DFP

akademie
für labormedizinische Fort- und Weiterbildung.

DFP Literaturstudium

Methoden der Kinderwunschabklärung für Frau und Mann

Autoren:
Priv.-Doz. DDr. Michael Feichtinger
Gynäkologe und Reproduktionsmediziner, Leiter des Wunschbaby Instituts Feichtinger
Priv.-Doz. Dr. Markus Margreiter
Urologe, Privatklinik Confraternität

Lecture Bord:
Dr. Bernhard Mühl
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Die Zahl der ungewollt kinderlosen Paare steigt seit Jahrzehnten kontinuierlich an: Mitte des vergangenen Jahrhunderts blieb der Kinderwunsch bei etwa fünf Prozent der 35- bis 39-jährigen Frauen unerfüllt – heute liegt die Zahl schon bei 10 bis 15 Prozent.

Ein Grund dafür ist das steigende Alter der erstgebärenden Frauen, das in Österreich im Durchschnitt bei 29,7 Jahren liegt. Während diese Zahl nach oben klettert, sinkt die Spermienqualität bei den Männern.

Für die rechtzeitige Abklärung und adäquate Therapie des unerfüllten Kinderwunsches stehen zahlreiche Maßnahmen zur Verfügung. Darüber hinaus gilt bei jeder Beratung und Unterstützung der betroffenen Männer und Frauen: Im persönlichen Gespräch mit dem Paar möglichst viel Druck herausnehmen.

1. Kinderwunschabklärung bei der Frau
Priv.-Doz. DDr. Michael Feichtinger

Eine Abklärung des unerfüllten Kinderwunsches ist bei Frauen unter 35 Jahren dann angezeigt, wenn sich bei regelmäßigem Geschlechtsverkehr nach zwölf Monaten keine Schwangerschaft einstellt; bei Frauen über 35 verkürzt sich dieser Zeitraum auf sechs Monate. Ab dem 40. Lebensjahr sollte die Abklärung möglichst früh stattfinden, idealerweise innerhalb der ersten sechs Monate ab Kinderwunsch. Je schneller das Paar abgeklärt wird, umso eher lässt sich der Kinderwunsch auch erfüllen.

Unabhängig vom Alter ist eine möglichst rasche Abklärung bei auffälliger Anamnese sinnvoll; etwa dann, wenn die Frau bereits mehrere Operationen oder Adnexitiden hinter sich hat oder sich aktive Symptomatiken wie Zyklusunregelmäßigkeiten oder besonders schwere Dysmenorrhoe zeigen.

Im Rahmen der Kinderwunschabklärung ist es wichtig die Frauen auch optimal auf eine Schwangerschaft vorzubereiten. Hier sollte die APC-Resistenz abgeklärt und der Rötelntiter bestimmt werden. Angezeigt sind überdies eine Chlamydien-PCR und eine PAP- und/oder HPV-Testung.

1.1. Die Rolle der Hormone
Der Hormonstatus bei Kinderwunsch wird üblicherweise am zweiten bis fünften Zyklustag erstellt und umfasst Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH), Prolaktin (mit Zyklusunregelmäßigkeiten assoziiert), das Schilddrüsenhormon TSH, Anti-Müller-Hormon (AMH), Östrogene (E2) und Progesteron. Schilddrüsenantikörper sind bei auffälligem TSH indiziert.

In den ersten Jahren vor der Menopause steigt das FSH an und der AMH-Level sinkt (Abb. 1). AMH wird von den primären und sekundären Follikeln produziert und zeigt die Größe der Eierstockreserven an. Das AMH gibt Aufschluss über die fertile Phase, während das FSH die momentane Funktion des Eierstocks beschreibt.

Ein FSH-Wert unter zehn hat keine Aussagekraft bezüglich der Fruchtbarkeit – ein hohes FSH dagegen schon: Eine Frau mit einem FSH-Wert von 20 oder darüber wird vermutlich nur noch mit einer Eizellspende schwanger. Werte zwischen zehn und 15 markieren einen Graubereich. Der FSH-Wert kann schwanken, was bei leicht erhöhtem FSH Grund zur Hoffnung ist.

