köhn und Schuppe in diesem Heft dargestellt [13], ergeben sich mit der 6. Auflage relevante Verschiebungen in der Einordnung von Testverfahren als „basic“ oder „extended“ [12], die Auswirkungen auf die Differenzialdiagnostik männlicher Fertilitätsstörungen haben. Der Verzicht auf das einfache Screening auf Spermienantikörper in der Basisdiagnostik erscheint mit Blick auf verfügbare Studiendaten fragwürdig [25]. Angesichts der Prävalenz von Infektionen/Entzündungsreaktionen im Genitaltrakt [26] ist auch die Herausnahme der Bestimmung der Leukozytenzahl im Ejakulat aus der Basisdiagnostik kritisch zu sehen, wenngleich hier Methodik und unterer Grenzwert ( $10^6/\text{ml}$ ) kontrovers diskutiert werden [27–29]. Die Möglichkeit der Messung pro-inflammatorischer Zytokine im Ejakulat wird zwar im Kapitel „erweiterte Untersuchungen“ kurz gestreift, hinsichtlich der Ergebnisinterpretation jedoch nicht näher erläutert [12]. Dies gilt gleichermaßen für die Bestimmung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) im Kapitel „fortgeschrittene Untersuchungen“.

Störungen der Spermienintegrität und -funktion über Morphologie und Motilität hinaus lassen sich nicht mit Hilfe eines Basis-Spermiogramms erfassen [22]. Breiten Raum nehmen in der 6. Auflage des WHO-Manuals insbesondere verschiedene Testverfahren zur Charakterisierung der Spermien-DNA-Fragmentation ein, obwohl bisher keine ausreichende Standardisierung und Validierung erfolgte und somit keine Empfehlungen zur Anwendung oder diagnostischen Einordnung gegeben werden (siehe Beitrag Nordhoff und Kliesch in diesem Heft [30], [12]).

*„While measurements made on the whole population of ejaculated spermatozoa cannot define the fertilizing capacity of the few that reach the site of fertilization, ejaculate analysis nevertheless provides essential information on the functional status of the reproductive organs of the individual.“* [12]

## ■ Prognostischer Stellenwert der Ergebnisse eines Spermiogramms

In Kapitel 8.1 („Interpretation of semen examination results“) der 6. Auflage des WHO-Laborhandbuchs wird explizit herausgestellt, dass das Manual nicht als Leitlinie zur Indikationsstellung und Auswahl der Therapie bei männlichen Fertilitätsstörungen aufzufassen ist [12], eine Aussage, die jedoch gegenüber der Voraufgabe nicht neu ist. An anderer Stelle wird betont, dass die Ejakulatanalyse zusammen mit der klinischen Evaluation des Mannes Grundlage für die weiterführende Untersuchung und Betreuung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch ist.

*„The most sought-after information is a divide between fertility and infertility.“* [12]

Seit vielen Jahren werden in der Beratung des individuellen Paares die Ergebnisse der Ejakulatuntersuchung zur Abschätzung der Konzeptionswahrscheinlichkeit herangezogen [31]. Der Nachweis intakter motiler Spermien mit normaler Morphologie im Ejakulat schließt eine absolute Zeugungsunfähigkeit des Mannes aus. Das Fertilisierungspotenzial sinkt allerdings deutlich bei weniger als  $10^6$  motilen, normomorphen Spermien pro Ejakulat und ist nahezu aufgehoben, wenn dieser Wert 30.000 unterschreitet [32]. Andererseits bereitet die Interpretation der Untersuchungsergebnisse häufig Schwierigkeiten, weil auch Männer mit „normaler“ Ejakulatqualität außer Stande sein können, eine Konzeption zu erreichen. Darüber hinaus müssen die erheblichen physiologischen Schwankungen der Ejakulatqualität beachtet werden, die in der 6. Auflage des WHO-Manuals allerdings leider, trotz der hohen klinischen Relevanz, nicht mehr besonders hervorgehoben werden [11, 12, 33].

