

## Semenanalyse, nut en onnut

J.T.M. VREEBURG

De semenanalyse is een van de hoekstenen van het fertiliteitsonderzoek. Traditionele semenparameters als concentratie, motiliteit en morfologie hebben diagnostische en prognostische waarde. De beschikbare literatuurgegevens laten zien dat er een relatie is tussen de kwaliteit van het semen en de kans op zwangerschap. De waarde van de semenanalyse is helaas beperkt. Zelfs bij een relatief slechte kwaliteit van het semen is er nog een reële kans op zwangerschap. De diagnostische en prognostische betekenis van de uitslag van de semenanalyse is sterk afhankelijk van het laboratorium waar het onderzoek is uitgevoerd en de onderzochte patiëntenpopulatie. Hierdoor zijn de referentiewaarden van de WHO of de resultaten van degelijk, elders uitgevoerd onderzoek, niet zonder meer toepasbaar.

*Trefwoorden: semenanalyse; concentratie; motiliteit; morfologie; infertilititeit; voorspellende waarde; prognostische waarde*

De semenanalyse wordt verricht om zicht te krijgen op de vruchtbaarheid van de man. Helaas heeft de uitslag van de semenanalyse maar een beperkte voorspellende waarde. Zo is het jaar na de analyse de kans op zwangerschap voor mannen met een half miljoen zaadcellen/ml nog ruim 40 procent van de kans die mannen hebben met meer dan 10 miljoen progressief motiele zaadcellen/ml (1). Alvorens gebruik te maken van de uitslag van de semenanalyse, dient nagegaan te worden of de semenanalyse goed is uitgevoerd, volgens internationaal geaccepteerde en gestandaardiseerde methodes zoals beschreven in de WHO-handleiding (2). Wanneer hiervan wordt afgeweken dienen deze methodes geëvalueerd te zijn ten opzichte van de WHO-methodes. Als de geproduceerde uitslag volgens de regels der kunst is verkregen, kan een verantwoorde voorspelling gedaan worden met behulp van referentiewaarden die met deze methodieken voor een vergelijkbare patiëntenpopulatie bepaald zijn. Er wordt maar in een enkel laboratorium aan bovengenoemde voorwaarden voldaan, onder meer, omdat als regel de referentiewaarden van de WHO worden gehanteerd. Verschillende recente studies hebben echter laten zien dat er getwijfeld moet wor-

den aan de algemene geldigheid van deze waarden. Niettemin staat vast dat er een relatie is tussen de kwaliteit van het semen en de kans op zwangerschap, zowel bij paren die voor het eerst trachten kinderen te krijgen als in de groep die onvervulde kinderwens heeft.

### Relatie tussen concentratie, motiliteit en morfologie en de fertiliteit

#### *De 20 miljoen-grens voor concentratie*

Algemeen wordt aangenomen dat de waarde voor de zaadcelconcentratie waar beneden de kans op bevruchting gaat afnemen,  $20 \times 10^6$  spermatozoa/ml is. Deze grenswaarde werd voor het eerst genoemd in 1951 (3) en is gebaseerd op een vergelijking van de frequentie van voorkomen van zaadcelconcentraties bij mannen van fertiele paren (mannen met verzoek om vasectomie) en mannen van paren met onvervulde kinderwens (tabel 1). In dit onderzoek bleek de frequentie waarmee zaadcelconcentraties onder de  $20 \times 10^6$  spermatozoa/ml voorkomen, bij mannen van infertiele paren 3 maal zo groot te zijn als bij fertiele mannen (tabel 1). Hieruit trokken de onderzoekers de volgende conclusie: "We interpret this to mean that it is at the 20 million/cc level that we must consider real infertility as beginning although we cannot preclude conception as possible below that level."

In de loop der jaren is het getal van  $20 \times 10^6$  spermatozoa/ml veelvuldig ter discussie gesteld en zijn zowel hogere als lagere grenswaarden voorgesteld. In een onderzoek (4) bij 190 Franse fertiele mannen (mannen met een verzoek om vasectomie) en 2889 infertiele mannen werd na statistische analyse van de getallen al een afname van de fertiliteit gevonden wanneer de concentratie onder de  $60 \times 10^6$  spermatozoa/ml kwam. Deze hogere waarde kan zowel het gevolg zijn van de statistische analyse als van de andere samenstelling van de populatie infertiele mannen. In Frankrijk werd toentertijd als regel pas semenonderzoek gedaan als bij de vrouw geen afwijking was gevonden. In het Amerikaanse onderzoek (3) van infertiele paren werd begonnen met semenonderzoek. Hierdoor bevinden zich onder de zogenaamd infertiele mannen meer fertiele mannen van infertiele vrouwen. Lagere grenswaarden van  $10 \times 10^6$  (5) of zelfs  $5 \times 10^6$  (6; tabel 2) spermatozoa/ml zijn aannemelijk gemaakt. De gegevens in tabel 2 laten zien dat het percentage zwangerschappen alleen in de groep mannen met minder dan  $5 \cdot 10^6$  zaadcellen per ml kleiner is. De getallen lijken betrouwbaar aangezien de concentratie tussen 1950 en 1952 door één onderzoeker bepaald werd door telling in een hemocytometer.