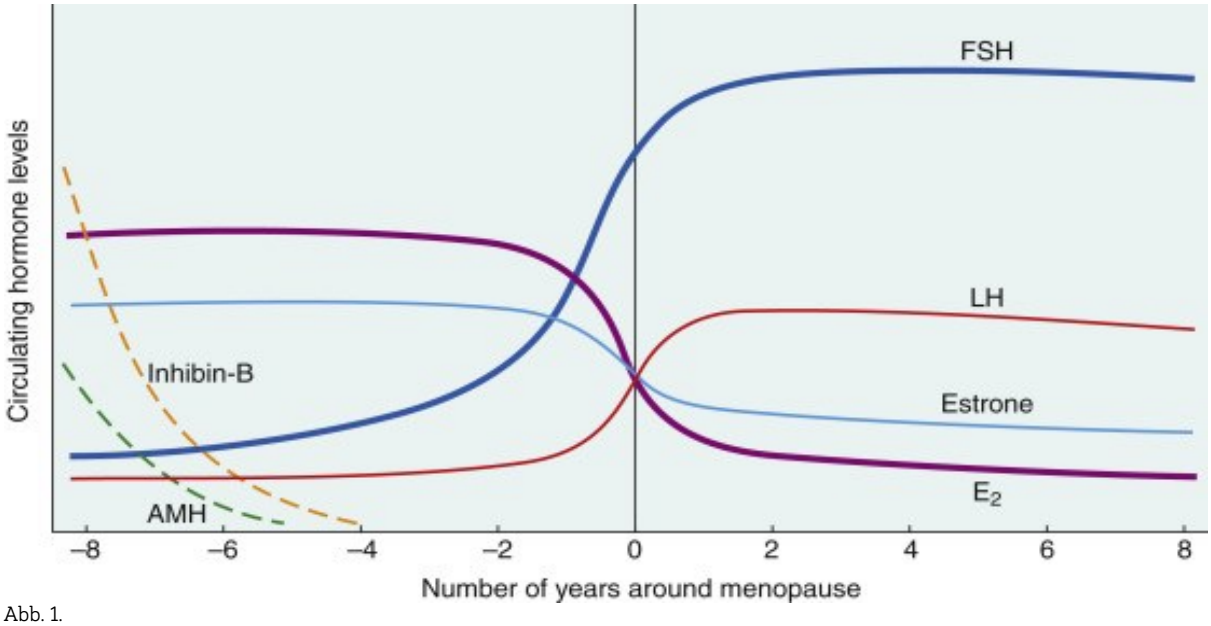


Abb. 1.
Hormonentwicklung während der Menopause. *Reproductive Aging, R.E. Jones & K.H. Lopez, Human Reproductive Biology 2014*

Ein hoher E2-Wert (>80pg/mL) spricht für eine bereits reduzierte Eizellreserve oder eine hormonaktive Zyste; ein niedriger Wert (<80pg/mL) zeigt eine gute Eierstockreserve an. Cave: FSH sollte nie isoliert abgenommen werden, sondern stets mit E2, denn ein hoher E2-Wert bewirkt automatisch ein (möglicherweise falsch) niedriges FSH.

1.1.1. Anti-Müller-Hormon (AMH)
Das AMH hat mit bis zu 97 Prozent die höchste Sensitivität in Bezug auf die Eierstockreserve. (Abb. 2) Es bleibt über den Zyklus hinweg relativ konstant, das heißt, die Patientin kann jederzeit zur Untersuchung bestellt werden.

	Studien	Sensitivität	Spezifität
FSH	21	20 %	90 %
AMH	11	39-97 %	50-96 %
Antralfollikelmessung	11	9-60 %	40-98 %
Ovarialvolumen	10	5-70 %	71-100 %

Abb. 2
Marker für ovarielle Reserve. *Garcia-Velasco, ESHRE Bulletin 2010*

Niedrige AMH-Werte deuten auf eine reduzierte Eierstockreserve hin – können jedoch auch ein Marker für andere Einflüsse sein. So ist das AMH etwa bei hormoneller Kontrazeption erniedrigt, ebenso während der Schwangerschaft, bei Downregulation oder bei Raucherinnen. Normale oder hohe AMH-Werte besitzen eine höhere Variabilität, während niedrige AMH-Werte relativ konstant bleiben. (Abb. 3)

Der AMH-Wert fällt im Lauf des Lebens nicht immer gleichmäßig ab (Abb. 4); er eignet sich daher nicht für Langzeitprognosen, was besonders bei jungen Frauen beachtet werden muss.

