

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

KÖHN FM, SCHILL W-B, SCHUPPE H-C

Welchen Einfluß haben Umweltfaktoren auf die Ejakulatqualität?

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2000; 10 (4) (Ausgabe
für Österreich), 15-25*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



WELCHEN EINFLUSS HABEN UMWELT-FAKTOREN AUF DIE EJAKULATQUALITÄT?

Summary

Potential environmental hazards should be carefully evaluated during clinical assessment of male fertility disorders. Apart from drugs or factors related to lifestyle such as alcohol and tobacco smoke, various environmental and occupational agents, both chemical and physical, may impair male reproductive functions. With regard to the complex regulation of the male reproductive system, different compartments and cell types have to be considered as possible targets. However, our knowledge of single exogenous

factors and their mechanisms of action in humans is very limited as extrapolation of results from experimental animal studies remains difficult. For the clinical andrologist, the assessment of relevant exposures to reproductive toxicants by taking detailed histories is still most important. In conjunction with epidemiological studies in occupational and environmental medicine, more data from both exposed and unexposed men have to be collected according to standardized protocols in order to identify or confirm potential reproductive hazards.

Sexualverhalten, Spermatogenese, Oogenese, Hormonhaushalt, Beginn der Pubertät, physiologische Reaktionen in Zusammenhang mit Befruchtungsfähigkeit, dem Befruchtungsvorgang selbst sowie Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zur Nidation. Hieraus wird ersichtlich, daß die reproduktionstoxikologische Wirkung von Umweltsubstanzen mit Effekten auf die Spermatogenese allein nicht erfaßt wird. Dennoch stützt sich die Mehrzahl der Studien noch auf die konventionellen Standardsamenparameter.

Andererseits lassen epidemiologisch relevante Parameter wie die Infertilitätsrate (keine Konzeption nach einem Jahr regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr), das Zeitintervall bis zum Auftreten einer Schwangerschaft und die standardisierte Geburtenrate (aktuelle Anzahl an Geburten im Vergleich zur erwarteten Anzahl entsprechend der Bevölkerungsstatistik) keinen eindeutigen Rückschluß auf einen andrologischen Sterilitätsfaktor zu, weil sie maßgeblich von der weiblichen Fertilität abhängig sind. Deshalb besteht bei der Mehrzahl von Substanzen lediglich ein Verdacht auf Reproduktionstoxizität. Das US General Accounting Office hat Anfang der 90er Jahre bei Ethylalkohol, Cadmium, Schwefelkohlenstoff, Chlordecon, Chloropren, Dibromochlorpropan, Ethylendibromid, 2-Ethoxyethanol, 2-Methoxyethanol, Ethylenoxid, Blei, Quecksilber und Vinylchlorid einen entsprechenden Verdacht geäußert.

ZUSAMMENFASSUNG

Männliche Fertilitätsstörungen können auch durch Umwelteinflüsse bedingt sein. Angesichts der komplexen Regulation der Spermatogenese ergeben sich vielfältige Angriffspunkte für exogene Noxen wie Genußgifte, Pharmaka, Berufsstoffe, Umweltchemikalien oder physikalische Faktoren. Gesicherte Erkenntnisse liegen allerdings nur für wenige Noxen vor, nicht zuletzt aufgrund der begrenzten Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde. In der andrologischen Praxis hat nach wie vor die anamnestische Identifizierung möglicher Expositionsrisiken den höchsten Stellenwert. Doch auch systematische Datenerhebungen nach standardisierten Kriterien bei exponierten und nicht exponierten Männern sind wertvoll, um potentielle Reproduktionstoxine frühzeitig erfassen zu können.

EINLEITUNG

Fertilitätsstörungen beim Mann können multifaktoriell sein; die aus verschiedenartigen schädigenden Mechanismen resultierende Klinik ist häufig ähnlich und äußert sich z. B. nur in einer Spermatogenesestörung mit reduzierter Ejakulatqualität. Aus dem Symptom einer eingeschränkten Spermaqualität lassen sich somit nur in den seltensten Fällen Rückschlüsse auf die Pathogenese ziehen. Das gilt für krankheitsbedingte Fertilitätsstörungen ebenso wie für Umwelteinflüsse auf die männliche Fruchtbarkeit.

Gemäß den Richtlinien der Europäischen Union und der US Environmental Protection Agency werden die toxikologischen Endpunkte zur Beurteilung von Beeinträchtigungen der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit wie folgt definiert: Libido,

SÄKULÄRE TRENDS DER SPERMAQUALITÄT

Eine Debatte über mögliche Beeinträchtigungen der Ejakulatqualität wurde bereits zwischen 1974 und 1980 geführt [1]. Nelson und Bunge [2] machten auf eine Abnahme der Ejakulatqualität aufmerksam und nahmen Teile der 20 Jahre später erneut geführten Diskussion vorweg: „First, the standards of fertility established by MacLeod in 1951 no longer hold true. Second, and by far more important, something has altered the fertile male population to depress the semen quality remarkably.“

Die Diskussion fand aber erst Anfang der 90er Jahre durch die Studie von Carlsen et al. [3] weltweite Beachtung, da anhand einer Metaanalyse von 61 Publikationen aus den Jahren 1938 bis 1990 für den genannten Zeitraum eine Abnahme der Spermatozoenkonzentration von 113 auf 66 Mio/ml berechnet wurde. Die Autoren sahen einen Zusammenhang zwischen der von ihnen postulierten Abnahme der Ejakulatqualität und der Zunahme testikulärer Tumoren, bzw. Kryptorchismus und Hypospadie [4]. Sie empfahlen weitere Untersuchungen über die mögliche Verursachung durch in die Umwelt gelangte Östrogene oder östrogenartig wirkende Noxen. Eine gesteigerte Exposition gegenüber solchen Substanzen könnte sowohl durch die infolge veränderter Ernährung erhöhten Verfügbarkeit endogener Östrogene als auch durch die Aufnahme zuvor in die Umwelt freigesetzter Östrogene (orale Kontrazeptiva, Viehzucht) verursacht sein [5].