*Afdeling Endocrinologie en Voortplanting, Erasmus Universiteit Rotterdam, Rotterdam*

Correspondentie: Dr. J.T.M. Vreeburg, afdeling Endocrinologie en Voortplanting, Erasmus Universiteit Rotterdam, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam  
e-mail: vreeburg@endov.fgg.eur.nl

**Tabel 1.** Frequentieverdeling van zaadcelconcentratie bij fertiele mannen en mannen van paren met kinderwens

Conc. spermatozoa 10 <sup>6</sup> /ml	Macleod et al. (3) (1951)		David et al. (4) (1979)		Rel. kans op infert.
	Fertiel %	Infertiel %	Fertiel %	Infertiel %	
<20	5	16	7	29	5-10*
20-40	12	13	10	16	3,1
40-60	12	11	15	14	1,7
60-80	14	13	14	9	1,0
80-100	13	9	16	7	1,0
100-120	10	9	10	6	1,0
120-140	8	8	8	4	1,0
140-160	5	5	7	3	1,0
>160	21	16	13	12	>1.3

\*Relatieve kans op infertiliteit: onder 10x10<sup>6</sup> 10 maal en tussen 10 en 20x10<sup>6</sup> 5 maal zo groot als bij waarden tussen 60x10<sup>6</sup> en 160x10<sup>6</sup>

#### *Recente gegevens verkregen in de algemene populatie*

Recent zijn de resultaten gerapporteerd van een studie naar de relatie tussen semenkwaliteit en zwangerschap bij 400 Deense paren die voor het eerst poogden om kinderen te krijgen (7). De paren werden 6 cycli gevolgd (figuur 1). Uit de resultaten blijkt dat de kans op zwangerschap stijgt wanneer de concentratie toeneemt van 0 tot 40x10<sup>6</sup> spermatozoa per ml. Bij verdere stijging boven de 40x10<sup>6</sup> spermatozoa per ml, bleek de kans op zwangerschap niet verder toe te nemen. Wanneer de WHO-norm van 20x10<sup>6</sup> spermatozoa per ml op deze gegevens wordt toegepast, wordt een duidelijk verschil in fertiliteit tussen de groep boven en onder deze grenswaarde zichtbaar: na 6 cycli was het zwangerschapspercentage in de groep met meer dan 20x10<sup>6</sup> spermatozoa per ml bijna tweemaal zo groot als in de groep met minder dan 20x10<sup>6</sup> spermatozoa per ml. In een vergelijkbare prospectieve studie (8) bleek de grenswaarde tussen fertiel en infertiel rond de 30x10<sup>6</sup> spermatozoa /ml te liggen. Het percentage morfologisch normale zaadcellen bleek, onafhankelijk van de concentratie, sterk gerelateerd aan de kans op zwangerschap. In de Deense studie is er een vrijwel lineaire toename in zwangerschapskans met een factor 2,5 wanneer het percentage normale vormen, beoordeeld volgens de WHO 1992 handleiding, toeneemt van 10% tot 60%. In de eerder genoemde studie van Zinaman et al. (8) bleek de kans op zwangerschap pas af te nemen als het percentage normaal gevormde zaadcellen, beoordeeld volgens de strikte criteria, onder de 8% komt. De 8%-grens is duidelijk lager dan de grens die in de Deense studie gevonden is en grotendeels te verklaren uit de criteria die gebruikt werden om de morfologie te beoordelen. Niettemin is van belang te weten dat ook bij gebruik van strikte criteria, laboratoria dezelfde monsters sterk verschillend kunnen beoordelen. De motiliteitsbepaling, die in het Deense onderzoek op klassieke wijze in een Makler telkamer bij 37 °C werd uitgevoerd, liet zien dat onder de 30% motiliteit de kans op zwangerschap afneemt. Bij multivariate analyse van verschillende semenparameters als concentratie, morfologie en motiliteit, bleek dat de motiliteit geen