AMH Grenzwerte

AMH <0,5 ng/mL	Stark reduzierte Eierstockreserve. Selbst mit starker Stimulation werden im Rahmen einer künstlichen Befruchtung nur wenige Follikel produziert.
AMH <1 ng/mL	Reduzierte Eierstockreserve
AMH >1 bis 3,5 ng/mL	Normale Eierstockreserve
AMH >3,5 ng/mL	Überstimulationsgefahr bei künstlicher Befruchtung
AMH >5 bis 7ng/mL	PCO (Polyzystisches Ovar-Syndrom)

Abb. 3

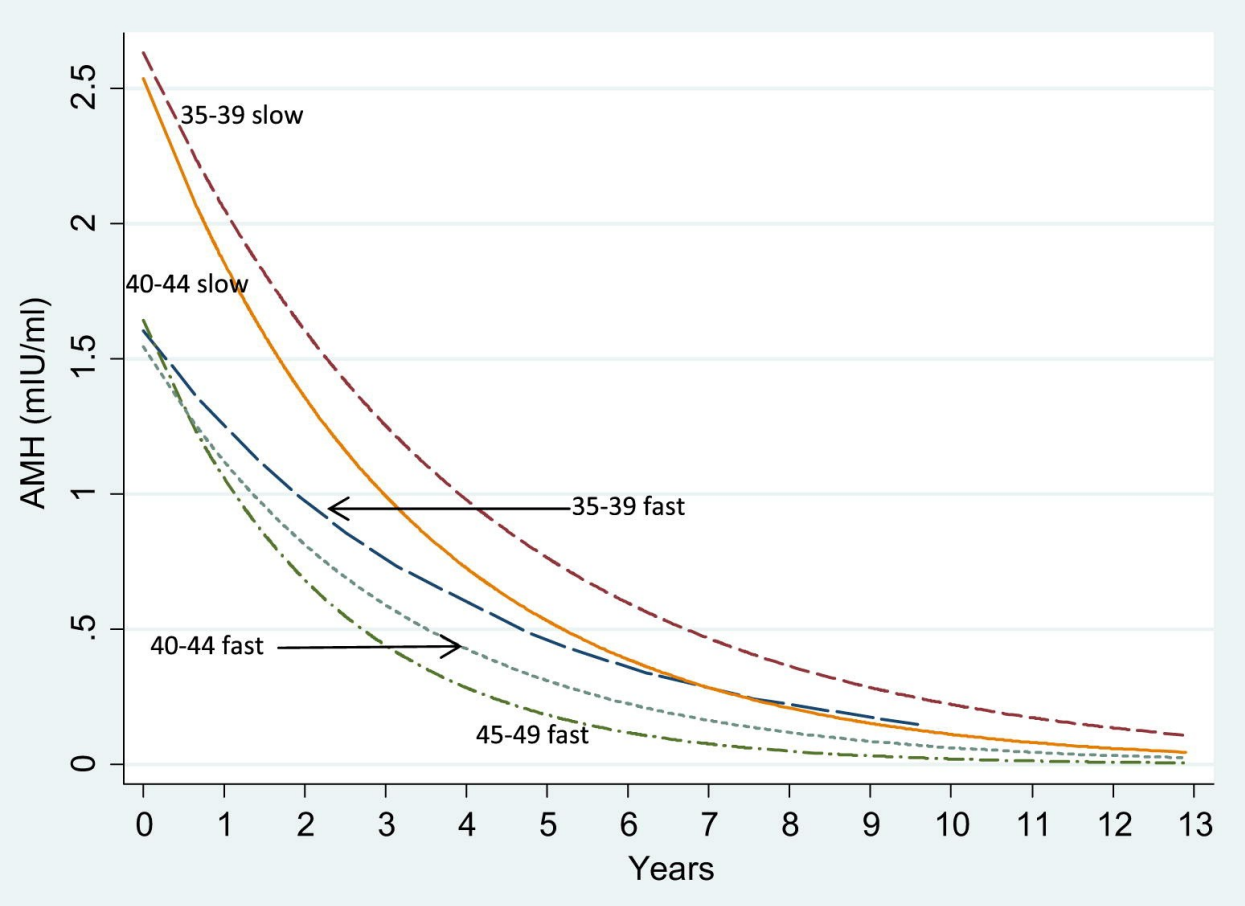


Abb. 4
AMH sinkt im Lauf des Lebens nicht bei jeder Frau gleichmäßig ab und lässt daher keine Langzeitprognosen zu. *Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1254-9*

1.1.1.1. Wann AMH bestimmen?

AMH abzunehmen empfiehlt sich bei Kinderwunschpatientinnen immer, denn als Marker zeigt es an, ob und wie schnell die Patientin an ein Kinderwunschinstitut verwiesen werden soll bzw. lässt sich daraus schließen, wie viel Zeit noch bleibt, um den Kinderwunsch mit natürlichen Methoden zu erfüllen.

Eine Abnahme ist auch bei jungen Frauen vor Langzeitkontrazeption ratsam, denn die langfristige Pilleneinnahme kann einen raschen AMH-Abfall maskieren.