Die Studie von Carlsen et al. [3] ist aber aufgrund methodischer Probleme nicht unumstritten geblieben. Olsen et al. [6] führen als Schwachpunkte der Studie aus: a) mögliche Beeinflussung der Aussage durch Einschluß selektionierter Männer, die für ihre Population nicht repräsentativ gewesen sind; b) die Variabilität der Voraussetzungen bei der Probengewinnung, insbesondere die teilweise nicht standardisierten Abstinenzzeiten; c) der Mangel an Daten, die in den ersten 30 Jahren der Studie erhoben wurden; d) der Nichteinschluß einer Studie über 14.476 Männer, deren Ejakulate zwischen den Jahren 1966 und 1977 in einem Labor andrologisch untersucht worden waren und die keinen signifikanten Abfall der Spermatozoendichte und des Ejakulatvolumens aufwiesen [1]; e) das Unvermögen anderer statistischer Modelle, die gleiche kontinuierliche Abnahme der Ejakulatqualität nachzuvollziehen. Darüber hinaus fällt die Mehrzahl der von Carlsen et al. [3] berücksichtigten Studien (78,7%) und Männer (88,1%) in die letzten 20 Jahre des Erhebungszeitraums. Werden nur diese Daten ausgewertet, ist nach Berechnungen von Olsen et al. [6] sogar ein leichter Anstieg der Spermatozoendichte zu verzeichnen. Zu einer anderen Beurteilung kommen Swan et al. [7] in ihrer erneuten statistischen Auswertung der Metaanalyse von Carlsen et al. [3]. Mit verschiedenen statistischen Modellen bestätigten sie den Abwärtstrend der Ejakulatqualität. Auch methodische Probleme wie unterschiedliche Zählmethoden der Spermatozoenkonzentration oder Charakteristika der untersuchten Populationen scheinen den Abwärtstrend der

Spermaqualität alleine nicht erklären zu können [8].

Fisch und Goluboff [9] und Saidi et al. [10] haben auf die Bedeutung geographischer Unterschiede der Spermatozoenkonzentrationen fertiler Männer aufmerksam gemacht. Diese regionalen Abweichungen der Spermaqualität sind nicht nur in den USA, sondern auch in Europa beobachtet worden [11]. Daß solche geographischen Unterschiede eine klinische Relevanz besitzen, zeigt die Arbeit von Joffe [12]. Finnische Männer haben eine deutlich höhere Spermatozoenkonzentration als Männer aus England. Gleichzeitig ist die Fertilität finnischer Paare signifikant besser als die englischer Paare. Wird die Studie von Carlsen et al. [3] nach geographischen Gesichtspunkten ausgewertet, stellt man fest, daß alle über 100 Männer umfassenden Studien vor 1970 aus den USA und 80% davon aus New York stammten. Dagegen wurden 80% der nach 1970 berücksichtigten Studien in anderen Regionen der Welt erhoben. Dies könnte die Ergebnisse insofern wesentlich beeinflusst haben, als die New Yorker Studien generell höhere Spermatozoendichten aufwiesen. Somit würden geographische Unterschiede der Ejakulatqualität die Aussage der Studie beeinträchtigen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist die fehlende Standardisierung der Untersuchungsmethoden, die bei den verschiedenen Studien zur Ermittlung der Ejakulatqualität zur Anwendung kamen [13]. Handelsman [14] zeigte zudem, daß verschiedene Populationen mit nach Selbstauskunft fertilen und gesunden Männern, die sich als Samenspender für heterologe

Inseminationen oder Studien zur Erprobung neuer Kontrazeptiva zur Verfügung stellten, z. T. erheblich voneinander abweichende Ejakulatqualitäten aufweisen können. Da viele Studien über einen Trend der Ejakulatqualität solche Kollektive einschließen, können sich daraus erhebliche Probleme bezüglich der Aussagekraft dieser Untersuchungen ergeben.

In einer Reihe neuerer retrospektiver Studien wurde eine Abnahme der Spermatozoenzahlen entweder widerlegt [14–21] oder bestätigt [22–29]. Die Studien umfaßten fertile Männer ebenso wie Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch. In neuesten Untersuchungen aus Nordeuropa (Dänemark) fanden sich bei unselektionierten jungen Männern in 21 % bzw. 43 % Spermatozoenkonzentrationen $< 20 \times 10^6/\text{ml}$ bzw. $< 40 \times 10^6/\text{ml}$ und damit ein relativ hoher Anteil suboptimaler Spermatozoenkonzentrationen [30]. Obwohl die WHO als Grenzwert für eine normale Spermatozoenkonzentration $20 \times 10^6/\text{ml}$ festgelegt hat, zeigen neuere Studien, daß erst bei Spermatozoenkonzentrationen $> 40 \times 10^6/\text{ml}$ keine weitere signifikante Zunahme der Konzeptionswahrscheinlichkeit zu erwarten ist [31]. Bei Zuchttieren wie Bullen, Ebern, Schafsböcken und Hengsten konnte keine Abnahme der Spermatozoenzahlen zwischen den Jahren 1932 und 1995 bzw. 1981 und 1996 nachgewiesen werden [32, 33].