of geringe toegevoegde waarde had. Hetzelfde werd gevonden in het onderzoek van Zinaman et al. (8). De beperkte waarde van de motiliteitsbepaling in deze studies is mogelijk het gevolg van de in beide studies gebruikte methode. Na meting van de motiliteit met behulp van CASA (computer assisted semen analysis), bleek onafhankelijk van de zaadcelconcentratie, het percentage en de concentratie zaadcellen met een goede progressieve motiliteit wel significant voorspellend te zijn voor de kans op zwangerschap. Als goed progressieve zaadcellen werden die zaadcellen beschouwd die een curvilineaire snelheid hadden van meer dan 25 µm/sec, (ongeveer motiliteit a van WHO). De relatie tussen deze snelheid en de kans op zwangerschap is waarschijnlijk het gevolg van het fysiologisch gegeven dat een snelheid van 25 µm/sec nodig is om het cervixslijm te kunnen penetreren. Het percentage zwangerschappen nam lineair toe van 40% tot 80% als het percentage snel progressieve zaadcellen toeneemt van 0% tot 100% (9). Voorts bleek een concentratie van 25-30 miljoen snel progressieve zaadcellen per ml de grenswaarde waar beneden de kans op infertiliteit toeneemt.

#### *Recente gegevens in de fertiele en infertiele populatie*

In 1997 rapporteerden Ombelet et al. (10) de semenparameters van 144 fertiele en 143 infertiele mannen in Belgisch Limburg. De fertiele mannen hadden allen recent binnen 12 maanden een zwangerschap tot stand gebracht, de infertiele mannen waren hier niet

**Tabel 2.** Percentage zwangerschappen en de tijd (follow up 20 jaar) tot de eerste zwangerschap in relatie tot de zaadcelconcentratie bij mannen van infertiele paren (Bostofte et al.; 6)

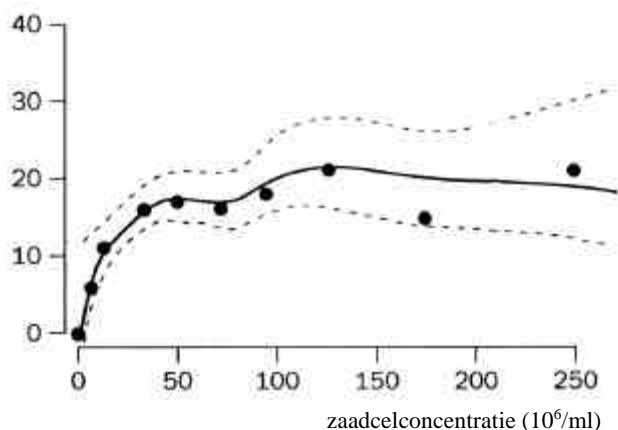
Concentratie (10 <sup>6</sup> /ml)	Aantal paren	<3 jaar %	3-6 jaar %	>6 jaar %	totaal %
<5	75	8	4	5	17
5-20	108	21	9	8	38
20-40	130	20	6	10	36
40-200	696	25	8	8	41
>200	65	28	6	8	42

**Tabel 3.** Gemiddelde semenparameters bij fertiele en infertiele mannen (Ombelet et al.; 10)

	volume	concentratie	(a+b+c)-motiel	a-motiel	morfologie
fertiel	3,1 ml	53x10 <sup>6</sup> spz/ml	53 %	17 %	12,0 % normaal
infertiel	3,1 ml	33x10 <sup>6</sup> spz/ml	46 %	12 %	6,6 % normaal