Weitere Indikationen für die Abnahme von AMH:

- Vorhandensein oder Verdacht auf Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCO) oder andere Zyklusstörungen
- Primäre oder sekundäre Amenorrhoe
- Erniedrigter AFC (Antral Follikel Count)
- Lupus
- Hashimoto
- Diabetes Mellitus I (geht mit reduzierter Eierstockreserve einher)
- Im Rahmen der Abortabklärung
- Vor und nach Adnexoperationen (z. B. Endometriose)
- Familiäres Risiko (Geschichte von vorzeitiger Menopause in der weiblichen Verwandtschaft)
- Social Freezing (Einfrieren der Eizellen)

Progesteron

Laut einer Stellungnahme des Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine aus dem Jahr 2017 spielt Progesteron keine besonders wichtige Rolle im Rahmen der Kinderwunschabklärung und -therapie. Es ist möglich, damit die Ovulation nachzuweisen, doch Progesteron variiert relativ stark und wird pulsatil ausgeschüttet, sodass Schwankungen um den Faktor acht in 90 Minuten gemessen werden können. Seine Spitze erreicht der Wert sechs bis acht Tage nach der Ovulation, was es schwierig macht, abzuklären, wann die Ovulation tatsächlich stattgefunden hat. Einen unteren Progesteron-Grenzwert gibt es nicht. Derzeit existieren keine Studien, die zeigen, dass eine Progesterongabe im natürlichen Zyklus schneller zu einer Schwangerschaft führt. In der Praxis wird es auch in Kinderwunschzentren dennoch immer wieder im Mix mit anderen Therapien auf empirischer Basis verschrieben.

Sinnvoll sein kann eine Progesterongabe jedoch bei Patientinnen mit klinisch kurzer Lutealphase. Eine US-amerikanische Studie zeigte, dass Frauen mit normal langer Lutealphase deutlich schneller schwanger waren als Frauen mit kurzer Lutealphase.[1] (Abb. 5)

Demnach ist die klinisch kurze Lutealphase aussagekräftig. In dieser Konstellation könnte die Progesterongabe zusätzlich helfen. Studien, die dies bestätigen gibt es derzeit nicht.

Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility

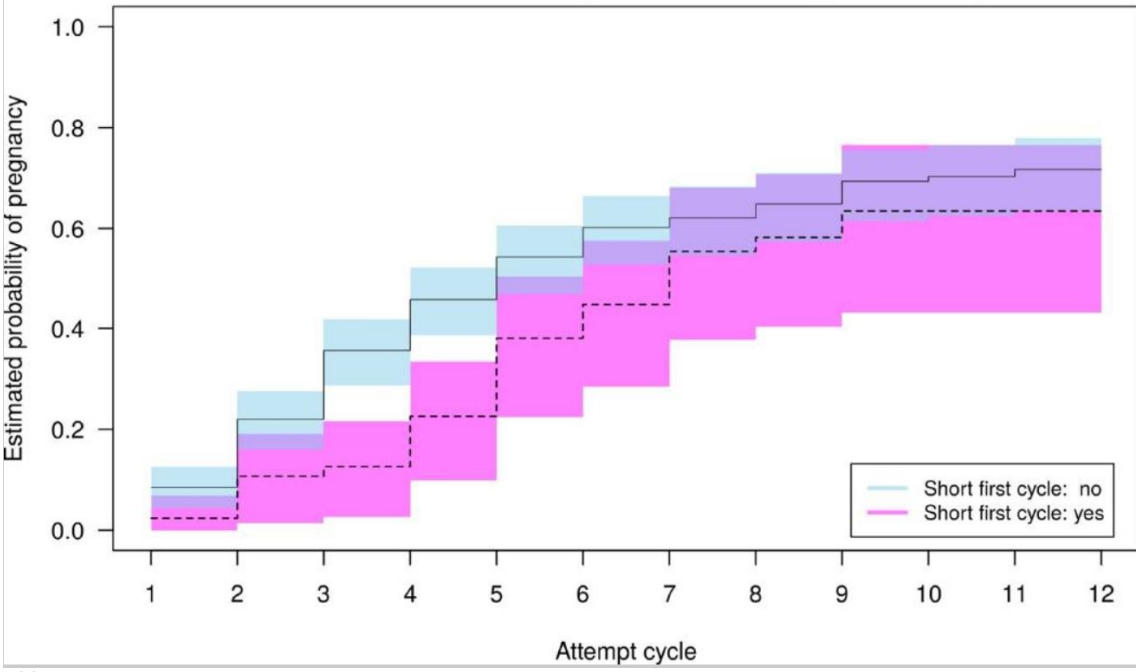


Abb. 5
Je kürzer die Lutealphase, desto länger dauert es bis zur Schwangerschaft. *Crawford et.al.: Prospective evaluation of luteal phase length and natural fertility*

[1] Crawford et. al. Prospective evaluatoin of luteal phase length and natural fertility. Fertil Steril. 2017 Mar;107(3):749-755.