PROBLEME BEI REPRODUKTIONS- TOXIKOLOGISCHEN UNTERSU- CHUNGEN

Reproduktionstoxikologische Fragestellungen beim Menschen werden

mit Hilfe epidemiologischer Ansätze (siehe oben), durch tierexperimentelle Studien, in vitro-Experimente oder den Nachweis von Schadstoffen im menschlichen Organismus bearbeitet. Ein großes Problem ist die hohe intraindividuelle Variabilität der Spermaqualität, die nicht nur von der Abstinenz und dem allgemeinen Gesundheitszustand abhängig ist [34].

Die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen ist durch speziesspezifische Unterschiede z. B. der Spermatogenese limitiert. Die Fertilität bei Nagern kann auch dann noch unbeeinträchtigt bleiben, wenn die Spermatozoenkonzentration um 90 % abnimmt. Bei in vitro-Testsystemen besteht nicht immer eine ausreichende Sicherheit, daß die experimentellen Bedingungen den Verhältnissen *in vivo* entsprechen.

Die Beeinträchtigung der männlichen Fertilität ist oft multifaktorieller Genese, so daß „Fruchtbarkeit“ in ihrer Komplexität nicht mittels eines Markers meßbar ist. In den letzten Jahren sind auch Untersuchungen von Spermatozoenfunktionen wie z. B. der akrosomalen Reaktion durchgeführt worden, die eine Beeinflussbarkeit durch Metalle oder Insektizide zeigten [35–37].

SCHÄDIGENDE WIRKUNG VON REPRODUKTIONSTOXINEN

Die reproduktionstoxische Wirkung von Umweltnoxen kann sich prätestikulär, testikulär oder posttestikulär entfalten. Bei Männern, die gegenüber Herbiziden exponiert sind, fanden sich Veränderungen der FSH-Konzentrationen im Serum als möglicher

prätestikulärer Wirkungsmechanismus einer umweltrelevanten Substanz [38]. Die reduzierten FSH-Level könnten mit einer eingeschränkten Stimulation der Spermatogenese assoziiert sein. Hormonelle Veränderungen können aber auch die Folge einer testikulären Schädigung durch Umwelttoxine sein. Als Beispiel seien die erhöhten FSH-Werte bei Männern genannt, die gegenüber Pestiziden exponiert sind oder Nikotin konsumieren [39, 40].

Schädigungen der Spermatogenese und somit testikuläre Wirkmechanismen spielen sicher eine zentrale Rolle bei reproduktionstoxikologischen Fragestellungen. Neben direkten zytotoxischen und genotoxischen Effekten sind Funktionsstörungen der Sertoli- oder Leydig-Zellen zu berücksichtigen. Die Komplexität der männlichen Keimbahn macht eine genaue Betrachtung des Einwirkungszeitpunktes einer Noxe erforderlich [41]. So kann in der Frühschwangerschaft die Einwanderung der primordialen Geschlechtszellen in die in der 5. Woche entstehende Gonadenanlage und im weiteren Verlauf der erste Proliferationsschub dieser Zellen (Prospermatogonien) gestört werden. In den ersten Lebensmonaten entstehen in einem zweiten Proliferationsschub Stammzellen (Stammprospermatogonien), deren Verlust irreversibel ist. Nach dem 6. Lebensmonat ruhen die mitotische Aktivität der Geschlechtszellen sowie hormonelle Aktivität und Teilung der Leydig-Zellen bis zum Einsetzen der Pubertät. Zu diesem Zeitpunkt beginnen erneut mitotische Teilungen der Spermatogonien; „differenzierende“ Spermatogonien treten in die Meiose (Reifeteilung)

ein, die über tetra- und diploide Spermatozyten zu haploiden Spermatiden führt. Störungen der Meiose können z. B. zu Disomien führen. Das Risiko für Disomien des Chromosoms 18 sowie der Gonosomen ist bei Männern mit Exposition gegenüber Pestiziden erhöht [42]. Beim Erwachsenen stellen Spermatogonien kurz vor Erreichen der Mitose, pachytäne Spermatozyten und initiale Spermatiden „Problemstadien“ der Keimbahn dar, an denen Zellen bevorzugt zugrunde gehen [41]. Auch der komplizierte Prozeß der Spermatidendifferenzierung bis zur Freisetzung der Spermien aus dem Keimepithel kann gestört werden, während die reifen Spermien vergleichsweise widerstandsfähig gegenüber exogenen Noxen sind. Die Proliferationsaktivität der Sertolizellen endet in der Pubertät mit dem Auftreten der ersten meiotischen Keimzellen (Ausbildung der Blut-Hoden-Schranke), spätere Verluste können nicht mehr kompensiert werden.

Über posttestikulär wirkende Reproduktionstoxine ist beim Menschen wenig bekannt. Denkbar sind sowohl Veränderungen der Flüssigkeitssekretion des Nebenhodens, der Spermatozoenreifung oder des Transportes.