in geslaagd, ondanks het feit dat bij hun partners geen fertiliteitbelemmerende factoren aanwezig waren. Met uitzondering van het volume bleken alle gemeten parameters, waaronder de concentratie, de motiliteit en de morfologie, significant te verschillen tussen de twee groepen (tabel 3). Met behulp van ROC (receiver operating characteristics) -analyse werd vastgesteld dat 10% normale morfologie (strikte criteria) het best van alle parameters discrimineert tussen fertiel en infertiel. Mannen met meer dan 10% normale vormen zijn in 95% van de gevallen vruchtbaar, terwijl mannen met minder dan 10% normale vormen in 27% van de gevallen infertiel zijn. De concentratie bleek ook in deze studie meer waarde te hebben dan de motiliteit. In een soortgelijk prospectief onderzoek (11) onder ruim 60 fertiele en 60 infertiele mannen, bleek het percentage progressief motiele (a+b motiliteit) zaadcellen en het percentage normale vormen (strikte criteria, morfologie gescoord door Kruger) het best te discrimineren tussen fertiel en infertiel. Onder de 10% normale vormen bleek de kans op infertiliteit 29%, onder de 5% normale morfologie was de kans op infertiliteit 65%. Voorts werden als grenswaarden voor motiliteit en concentratie 14% progressieve motiliteit en 9x10<sup>6</sup> spermatozoa/ml vastgesteld. In een in Duitsland uitgevoerd onderzoek (12) bij een groep van 89 infertiele mannen met een gemiddelde infertiliteitsduur van 4 jaar bleek slechts één (4%) op de 27 mannen met een zaadcelmorfologie (strikte criteria) van minder dan 7% normale vormen binnen een jaar een zwangerschap te verwekken, terwijl boven de 7% normale vormen 17 (27%) van de 62 mannen een zwangerschap teweegbrachten (tabel 4). Andere onderzoekers bleken een betere voorspelling over de

kans op fertiliteit te kunnen doen door het bepalen van de motiliteit dan door het scoren van de morfologie. Het percentage snel lineair progressieve zaadcellen (grade a) gemeten met semi-automatische apparatuur, bleek in het laboratorium van Comhaire (13) het best te discrimineren tussen fertiele (korte tijd eerder een zwangerschap verwekt) en infertiele mannen (mannen van paren met onvervulde kindervens). Ook in een prognostisch Engels onderzoek (14) bij 222 mannen met partners zonder fertiliteitbelemmerende factoren bleek het totale aantal zaadcellen en het totaal aantal goed progressief motiele zaadcellen (motiliteit a, gemeten met CASA) het best te correleren met de kans op spontane zwangerschap. De 54 mannen die tijdens de follow-up periode van 22 maanden een zwangerschap verwekten, hadden een gemiddeld percentage goed progressieve (a-motiliteit) zaadcellen van 28%, terwijl de infertiele mannen 14% goed progressieve zaadcellen hadden. In een groot retrospectief onderzoek onder meer dan 1000 infertiele paren bleek de motiliteit sterk gecorreleerd te zijn met de kans op en de snelheid waarmee zwangerschap bereikt werd (15). Bij 38% van de paren ontstond tijdens behandeling een zwangerschap. Het cumulatief zwangerschapspercentage na één jaar was in de groep met een zaadcelmotiliteit van meer dan 40% vier maal zo groot als in de groep met minder dan 40% motiliteit. Na vier en acht jaar was het cumulatief zwangerschapspercentage driemaal zo hoog in de groep met de hoge motiliteit als in de groep met de lage motiliteit. In een in het Universitair Medisch Centrum Utrecht ontwikkeld model om de kans op zwangerschap bij infertiele paren te voorspellen bleek naast een aantal parameters als duur van de infertiliteit, leeftijd van de vrouw, primaire /secundaire infertiliteit van de vrouw, infertiliteit in familie man en postcoïtum-test, het percentage motiele zaadcellen als enige semenparameter voldoende informatief te zijn (16). Toename van het percentage motiliteit met 10% doet volgens dit model in de bestudeerde groep patiënten de kans op zwangerschap met 12% toenemen.

**Figuur 1.** Relatie tussen de zaadcelconcentratie en de kans op zwangerschap per cyclus. Het percentage zwangerschappen bij meer dan 430 paren gedurende de studie van 6 maanden was boven de 20x10<sup>6</sup> sperm./ml 65%, onder de 20x10<sup>6</sup> sperm./ml 36%.**Tabel 4.** Zaadcelmorfologie (strikte criteria) en het optreden van spontane zwangerschap na een infertiliteit van 4 jaar (12)

Normale vormen	% zwangerschap*
≤ 7%	4
> 7%	27
<14%	11
≥14%	34

\* zwangerschap binnen een jaar

**Tabel 5.** Referentiewaarden WHO 1999 (2)

Volume	2,0 ml of meer
Zaadcelconcentratie	20x 10 <sup>6</sup> /ml of meer
Totaal aantal zaadcellen	40x10 <sup>6</sup> of meer in het ejaculaat
Motiliteit	50% of meer met progressieve (a+b) motiliteit of 25% of meer met snel (a) progressieve motiliteit
Morfologie	*
Leukocyten	minder dan 1x10 <sup>6</sup> /ml
Vitaliteit	75% of meer levend
MAR-test	minder dan 50% motiele zaadcellen bindt bolletjes
pH	7,2 of meer