*„It is [...] well known that there is a substantial overlap of semen examination results between fertile and infertile men.“* [12]

In verschiedenen Kohortenstudien wurden für die Parameter des Basis-Spermiogramms Cut-off-Werte zur Unterscheidung zwischen fertilen und sub- bzw. infertilen Männern beschrieben, die niedriger als die vor 2010 verwendeten, Konsensus-basierten WHO-Referenz-

werte liegen (z. B. [34]). Dementsprechend erfolgte ab der 5. Auflage des WHO-Manuals eine evidenzbasierte Berechnung unterer Grenzwerte (5. Perzentile) für die wesentlichen Variablen des Basis-Spermiogramms. Die erweiterte Referenz-Population in der 6. Auflage umfasst nun Daten von über 3500 Männern, bei deren Partnerinnen maximal 12 Monate bis zum Eintritt der Schwangerschaft vergangen waren [12, 24]. Obere Referenzgrenzen erscheinen bei der Beurteilung der Ejakulatqualität nach wie vor nicht relevant.

*„Lower reference values/percentiles do not represent distinct limits between fertile and subfertile men.“* [12]

Die evidenzbasierten unteren Grenzwerte als „fertil“ eingestufte Männer für die Bewertung von Spermiogrammbefunden erlauben keine absolute Diskriminierung zwischen „fertil“ und „infertil“. Eine derart dichotome Betrachtungsweise ist allerdings auch nicht in den WHO-Empfehlungen enthalten; es wird vor dieser Überinterpretation gewarnt [11, 12]. Die genannten Referenzgrenzen stellen explizit keine Indikationsbefunde für Maßnahmen der assistierten Reproduktion (ART) dar. Andererseits zeigt eine aktuelle Studie an 788 infertilen Männern, dass sich die Einstufung des Schweregrades der Einschränkungen der Ejakulatqualität durch Anwendung der neuen Referenzgrenzen verschlechtert [35].

*„For an individual patient, a semen analysis is never prognostic of fertility, as it is the fertility potential of the couple that defines them as fertile or subfertile.“* [12]

Für einige Variablen wie Spermienkonzentration und -morphologie findet sich eine nicht-lineare Assoziation mit der Konzeptionswahrscheinlichkeit, entsprechend sind Spermiogrammbefunde eher im Sinne eines Kontinuums und nicht dichotom „normal“ versus „pathologisch“ zu interpretieren [36]. In der 6. Auflage des WHO-Manuals wird deshalb eine Interpretation der spermato-logischen Befunde in Zusammenschau mit klinischen Befunden im Sinne von „decision limits“ empfohlen, die auf weitere diagnostische und therapeutische Notwendigkeiten bei dem betroffenen Mann hinweisen, wobei es sich hierbei auch nicht um eine grundlegend neue Betrachtung handelt [12, 34, 37].

Im Einleitungskapitel des Manuals wird darauf hingewiesen, dass die Verteilung der Spermiogrammbefunde fertiler Männer, z. B. der oben genannten Referenzpopulation, nicht für die Etablierung klinisch relevanter „decision limits“ ausreicht [12]. Abgesehen von allgemeinen Literaturhinweisen werden im aktuellen Handbuch jedoch keine konkreten Handreichungen zur Festlegung von „decision limits“ gegeben.

„A decision limit is based on clinical and statistical considerations that point to a need for a certain diagnostic or therapeutic intervention.“ [12, 38]

Eine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft einer Ejakulatanalyse soll durch Kombination verschiedener Parameter erreicht werden. So wird im Kapitel „erweiterte Untersuchungen“ die Berechnung von Indizes für multiple morphologische Spermien-Defekte, der Teratozoospermie-Index (TZI; maximal 4 Defekte je pathomorphem Spermium) bzw. der Multiple-Anomalien-Index (MAI; mittlere Anzahl Defekte je pathol. Spermatozoon (Kopf, Mittelstück, Flagellum) beschrieben [12]. Die Ergebnisbereiche für Männer fertiler und infertiler Paare zeigen jedoch ebenso wie Einzelparameter des Basis-SpermioGRAMMS eine erhebliche Überlappung.