UNTERSCHIEDE IN DER EMPFINDLICHKEIT GEGENÜBER UMWELTNOXEN DURCH FREMDSTOFFMETABOLISMUS UND GENETISCHE FAKTOREN

Neben der Aufnahme in den Körper, der Dosis, der Dauer und dem altersbezogenen Zeitpunkt der Exposition gegenüber einem

reproduktionstoxisch wirksamen Fremdstoff kommt seiner Verteilung und Verstoffwechslung im Organismus eine besondere Bedeutung zu [43]. Die meisten Fremdstoffe müssen bioaktiviert werden, bevor sie ihre Wirkung entfalten. Reaktive Metabolite können an zelluläre Bestandteile wie DNS, RNS oder Proteine binden und so reproduktionstoxische Effekte auslösen. Ebenso sind hormonähnliche Wirkungen eines Fremdstoffes zu berücksichtigen. Unter den auch außerhalb der Leber anzutreffenden Enzymsystemen spielt das Cytochrom-P450 (CYP) -System eine wesentliche Rolle, dessen vorwiegend fremdstoffmetabolisierende Familien ein breites Spektrum von Substraten wie z. B. polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe haben. Es ist vorstellbar, daß genetisch determinierte Unterschiede in der Metabolisierung von Fremdstoffen die individuelle Empfänglichkeit des Mannes für Fertilitätsstörungen mitbestimmen. Erste klinische Daten über die Häufigkeit von Polymorphismen des CYP1A1 bei Männern mit Fertilitätsstörungen stützen diese Hypothese [44]. Neuere präliminäre Studien beschäftigen sich zudem mit dem Einfluß verschiedener Genotypen für die Serum-Paraoxonase auf die Spermaqualität bei Arbeitern, die gegenüber Pestiziden exponiert sind, da bestimmte Genotypen mit einer besseren Detoxifizierung gegenüber Organphosphat-Pestiziden assoziiert sind [45].

PHYSIKALISCHE FAKTOREN

Bezüglich physikalischer Faktoren liegen präzise Daten über die Wirkung ionisierender Strahlung vor [46]. Dosisabhängig kommt

es zu einer Schädigung der Spermatogenese, insbesondere der proliferierenden Spermatogonien, die bereits ab 0,5 Gy zu einer Oligozoospermie führt und oberhalb 3 Gy meist irreversibel ist [47].

Von größerer epidemiologischer Bedeutung ist der Umweltfaktor Temperatur [48, 49]. Eine Zunahme der „time to pregnancy“ wurde bei beruflicher Hitze-Exposition oder überwiegend sitzender Position in Kraftfahrzeugen beobachtet [50]. Auch eine Reduktion der Spermaqualität durch Lebensgewohnheiten wie heiße Bäder, Saunabesuche oder das Tragen enger Unterwäsche mit einer entsprechenden Erhöhung der Skrotaltemperatur wird diskutiert [51]. Neuere Untersuchungen weisen auf skrotale Temperaturerhöhungen durch Einmalwindeln bei Säuglingen hin [52]. Für die jahreszeitlichen Schwankungen mit einer Abnahme der Spermaqualität im Sommer sind wahrscheinlich andere Faktoren als die Temperatur verantwortlich [53]. Höhere Temperaturen alleine scheinen aber die Fertilität bei Männern noch nicht negativ zu beeinflussen. In einer Untersuchung an 692 Männern, die im Bereich der Schmelzöfen einer Aluminium verarbeitenden Fabrik beschäftigt waren, konnte bei den gegenüber Hitze exponierten Beschäftigten sogar eine höhere Geburtenrate nachgewiesen werden als bei 588 Arbeitern aus dem gleichen Betrieb, die nicht Hitze-exponiert waren [54].

Durch die zunehmende Verbreitung von Mobiltelefonen bestand in den letzten Jahren besonderes Interesse an den Auswirkungen elektromagnetischer Felder auf die männliche Fertilität. Beein-

trächtigungen der Spermatogenese sind schon in den 50er Jahren bei Soldaten der US-Armee berichtet worden, die in Radarstationen gewollt ihre Gonaden der Mikrowellenstrahlung exponiert hatten, um damit in kontrazeptiver Absicht eine vorübergehende Sterilität zu induzieren [55]. Nach derzeitigem Wissensstand ist unter alltäglichen Bedingungen nicht von einem ernsthaften Gefährdungspotential elektromagnetischer Felder (z. B. Mobiltelefone) auszugehen [48, 54].

NIKOTIN, ALKOHOL

Obwohl der Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und reduzierter Ejakulatqualität in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert wird, belegen die Metaanalyse sowie eine neuere Untersuchung von Vine et al. [56, 57], daß Raucher reduzierte Spermatozoenkonzentrationen haben. Spermatozoen von Rauchern weisen zudem beeinträchtigte Spermatozoenfunktionen, Schädigungen der axonemalen Ultrastruktur sowie erhöhte Disomieraten auf [39, 58, 59].

Beim Alkohol sind direkt testikulärtoxische Wirkungen bekannt [60]. Sekundär können über Schädigungen der Leber endokrinologische Störungen auftreten und die Spermatogenese beeinträchtigen. Häufig betreffen die entsprechenden Untersuchungen Alkoholiker. Bei Patienten von Infertilitätsprechstunden hingegen ist eine Korrelation zwischen Alkoholkonsum und Spermaqualität bisher nicht sicher nachweisbar [61].

Über die Wirkung von Drogen wie Marihuana, Kokain oder

Opiate auf die Spermatogenese ist wenig bekannt; das vermehrt beobachtete Auftreten einer Gynäkomastie weist jedoch auf eine Interaktion mit endokrinen Regelkreisen hin [62].

MEDIKAMENTE

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermatozoen selber und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden [63, 64]. Medikamente mit Blockade des autonomen Nervensystems oder alpha-adrenerger Rezeptoren können zu Ejakulationsstörungen führen (Trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-Inhibitoren, Guanethidin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Reserpin, Thiazide).