\*multicenter studies worden uitgevoerd om tot een referentiewaarde te komen

## Referentiewaarden

### *In vivo* fertiliteit

Het staat vast dat de concentratie, de motiliteit en de morfologie factoren zijn die gerelateerd zijn aan de kans op zwangerschap. De vele studies die gedaan zijn, zijn echter niet eensluidend in hun conclusie omtrent de grenswaarden van de verschillende parameters en hun relatie met de fertiliteit. Dit lijkt samen te hangen met de bepalingmethode van een bepaalde parameter en de samenstelling van de bestudeerde populatie mannen. Waarschijnlijk is ook de belangstelling en expertise van onderzoekers een belangrijke factor. De auteurs van de handleiding WHO 1999 beseften dat de door hen voorgestelde referentiewaarden geen algemene geldigheid hebben. In de ontwerpversie van de handleiding werden geen ondergrenzen van het normale fertiele gebied van concentratie, motiliteit en morfologie vermeld. In de definitieve versie is dit wel het geval voor concentratie en motiliteit (tabel 5). Wellicht zijn in het licht van de bovenbeschreven literatuurgegevens, 30-40 % (a+b)-motiliteit en 15-20% (a)-motiliteit als referentiewaarden reëler dan de 50% (a+b)-motiliteit en de 25% (a)-motiliteit. De referentiewaarde voor de morfologie gescoord volgens de WHO 1999, heeft waarschijnlijk een laboratoriumafhankelijke waarde tussen de 7% en 15%. Een concentratie zaadcellen beneden de 20x10<sup>6</sup>/ml is waarschijnlijk gerelateerd aan verminderde vruchtbaarheid, niet zozeer doordat het aantal onvoldoende zou zijn maar meer doordat een relatief lage zaadcelproductie veroorzaakt wordt door een slechte spermatogenese. Hierdoor worden niet alleen minder, maar ook functioneel slechtere zaadcellen geproduceerd, hetgeen meestal ook tot uiting komt in een verminderde motiliteit en morfologie. Bij statistische analyse van zaadcellenparameters blijken concentratie, motiliteit en morfologie sterk gecorreleerd. Toch blijft bepaling van deze drie parameters noodzakelijk omdat bij individuele patiënten één parameter sterk afwijkend kan zijn terwijl de andere normaal zijn, een situatie die zich bijvoorbeeld voordoet bij globozoospermie. Dat een lage zaadcelconcentratie op zich geen fertiliteitbelemmerende factor is, blijkt uit het

feit dat bij lage zaadcelconcentraties (rond de 1x10<sup>6</sup>/ml) bij hypogonadotrope hypogonadisten die behandeld worden met gonadotropinen, vrij gemakkelijk zwangerschappen ontstaan (17).

### *Geassisteerde voortplanting*

De grenswaarden die gehanteerd worden om nog met een redelijke kans op succes IUI en IVF te kunnen toepassen zijn aanmerkelijk lager. In de meeste laboratoria wordt geen IUI meer gedaan als in het opgewerkte monster minder dan 0,5-1,0x10<sup>6</sup> progressief bewegende (a+b motiliteit) spermatozoa/ml voorkomen. Voor IVF zijn in het uitgangsmonteer 1,0x10<sup>6</sup> progressief bewegende (a+b motiliteit) spermatozoa/ml nodig. Voor ICSI is één levende zaadcel met een normale morfologie voldoende. Bij deze voortplantingstechnieken wordt in de bijdrage van Curfs in dit themanummer uitgebreid stilgestaan.