Sowohl zur Einschätzung der Konzeptionswahrscheinlichkeit als auch des Schweregrades der männlichen Subfertilität erscheint darüber hinaus der „total motile sperm count“ (Produkt aus

Volumen, Spermienkonzentration und progressiver Motilität a+b [PR]) geeignet [39–41]. Sowohl der „total motile sperm count“ als auch der Anteil normal geformter Spermien werden von verschiedenen Autoren als Orientierungshilfe bei der Indikationsstellung für ART herangezogen [39, 42, 43] (Abb. 1). Ebenso sind die Ergebnisse der Ejakulatanalyse wesentliche Entscheidungsgrundlage, ob aufseiten des Mannes eine konservative, ggf. medikamentöse Behandlung in Betracht kommt [5].

Interessant sind neuere epidemiologische Studien zu einer möglichen Assoziation zwischen Ejakulatqualität sowie Morbidität und Mortalität. In longitudinalen Studien waren eingeschränkte Spermienparameter wie Konzentration/Gesamt-

zahl mit einem erhöhten Risiko verbunden, langfristig zu erkranken und einer stationären Behandlung zu bedürfen, vor allem wegen kardiovaskulärer Faktoren und Diabetes mellitus [44, 45]. Im Zusammenhang mit männlicher Infertilität wurde auch über ein erhöhtes individuelles und familiäres Risiko berichtet, an Malignomen zu erkranken, wobei hier maligne Keimzelltumoren im Vordergrund stehen [46]. Die Ejakulatanalyse ist somit möglicherweise auch ein aussagekräftiger Biomarker für die allgemeine Gesundheit des Mannes.

## ■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## ■ Fazit für die Praxis

- Die auf einer erweiterten Datengrundlage berechneten neuen Referenzbereiche für die Standardvariablen des SpermioGRAMMS erlauben nach wie vor keine dichotome Unterscheidung zwischen „fertil“ und „infertil“. Die Variablen des Basis-SpermioGRAMMS stellen lediglich Surrogatparameter dar.
- In der klinischen Routine besteht aber die Notwendigkeit einer konkreten Beratung des Paares bezüglich des weiteren diagnostischen und therapeutischen Vorgehens.
- Das nach Vorgaben der WHO erstellte SpermioGRAMM und die Referenzbereiche können trotz Beschränkung der WHO auf methodische Aspekte Entscheidungsgrundlage für eine individuelle Festlegung des reproduktionsmedizinischen Vorgehens sein.
- Es wäre wünschenswert, die verfügbaren Studiendaten zum prognostischen Stellenwert der Ergebnisse der Ejakulatanalyse auch innerhalb des WHO-Laborhandbuches zu kommentieren, um Über- bzw. Fehlinterpretationen des SpermioGRAMMS vorzubeugen.

## Literatur:

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* 2015; 13: 37.
2. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, et al. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod* 2016; 31: 2108–18.
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9: e1001356.
4. Nieschlag E. Aufgaben und Ziele der Andrologie. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds) *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2009; 4–12.
5. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology* 2018; 6: 513–24.
6. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al. EAU Guidelines on Male Infertility. EAU Guidelines Office Arnhem, The Netherlands, 2019; <http://uroweb.org/guideline/male-infertility> (zuletzt gesehen 05.09.2022).
7. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline Part I. *Fertil Steril* 2021; 115: 54–61.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“). *Bundesanzeiger AT* 17.10.2014 B3; letzte Änderung BAnz AT 01.06.2017 B4.
9. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen im Rahmen der assistierten Reproduktion. *Dtsch Arztebl* 11. 05. 2018; DOI: 10.3238/arztebl.2018.Rili\_assReproduktion\_2018.
10. Toth B, et al. Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). S2k-Leitlinie, AWMF-Register Nr. 015/085, 02/2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html> (zuletzt gesehen: 05.09.2022).
11. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5<sup>th</sup> ed., WHO Press, Geneva, 2010.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6<sup>th</sup> ed., WHO Press, Geneva, 2021.
13. Köhn FM, Schuppe HC. Das WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates – Darstellung und Kommentierung der Unterschiede zwischen der 5. und 6. Auflage. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2022; 19: 177–82.
14. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017; 23: 660–80.
15. Köhn FM, Kliesch S, Pinggera GM, et al. Andrologische Diagnostik vor einer reproduktionsmedizinischen Behandlung. *Urologe A* 2020; 59: 855–68.
16. Tüttelmann F, Nieschlag E. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds). *Andrologie – Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. 3. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2009; 90–6.
17. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 544–53.
18. Schuppe HC, Wyrwoll MJ, Fietz D, Tüttelmann F. Störungen der Spermato- und Spermiogenese. In: Nieschlag E, Behre HM,