Daneben treten Erektionsstörungen auch bei vielen psychotrop wirksamen Medikamenten (Chlorpromazin, Chlorprothixen, Haloperidol, Perphenazin, Thioridazin, Triflupromazin) und Benzodiazepinen (Alprazolam, Chlordiazepoxid, Lorazepam) auf [65]. Tranquilizer und Antidepressiva verursachen neben Ejakulations- ebenfalls Erektionsstörungen. Neben den oben genannten Tranquilizern, Antidepressiva und Antihypertensiva müssen auch Kardiaka (z. B. Digitalispräparate), Diuretika (z. B. Chlortalidon, Hydrochlorothiazide, Spironolacton), Lipidsenker (z. B. Clofibrinsäure), H₂-Blocker (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Migränemittel (z. B. Dihydroergotamin), Antiphlogistika (z. B. Indometacin), Abmagerungsmittel (z. B. Fenfluramin), Opiate, Glukokortikoide, Östrogene und Gestagene berücksichtigt werden [66].

Die am besten untersuchten Substanzen mit direkter gonadotoxischer Wirkung sind sicherlich Zytostatika. Ihre reproduktionstoxikologische Potenz ist auf eine direkte Hemmung des Keimepithels und Störungen der hormonellen Regelkreise zurückzuführen.

Weitere direkt die Spermatogenese hemmende Medikamente können Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiemetika (Metoclopramid) und Antiepileptika (Diphenylhydantoin) sowie bestimmte Antibiotika (Nitrofurantoin, Gentamycin, Cotrimoxazol) in hoher Dosierung sein. Auch von Salazosulfapyridin sind negative Effekte auf die Spermatogenese beschrieben worden, die wahrscheinlich durch den Metaboliten Sulfapyridin hervorgerufen werden [67].

Natürlich können Hormone wie Östrogene, Gestagene oder Androgene, aber auch Glukokortikoide in höherer Dosierung durch negative Feedback-Mechanismen die Ausschüttung von Gonadotropinen und damit die Spermatogenese hemmen. Häufiger sind arzneimittelbedingte Störungen der männlichen Fertilität durch antiandrogene (Spironolacton, Cimetidin, Flutamid) oder östrogenartige (Digitalis) Wirkungen, sowie durch Substanzen, die die Androgensynthese beeinflussen (Aminoglutethimid, Etomidat, Ketokonazol), hervorgerufen.

BERUFSSTOFFE

Obwohl bei einer Vielzahl von umwelt- und arbeitsplatzrelevanten Substanzen negative

Effekte auf die männliche Fertilität vermutet werden, liegen wirklich gesicherte Erkenntnisse nur bei wenigen Stoffen vor.

Ein klassisches Beispiel ist das in den 70er Jahren auf Bananen- und anderen Obstplantagen eingesetzte Nematizid 1,2-Dibrom-3-chlorpropan (DBCP), das je nach Expositionsdauer eine teilweise irreversible Schädigung der Spermatogenese bis zur Azospermie sowie eine Erhöhung der Gonadotropine verursachte [68, 69]. In Verlaufsstudien konnte gezeigt werden, daß bei einem Teil der Männer nach Exposition prophylaxe mehrere Jahre später eine Regeneration der Spermatogenese einsetzen kann [68]. Für weitere Pestizide oder deren Bestandteile wie z. B. Kepon, Ethylendibromid, DDT und seine Metabolite oder 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin-(TCDD)-haltige Mittel wird eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität diskutiert [70]. Als relevante Schadstoffe wurden darüber hinaus Glykolether (z. B. 2-Ethoxyethanol) und Kohlenstoffdisulfid aus der Gruppe der organischen Lösungsmittel identifiziert [70, 71]. Dagegen ist die Datenlage bei anderen organischen Lösungsmitteln wie Azeton, Methylchlorid und Tetrachlorethylen bezüglich ihrer negativen Effekte auf die Ejakulatqualität unsicher [70].

Als gesicherte Reproduktionstoxine gelten die Schwermetalle Blei und Quecksilber mit ihren Verbindungen [72], während ein schädigender Einfluß von Cadmium, Mangan, Quecksilber oder Boron auf die Spermatogenese bei Exposition von Männern gegenüber diesen Schwermetallen

nicht gesichert ist [70]. Eine herabgesetzte Libido wurde nach Hg-Intoxikation berichtet [70, 72]. HgCl₂ und CdCl₂ beeinträchtigten *in vitro* die Spermatozoen-Zervikalmukus-Interaktion [73]. Vor Einführung entsprechender arbeitshygienischer Maßnahmen wurden schwerwiegende Hodenfunktionsstörungen nach Bleiintoxikationen beobachtet [70]. In einer neueren Studie fand sich bei infertilen Männern im Vergleich zu fertilen Kontrollen eine signifikant höhere Bleikonzentration im Seminalplasma [74]. Die Datenlage über eine mögliche Korrelation zwischen Spermatozoenkonzentration und Bleikonzentration in Blut oder Seminalplasma ist allerdings widersprüchlich. Alexander et al. [75] berichteten über dosisabhängig reduzierte Spermatozoenkonzentrationen bei Arbeitern mit erhöhten Bleikonzentrationen im Serum, wohingegen Jockenhövel et al. [74] keine Unterschiede bei den Bleikonzentrationen im Serum fertiler und infertiler Männer nachweisen konnten. Auch Hovatta et al. [76] fanden keine Korrelationen zwischen Bleikonzentrationen im Serum und Spermatozoenkonzentrationen im Ejakulat. Ein anderes Metall, das negative Effekte auf die Spermaqualität zu haben scheint, ist Aluminium [76].