## Overige bepalingen

### *Antilichamen tegen zaadcellen*

In het verleden werd de diagnose immunologische infertiliteit gesteld op grond van serumtiters bepaald met b.v. de tray agglutinatie test (TAT) of de gelatine agglutinatie test. Pas bij serumtiters vanaf 1/32 kon gedacht worden aan een immunologische oorzaak voor de infertiliteit omdat vanaf die titer de infertilitetsduur van paren met kinderwens begon toe te nemen (18). Bij zeer hoge titers was de kans op zwangerschap vrijwel nihil. Tegenwoordig wordt in Nederland de aanwezigheid van antilichamen tegen zaadcellen in veel laboratoria vastgesteld met behulp van de MAR (mixed agglutination reaction) -test. Bij deze test binden latexpartikels of erythrocyten beladen met IgG of IgA via anti-IgG- of -IgA-antistoffen aan zaadcellen met IgG of IgA op hun oppervlak. Tijdens de eerste semenanalyse wordt nagegaan of er zaadcellen zijn met IgG-antilichamen (partikels binden) en als dit het geval is, welk percentage van de zaadcellen partikels bindt. Bij aanwezigheid van een positieve test (meer dan 40% à 50% van de zaadcellen bindt partikels) wordt getest op IgA. Op deze wijze wordt vrijwel alle immunologische infertiliteit ontdekt omdat alleen bij uitzondering IgA zonder IgG voorkomt. Er wordt aangenomen dat IgA-antilichamen meer fertiliteitbelemmerend zijn dan IgG. Mogelijk is deze opvatting ontstaan door de geringere gevoeligheid van de IgA-test (19, 20). Er is waarschijnlijk sprake van een immunologische oorzaak of bijdrage aan de infertiliteit als meer dan 40% à 50% van de motiele zaadcellen positief is in de IgG-MAR-test (21). Dikwijls zijn 100% van de zaadcellen positief, waardoor er minder twijfel bestaat over de diagnose immunologische infertiliteit.

### *Leukocyten, pH en vitaliteit*

De aanwezigheid van meer dan 1x10<sup>6</sup> leukocyten/ml ejaculaat - leukocytospermie - wordt als abnormaal beschouwd. Het is echter onduidelijk of waarden boven deze grens gerelateerd zijn aan infertiliteit. Er is weliswaar gevonden dat een toename in het aantal leukocyten gepaard gaat met meer semenafwijkingen,

maar het is niet altijd duidelijk of de leukocytospermie het gevolg of de oorzaak is van de semenafwijkingen, of dat aan beide dezelfde oorzaak - b.v. accessoireklierinfectie - ten grondslag ligt. Niettemin staat vast dat leukocyten door vorming van ROS (reactive oxygen species) membraanschade kunnen veroorzaken (22). In het algemeen levert pH-meting bij een normaal volume van het semen geen informatie op. Slechts bij een klein volume gepaard gaand aan een azoöspermie kan een lage pH het vermoeden van het ontbreken van de zaadblazen (CBAVD) of een obstructie van de ductus ejaculatorius bevestigen. Wellicht is het tijd de pH-meting niet meer standaard uit te voeren. De vitaliteitstest wordt uitgevoerd als meer dan 50 % van de zaadcellen immotiel is. Met deze test wordt nagegaan of immotiele zaadcellen dood zijn of levend. Ook de vitaliteitstest heeft beperkte waarde. De test is nuttig als gedacht wordt aan intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI), maar kan verder als weinig informatief bestempeld worden.

#### *Biochemische bepalingen in het ejaculaat*

In de loop der jaren zijn vele accessoirekliersecreten als citroenzuur, zink en zure fosfatase voor prostaatfunctie, fructose voor zaadblaasfunctie en carnitine en  $\alpha$ -glucosidase voor epididymisfunctie in het semen bepaald. In het algemeen kan gesteld worden dat deze bepalingen alleen in een bepaalde goed omschreven vraagstelling informatief kunnen zijn en zeker geen plaats in de routine verdienen.

#### *Samengestelde waarden van zaadcellparameters en de postcoïtumtest*

Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat combinatie van verschillende semenvariabelen zoals concentratie, motiliteit en morfologie tot een betere discriminatie tussen fertiel en infertiel kan leiden dan de afzonderlijke waarden. Glazener et al. (23) toonden aan dat de MNSD (motile normal sperm density) het best discrimineert. Bij paren, waarvan bij de vrouw geen fertiliteitsbelemmerende factor aanwezig was, ontstond in 57% van de gevallen binnen 18 maanden een zwangerschap als de MNSD boven de  $4 \cdot 10^6$  / ml was. Bij een lagere MNSD was dat in 30% van de gevallen. In hetzelfde onderzoek werd gevonden dat de PCT (post-coïtumtest) een veel betere voorspeller is van de fertiliteit dan de semenanalyse. Een positieve PCT (een of meer progressief motiele zaadcellen in elk gezichtsveld; gezichtsveld 400x) ging gepaard met een zwangerschapskans van 56%, terwijl een negatieve PCT (geen progressief motiele zaadcellen) leidde tot 15% kans op zwangerschap. De sterk voorspellende waarde van de PCT hangt waarschijnlijk samen met het feit dat motiele zaadcellen alleen in het cervixslijm kunnen worden aangetroffen als deze een goede morfologie, motiliteit en levensduur hebben. De test heeft als nadeel dat hij slecht gestandaardiseerd is en lastig uitvoerbaar met als gevolg foute uitslagen. Mogelijk is dit ook de oorzaak van het verschil van mening over de waarde van de test (24). Als de PCT negatief was had de MNSD nog verdere informatieve waarde. Bij een waarde boven de  $4 \cdot 10^6$  / ml was de kans op zwangerschap 23%, er-