- Kliesch S, Nieschlag S (eds). *Andrologie*. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2022; in Druck.
19. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, et al. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril* 2017; 107: 74–82.
20. Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod* 2017; 32: 18–31.
21. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis. *Med Genet* 2018; 30: 12–20.
22. Schuppe HC, Köhn FM, Steger K. Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin. In: Diedrich K, et al (Hrsg). *Reproduktionsmedizin*. Springer Reference Medizin. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2019.
23. Ochsendorf F, Weberschock T. Die andrologische Basisdiagnostik – von der körperlichen Untersuchung zum Spermogramm. *Gyn Endo* 2019; 17: 210–8.
24. Campbell MJ, Lotti F, Baldi E, et al. Distribution of semen examination results 2020 – A follow up of data collated for the WHO semen analysis manual 2010. *Andrology* 2021; 9: 817–22.
25. Silva AF, Ramalho-Santos J, Amaral S. The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. *Reproduction* 2021; 162: R55–R71.
26. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al. Urogenitale Infektionen und männliche Fertilität. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 339–46.
27. Castellini C, D'Andrea S, Martorella A, et al. Relationship between leukocytospermia, reproductive potential after assisted reproductive technology, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Andrology* 2020; 8: 125–35.
28. Henkel R, Offor U, Fisher D. The role of infections and leukocytes in male infertility. *Andrologia* 2021; 53: e13743.
29. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, et al. Leukocytospermia is not an informative predictor of positive semen culture in infertile men: results from a validation study of available guidelines. *Hum Reprod Open* 2020; 2020: hoaa039.
30. Nordhoff V, Kliesch S. Spermienfunktionsdiagnostik im neuen WHO-Labormanual 2021 – eine Aufwertung? *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2022; 19: 184–9.
31. Snick HK, Snick TS, Evers JL, et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12: 1582–8.
32. Björndahl L, Mortimer D, Barratt CLR, et al. A practical guide to basic laboratory andrology. Cambridge University Press, Cambridge, 2010.
33. Chiu YH, Edifor R, Rosner BA, et al; EARTH Study Team. What does a single semen sample tell you? Implications for male factor infertility research. *Am J Epidemiol* 2017; 186: 918–26.
34. Guzik DS, Overstreet JW, Factor-Litwak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001; 345: 1388–93.
35. Boeri L, Fallara G, Pozzi E, et al. The impact of different WHO reference criteria for semen analysis in clinical practice: Who will benefit from the new 2021 thresholds for normal semen parameters? *Andrology* 2022; 10: 1134–42.
36. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al; Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine Study Group. Role of semen analysis in subfertile couples. *Fertil Steril* 2011; 95: 1013–9.
37. van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, et al. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 495–500.
38. Ozarda Y, Sikaris K, Streichert T, et al. Distinguishing reference intervals and clinical decision limits – A review by the IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2018; 55: 420–31.
39. Hamilton JA, Cissen M, Brandes M, et al. Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Hum Reprod* 2015; 30: 1110–21.
40. Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, et al. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? *Hum Reprod* 2021; 36: 2121–33.
41. van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, et al. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 75: 661–8.
42. Mazzilli R, Vaiarelli A, Dovere L, et al. Severe male factor in in vitro fertilization: definition, prevalence, and treatment. An update. *Asian J Androl* 2022; 24: 125–34.
43. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl* 2012; 14: 103–8.
44. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, et al. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016; 105: 629–36.
45. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, et al. Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: A danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 2017; 86: 910–7.
46. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM, et al. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 2018; 109: 6–19.
47. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, et al. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, 2000.
48. Schuppe HC, Köhn FM. Therapieversuche bei idiopathischer männlicher Subfertilität. In: Michel MS, Janetschek G, Wirth M, Sulser T (Hrsg). *Die Urologie*. 2. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2022; in Druck
49. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, et al. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update* 2021; 28: 15–29.



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)