Eine weitere Stoffgruppe, deren reproduktionstoxikologische Bewertung beim Menschen noch nicht abschließend möglich ist, umfaßt die aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie z. B. Benzol, Toluol oder Styrol. Entweder liegen für diese Substanzen keine entsprechenden Untersuchungen vor, oder es gelang kein Nachweis einer Beeinträchtigung der

Spermatogenese [70]. Lediglich in einer neuen Studie an Arbeitern einer mexikanischen Gummifabrik wurde über verminderte Spermatozoenkonzentration, Motilität und einen erhöhten Anteil morphologisch fehlgeformter Spermatozoen bei exponierten Männern im Vergleich zu einer nicht-exponierten Kontrollgruppe berichtet [77].

Große Beachtung haben in den letzten Jahren Fremdstoffe mit hormonähnlicher Wirkung gefunden. Sowohl der fragliche allgemeine Abwärtstrend in der Spermienproduktion als auch Hinweise auf eine Zunahme von Hodentumoren werden mit einer vermehrten Exposition gegenüber solchen Substanzen in Zusammenhang gebracht [5, 78]. Neben Phyto- und Mykoöstrogenen können verschiedene Chemikalien aus Industrie und Umwelt, wie die bereits genannten Pestizide, polychlorierte Biphenyle (PCB), Dioxine, Bisphenol A, Alkylphenole oder Phthalate, östrogenähnliche, antiöstrogene oder antiandrogene Eigenschaften aufweisen; sie werden auch als „endocrine disruptors“ bezeichnet [5, 79, 80]. Alleine in den USA sind ca. 400 wissenschaftliche Projekte auf Effekte von „endocrine disruptors“ fokussiert [81]. Die in der Umwelt persistenten chlorierten Kohlenwasserstoffe wie PCB konnten sowohl im männlichen als auch im weiblichen Genitaltrakt in relevanten Konzentrationen nachgewiesen werden [82, 83]. Die Datenbasis für eine fundierte reproduktionstoxikologische Risikoabschätzung beim Menschen ist jedoch noch unzureichend [84]. Interessanterweise war bei Männern, deren Mütter in der Schwangerschaft

Diethylstilbestrol eingenommen hatten, die Häufigkeit genitaler Fehlbildungen erhöht, die Fertilität jedoch offensichtlich nicht vermindert [85]. Es ergaben sich aber Hinweise für eine gestörte sexuelle Differenzierung von Reptilien, die gegenüber Insektiziden exponiert waren [86].

Literatur:

- MacLeod J, Wang Y. Male fertility potential in terms of semen quality: a review of the past, a study of the present. *Fertil Steril* 1979; 31: 103–16.
- Nelson CMK, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril* 1974; 25: 503–7.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609–13.
- Giwercman A, Skakkebaek NE. The human testis—an organ on risk? *Int J Androl* 1992; 15: 373–5.
- Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392–5.
- Olsen GW, Bodner KM, Ramlow JM, Ross CE, Lipshultz LI. Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited. *Fertil Steril* 1995; 63: 887–93.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1228–32.
- Swan SH, Elkin EP. Declining semen quality: can the past inform the present? *Bioessays* 1999; 21: 614–21.
- Fisch H, Goluboff ET. Geographic variation in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 1014–6.
- Saidi JA, Chang DT, Goluboff ET, Bagiella E, Olsen G, Fisch H. Declining sperm counts in the United States? A critical review. *J Urol* 1999; 161: 460–2.
- Federation Française des CECOS, Auger J, Jouannet P. Evidence for regional differences of semen quality among fertile french men. *Hum Reprod* 1997; 12: 740–5.
- Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet* 1996; 347: 1519–22.
- Lerchl A, Nieschlag E. Gibt es eine Spermienkrise? *Dt Arztebl* 1996; 93: A2465–8.
- Handelsman DJ. Sperm output of healthy men in Australia: magnitude of bias due to self-selected volunteers. *Hum Reprod* 1997; 12: 2701–5.
- Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod* 1999; 14: 731–5.
- Berling S, Wölner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod* 1997; 12: 1002–5.
- Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieuisset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *Br Med J* 1996; 312: 471–2.
- Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analysis in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 1009–14.
- Lemcke B, Behre HM, Nieschlag E. Frequently subnormal semen profiles of normal volunteers recruited over 17 years. *Int J Androl* 1997; 20: 144–52.
- Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril* 1996; 65: 1015–20.
- Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl* 1996; 19: 11–7.
- Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, Deligianni V, Simou M. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the Greater Athens area during the period 1977–1993. *Hum Reprod* 1996; 11: 1936–41.
- Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281–5.
- Bilotta P, Guglielmo R, Steffe M. Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years. *Minerva Ginecol* 1999; 51: 223–31.
- Bonde JP, Kold-Jensen T, Brixen-Larsen S, Abell A, Scheike T, Hjøllund NH, Kolstad HA, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek NE, Keiding N, Olsen J. Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 407–13.
- Glöckner D, Gaevart K, Kleinstejn J. Declining sperm quality in men of childless couples. *Andrologia* 1998; 30: 55.
- Irvine DS, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken RJ. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996; 312: 467–71.
- Van Waelegheem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F. Deterioration of sperm qualities in young healthy Belgian men. *Hum Reprod* 1996; 11: 325–9.
- Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983–1996. *Int J Androl* 1999; 22: 178–83.
- Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, Keiding N, Skakkebaek NE. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod* 2000; 15: 366–72.
- Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjøllund NH, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T, Giwercman A, Olsen J, Skakkebaek NE. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172–7.
- Multigner L, Magistrini M, Ducot B, Spira A. Secular trends in stallions between 1981 and 1996. *J Androl* 1999; 20: 763–8.
- Setchell BP. Sperm counts in semen of farm animals 1932–1995. *Int J Androl* 1997; 20: 209–14.
- Cagnacci A, Maxia N, Volpe N. Diurnal variation of semen quality in human males. *Hum Reprod* 1999; 14: 106–9.
- Köhn FM, Schuppe HC, Schill WB, Jeyendran RS. Hydrogen hexachloroplatinate induces the acrosome reaction in human spermatozoa. *Int J Androl* 1995; 18: 321–25.
- Pflieger-Bruss S, Körner W, Köhn FM, Hanf V, Hagenmaier H, Schill WB. Effects of single polychlorinated biphenyls