onder 6%. Ook in de eerder genoemde studie van Ayala et al. (15) bleken samengestelde waarden als MSC (motile sperm concentration) of TMSC (total motile sperm concentration) beter te correleren met de kans op zwangerschap dan alleen het percentage motiliteit. Ombet et al. (10) vonden geen extra discriminerend vermogen in de combinatie van concentratie, motiliteit en morfologie: het percentage normaal gevormde zaadcellen discrimineerde beter tussen de fertiele en infertiele mannen dan de combinatie van de verschillende factoren.

#### **Slotopmerkingen**

De uitslag van de semenanalyse heeft een beperkte prognostische waarde. Alleen bij slechte waarden is de kans op zwangerschap sterk verminderd, maar nog steeds niet nul. Dit hangt waarschijnlijk samen met het feit dat ook in slechte ejaculaten fertiele zaadcellen kunnen voorkomen en dat de kwaliteit van het semen slechts een van de factoren is die de kans op zwangerschap van een paar bepaalt. In de loop der jaren zijn een aantal modellen ontwikkeld om met behulp van de verschillende anamnestiche en laboratoriumgegevens de kans op zwangerschap te berekenen. Comhaire ontwikkelde een model, waarmee de kans op zwangerschap berekend kan worden door gebruik te maken van de duur van de infertiliteit, de leeftijd van de vrouw en een aantal fertiliteitsbelemmerende factoren bij man en vrouw (25). In dit model bleek een matige oligozoöspermie ( $2,0-19,9 \cdot 10^6$  spermatozoa/ml) de zwangerschapskans 20% kleiner te maken, een ernstige oligozoöspermie ( $0,1-1,9 \cdot 10^6$  spermatozoa/ml) 60%. Het eerder genoemde model van Eimers et al. (16), waarin gebruik gemaakt wordt van de leeftijd van de vrouw, de duur van de infertiliteit, primaire /secondaire infertiliteit van de vrouw, fertiliteitsproblemen in de familie van de man en een PCT, bleek niet aan kracht te winnen wanneer naast het percentage motiele zaadcellen andere semenparameters ingevoerd werden. In een ziekenhuis in Zeeland werden 2 berekeningsmethodes ontwikkeld (26). Bij beschikbaarheid van een PCT werd alleen gebruik gemaakt van de duur van de infertiliteit en tuba- en ovulatiedefecten. In het alternatieve model zonder PCT werden drie extra gegevens, waaronder een WHO-semendefect, ingevoerd. Een semendefect volgens de WHO blijkt in dit model de kans op zwangerschap met 40% te verkleinen. Bovenstaande laat zien dat er in prognostische modellen nauwelijks gebruik gemaakt wordt van de verschillende semenparameters. Dit is mogelijk het gevolg van het feit dat de verschillende parameters onderling samenhangen. Wellicht speelt ook mee dat de uitslagen van bepalingen, als motiliteit en morfologie te variabel waren. De beperkte voorspellende waarde van de semenanalyse betekent niet dat de nauwkeurigheid van de bepaling van weinig belang is. Wellicht is onnauwkeurigheid in de bepaling juist mede een oorzaak van de relatief geringe prognostische waarde. Tenslotte dient men er zich van bewust te zijn dat infertiliteit relatief is en dat er een grote overlap is tussen de semenparameters van de fertiele en infertiele mannen. Mogelijk leiden studies volgens gestandaardiseerde WHO-protocollen

tot waarden van semenparameters die een betere voorspelling van de fertiliteit van de man mogelijk maken.