- on human sperm acrosome reaction. *Reprod Domes Anim* 1997; 32: 83.
37. Turner KO, Syvanen M, Meizel S. The human acrosome reaction is highly sensitive to inhibition by cyclodiene insecticides. *J Androl* 1997; 18: 571–5.
38. Garry VF, Burroughs B, Tarone R, Kesner JS. Herbicides and adjuvants: an evolving view. *Toxicol Ind Health* 1999; 15: 159–67.
39. Harkonen K, Viitanen T, Larsen SB, Bonde JP, Lahdetie J. Aneuploidy in sperm and exposure to fungicides and lifestyle factors. ASCLEPIOS. A European concerted action on occupational hazards to male reproductive capability. *Environ Mol Mutagen* 1999; 34: 39–46.
40. Padungtod C, Lasley BL, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Reproductive hormone profile among pesticide factory workers. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 1038–47.
41. Hilscher W. Umwelt und Fertilität – ein Beitrag zur Sensibilität der männlichen Keimbahn gegenüber Umwelttoxinen. *Z Hautkr* 1985; 60: 1040–65.
42. Padungtod C, Hassold TJ, Millie E, Ryan LM, Savitz DA, Christiani DC, Xu X. Sperm aneuploidy among Chinese pesticide factory workers: scoring by the FISH method. *Am J Ind Med* 1999; 36: 230–8.
43. Schuppe H-C, Döhr O, Abel J, Fritsche E. Zur Bedeutung des Fremdstoffmetabolismus für die männliche Fertilität. *Fertilität* 1998; 13 (Suppl 1): S17–S23.
44. Fritsche E, Schuppe HC, Döhr O, Ruzicka T, Gleichmann E, Abel J. Increased frequencies of cytochrome P4501A1 polymorphisms in infertile men. *Andrologia* 1998; 30: 125–8.
45. Padungtod C, Niu T, Wang Z, Savitz DA, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Paraoxonase polymorphism and its effect on male reproductive outcomes among Chinese pesticide factory workers. *Am J Ind Med* 1999; 36: 379–87.
46. Hoyes KP, Morris ID. Environmental radiation and male reproduction. *Int J Androl* 1996; 19: 199–204.
47. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665–78.
48. Jung A. Die Bedeutung elektromagnetischer Strahlung und Hitze für die männliche Fertilität. *Fertilität* 1998; 13 (Suppl. 1): 42–6.
49. Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod* 1998; 13: 2122–5.
50. Thonneau P, Ducot B, Bujan L, Mieusset R. Heat exposure as a hazard to male fertility [letter] *Lancet* 1996; 347: 204–5.
51. Mieusset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contribution to male infertility: a review. *Int J Androl* 1995; 18: 169–84.
52. Partsch CJ, Aukamp M, Sippell WC. Scrotal temperature (ST) in male infants aged 1 to 12 months: effect of the use of different napkins. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl. 1): S10–S11.
54. Mur JM, Wild P, Rapp R, Vautrin JP, Coulon JP. Demographic evaluation of the fertility of aluminium industry workers: influence of exposure to heat and static magnetic fields. *Hum Reprod* 1998; 13: 2016–9.
53. Levine RJ, Brown MH, Bell M, Shue F, Greenberg GN, Bordson BL. Air-conditioned environments do not prevent deterioration of human semen quality during the summer. *Fertil Steril* 1992; 57: 1075–83.
55. Cleary SF. Reproductive toxic effects of electromagnetic radiation. In: Witorsch RJ (ed). *Reproductive Toxicology*. Raven Press, New York, 1995; 265–82.
56. Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 61: 35–43.
57. Vine MF, Tse CKJ, Hu PC, Truong KY. Cigarette smoking and semen quality. *Fertil Steril* 1996; 65: 835–42.
58. El Mulla KF, Köhn FM, El Beheiry AH, Schill WB. The effect of smoking and varicocele on human sperm acrosin activity and acrosome reaction. *Hum Reprod* 1995; 10: 3190–4.
59. Zavos PM, Correa JR, Karagounis CS, Ahparaki A, Phoroglou C, Hicks CL, Zarmakoupis-Zavos PN. An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1998; 69: 430–4.
60. Pajarinen J, Karhunen PJ. Spermatogenic arrest and “Sertoli cell-only” syndrome – common alcohol-induced disorders of the human testis. *Int J Androl* 1994; 17: 292–9.
61. Dunphy BC, Barratt CL, Cooke ID. Male alcohol consumption and fecundity in couples attending an infertility clinic. *Andrologia* 1991; 23: 219–21.
62. Langer J. Gynäkomastie durch Pharmaka. *Dermatosen* 1989; 37: 121–47.
63. Köhn FM, Schill WB. Iatrogene Einflüsse auf die männliche Fertilität: Medikamente. *Fertilität* 1998; 13 (Suppl. 1): 31–3.
64. Schill W-B. Medikamentöse Einflüsse auf die männliche Fertilität. *MedWelt* 1989; 40: 1247–51.
65. Shaban SF. Treatment of abnormalities of ejaculation. In: LI Lipshultz, SS Howards (eds). *Infertility in the male*. Mosby Year Book, St. Louis, 1991, 409–26.
66. Porst H. Erektile Impotenz. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1987, 20–3.
67. Schill WB, Przybilla B. Arzneimittel-Nebenwirkungen auf die männliche Fertilität. *Z Hautkr* 1985; 60: 1066–82.
68. Potashnik G, Porath A. Dibromochloropropane (DBCP): a 17-year reassessment of testicular function and reproductive performance. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 1278–91.
69. Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 1977; 2 (8051): 1259–61.
70. Tas S, Lauwerys R, Lison D. Occupational hazards for the male reproductive system. *Crit Rev Toxicol* 1996; 26: 261–307.
71. Veulemans H, Steeno O, Masschelein R, Groeseneken D. Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br J Ind Med* 1993; 50: 71–8.
72. Paul M. Occupational reproductive hazards. *Lancet* 1997; 349: 1385–8.
73. Eggert-Kruse W, Rohr G, Jochum R, Adolph M, Runnebaum B. Der Einfluß von Schwermetallen auf die Interaktion zwischen humanen Spermien und Zervikalmukus. *Dtsch Med Wschr* 1992; 117: 1383–9.
74. Jockenhövel F, Bals-Pratsch M, Bertram HP, Nieschlag E. Seminal lead and copper in fertile and infertile men. *Andrologia* 1990; 22: 503–511.
75. Alexander BH, Checkoway H, van Netten C, Muller CH, Ewers TG, Kaufman JD, Mueller BA, Vaughan TL, Faustman EM. Semen quality of men employed at a lead smelter. *Occup Environ Med* 1996; 53: 411–6.
76. Hovatta O, Venalainen ER, Kuusimäki L, Heikkilä J, Hirvi T, Reima I. Aluminium, lead and cadmium concentrations in seminal plasma and spermatozoa, and semen quality in Finnish men. *Hum Reprod* 1998; 13: 115–9.

77. De-Celis R, Feria-Velasco A, Gonzalez-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedron-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril* 2000; 73: 221–8.
78. Adami HO, Bergström R, Möhner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, Tretli S, Teppo L, Ziegler H, Rahu M, Gurevicius R, Stengrevics A. Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer* 1994; 59: 33–8.
79. Comhaire F, Dhooge W, Zalata A, Depuydt C, Mahmoud A, Schoonjans F. Östrogenartig wirkende Umwelttoxene. *Fertilität* 1998; 13 (Suppl. 1): 6–8.
80. Schäfer WR, Zahradnik HP, Frijus-Plessen N, Schneider K. Anthropogene Substanzen mit unerwünschter Östrogenwirkung. *Umweltmed Forsch Prax* 1996; 1: 35–42.
81. Kavlock RJ. Overview of endocrine disruptor research activity in the United States. *Chemosphere* 1999; 39: 1227–36.
82. Schlebusch H, Wagner U, van der Ven H, Al-Hasani S, Diedrich K, Krebs D. Polychlorinated Biphenyls: the occurrence of the main congeners in follicular and sperm fluids. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 663–7.
83. Wagner U, Schlebusch H, van der Ven H, van der Ven K, Diedrich K, Krebs D. Accumulation of pollutants in the genital tract of sterility patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 683–8.
84. Pflieger-Bruss S. Polychlorierte Kohlenwasserstoffe und männliche Fertilität. *Fertilität* 1998; 13 (Suppl.1): 14–6.
85. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL. Fertility in men



Priv.-Doz. Dr. med. Frank-Michael Köhn

Geboren 1961 in Essen, D. Von 1980 bis 1986 Studium der Humanmedizin an den Universitäten Regensburg und München. 1986 Promotion in München. Von 1988 bis 1992 Dermatologische Facharztausbildung an der Dermatologischen Abteilung, Bethesda-Krankenhaus, Freudenberg (Chefarzt: Prof. Dr. med. G. Lüders). Von 1989 bis 1993 Fortsetzung der Ausbildung am Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen (Gef. Dir. Prof. Dr. med. Dr. habil. W.-B. Schill). 1992 Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1993 bis 1994 Ausbildungsstipendium der DFG am Rush-Presbyterian St. Luke's Medical Center, Chicago, USA. Seit 1994 Oberarzt am Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen. 1995 Zusatzbezeichnung „Allergologie“. 1997 Prüfung als „Clinical Andrologist“ der European Academy of Andrology. 1997 Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“. 1997 Leitender Oberarzt. 1998 Habilitation. Seit 1999 Leitender Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. J. Ring).

Korrespondenzadresse:

*Priv. Doz. Dr. med. F.-M. Köhn
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
Technische Universität München
D-80802 München, Biedersteiner Straße 29
e-mail: Frank.Koehn@lrz.tu-muenchen.de*

exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 1995; 332: 1411–6.

86. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-

disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993; 101: 378–84.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)