#### Literatuur

1. Tomlinson MJ, Kessopoulou E, Barratt CL. The diagnostic and prognostic value of traditional semen parameters. *J Androl* 1999; 20: 588-593.
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, 1999.
3. Macleod J, Gold RZ. The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriage. *J Urol* 1951; 66: 436-449.
4. David G, Jouannet P, Martin-Boyce A, Spira A, Schwartz D. Sperm counts in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1979; 31: 453-455.
5. Zukerman Z, Rodriguez-Rigau LJ, Smith KD, Steinberger E. Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. *Fertil Steril* 1977; 28: 1310-1313.
6. Bostofte E, Serup J, Rebbe H. Relation between sperm count and semen volume, and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl* 1982; 5: 267-275.
7. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NHI, Kolstad H, Henriksen TB, Scheike T et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352: 1172-1177.
8. Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, Clegg ED. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples. *J Androl* 2000; 21: 145-153.
9. Larsen L, Scheike T, Jensen TK, Bonde JP, Ernst E, Hjollund NH, Zhou Y et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Hum Reprod* 2000; 15: 1562-1567.
10. Ombelet W, Bosmans E, Janssen M, Cox A, Vlasselaer J, Gyselaers W, Vandeput H et al. Semen parameters in a fertile versus subfertile population: a need for change in the interpretation of semen testing. *Hum Reprod* 1997; 12: 987-993.
11. Gunalp S, Onculoglu C, Gurgan T, Kruger TF, Lombard CJ. A study of semen parameters with emphasis on sperm morphology in a fertile population: an attempt to develop clinical thresholds. *Hum Reprod* 2001; 16: 110-114.
12. Eggert-Kruse W, Schwarz H, Rohr G, Demirakca T, Tilgen W, Runnebaum B. Sperm morphology assessment using strict criteria and male fertility under in-vivo conditions of conception. *Hum Reprod* 1996; 11: 139-146.
13. Hinting A, Comhaire F, Schoonjans F. Capacity of objectively assessed sperm motility characteristics in differentiating between semen of fertile and subfertile men. *Fertil Steril* 1988; 50: 635-639.
14. Barratt CL, Tomlinson MJ, Cooke ID. Prognostic significance of computerized motility analysis for in vivo fertility. *Fertil Steril* 1993; 60: 520-525.
15. Ayala C, Steinberger E, Smith DP. The influence of semen analysis parameters on the fertility potential of infertile couples. *J Androl* 1996; 17: 718-725.
16. Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples. *Fertil Steril* 1994; 61: 44-52.
17. Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, Sherins RJ. A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1988; 50: 343-347.
18. Rumke P, Van Amstel N, Messer EN, Bezemer PD. Prognosis of fertility of men with sperm agglutinins in the serum. *Fertil Steril* 1974; 25: 393-398.
19. Hjort T. Do autoantibodies to sperm reduce fecundity? A mini-review in historical perspective. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 215-222.
20. Hjort T. Antisperm antibodies. Antisperm antibodies and infertility: an unsolvable question? *Hum Reprod* 1999; 14: 2423-2426.
21. Comhaire FH, Hinting A, Vermeulen L, Schoonjans F, Goethals I. Evaluation of the direct and indirect mixed antiglobulin reaction with latex particles for the diagnosis of immunological infertility. *Int J Androl* 1988; 11: 37-44.
22. Zalata AA, Christophe AB, Depuydt CE, Schoonjans F, Comhaire FH. White blood cells cause oxidative damage to the fatty acid composition of phospholipids of human spermatozoa. *Int J Androl* 1998; 21: 154-162.
23. Glazener CM, Kelly NJ, Weir MJ, David JS, Cornes JS, Hull MG. The diagnosis of male infertility—prospective time-specific study of conception rates related to seminal analysis and post-coital sperm- mucus penetration and survival in otherwise unexplained infertility. *Hum Reprod* 1987; 2: 665-671.
24. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ. Routine postcoital testing is unnecessary. *Hum Reprod* 2001; 16: 1051-1052.
25. Comhaire FH. Simple model and empirical method for the estimation of spontaneous pregnancies in couples consulting for infertility. *Int J Androl* 1987; 10: 671-680.
26. Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod* 1997; 12: 1582-1588.

---

#### Summary

*Use and disuse of semen analysis. Vreeburg JTM. Ned Tijdschr Klin Chem* 2001; 26: 277-282.

Semen analysis is one of the cornerstones in the investigation of the infertile couple. Traditional semen parameters like concentration, motility and morphology have diagnostic and prognostic value. Data from the literature demonstrate that there is a relation between the semen quality and its fertility potential. The value of the outcome of the semen examination is, however, limited. Even, in the presence of a low semen quality there is a relatively high chance on pregnancy. The diagnostic and prognostic value of the outcome of the semen analysis is strongly dependent upon laboratory methodology and patient population. As a consequence, reference values issued by the WHO, or results of high quality investigations obtained in other institutions, cannot be used unconditionally.

*Key-words: semen analysis; concentration; motility; morphology; infertility; prognostic value*