1.2. Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCO)

Hinweise auf das PCO geben die LH-FSH-Ratio, der AMH-Wert, OGTT und/oder HBa1c. Übergewichtige PCO-Patientinnen sprechen häufig gut auf Metformin an und erreichen dadurch einen regelmäßigeren Zyklus.

1.3. Anatomische Abklärung

Zur anatomischen Abklärung bei Kinderwunsch gehören

- Ultraschall
- Laparoskopie (LSK)
- Hysterosalpingographie HSG
- Hydro Contrast Sonography (HyCoSy)
- Hysteroskopie (HSK)

Der Ultraschall gilt als Goldstandard. Er liefert Informationen über Endometriumdicke und -struktur, die Eierstockreserve und unterstützt die Diagnose von Endometriose, Hydrosalpinx, Zysten und Polypen. Das Entfernen von Polypen oder Zysten bei Kinderwunsch ist laut Studien ab einer Größe von 20 mm angezeigt, in der Praxis wird häufig auch bei geringerem Durchmesser operiert.

Die Untersuchung der Tubendurchgängigkeit erfolgt mit HSG, HyCoSy oder LSK. Alle drei sind einander in Sachen Effektivität relativ ähnlich, wie eine US-amerikanische Studie 2011 zeigte.[2] Demnach besitzt HyCoSy bei der Diagnostik von Tubenverschlüssen eine Sensitivität von 97 Prozent. Das bedeutet: Es ist möglich, mit einer Ultraschalluntersuchung einen Tubenverschluss fast genauso gut zu diagnostizieren wie mit einer Laparoskopie. HyCoSy und HSG haben eine 100-prozentige Übereinstimmung in Sachen Sensitivität. (Abb. 6) Voraussetzung ist freilich, dass der Untersucher, die Untersucherin, die Methode beherrscht. Ist das der Fall, können wir den meisten unserer Patientinnen die Laparoskopie ersparen.

RESEARCH www.AJOG.org

IMAGING

Can hysterosalpingo-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients?

Danielle E. Luciano, MD; Caterina Exacoustos, MD; D. Alan Johns, MD; Anthony A. Luciano, MD

TABLE

Accuracy of HyCoSy compared with LC and HSG

	Accuracy for tubal patency	
Variable	HyCoSy vs LC	HyCoSy vs HSG
	62 patients	51 patients
	121 tubes	102 tubes
True positive	69	72
False positive	9	0
True negative	41	30
False negative	2	0
Prevalence patent tubes	59%	71%
Sensitivity	97%	100%
Specificity	82%	100%
PPV	88%	100%
NPV	95%	100%
Accuracy	91%	100%

HSG, hysterosalpingography; *HyCoSy*, hysterosalpingo-contrast sonography; *LC*, laparoscopy chromopertubation; *NPV*, negative predictive value; *PPV*, positive predictive value.

Luciano. Hysterosalpingo-contrast sonography to evaluate tubal patency. Am J Obstet Gynecol 2011.

Abb. 6
HyCoSy bietet im Vergleich zu HSG und Laparoskopie vergleichbare Sensitivität bei der Diagnose von Tubenverschlüssen.
Luciano. Hysterosalpingo-contrast sonography to evaluate tuval patency. Am J Obsetet Gynecol 2011

[2] Luciano et. al. Can hysterosalpingo-contrast sonography replace hysterosalpingography in confirming tubal blockage after hysteroscopic sterilization and in the evaluation of the uterus and tubes in infertile patients? Am J Obstet Gynecol. 2011 Jan;204(1):79.

Ultraschall ist schmerzfrei, was ihn gemeinsam mit seiner Genauigkeit zu einer sehr effizienten Methode macht. In Österreich übernehmen derzeit allerdings nicht alle Kassen die Kosten für diese Ultraschalluntersuchung.

HyCoSy bewährt sich auch bei der Untersuchung von Uteruscavum-Anomalien. Spanische Forscher beobachteten eine 100-prozentige Konkordanz von HyCoSy und Hysteroskopie[3]. Das bedeutet: Viele Uterus- und Cavumpathologien lassen sich mittels Ultraschall feststellen.

Eine diagnostische HSK ist dann angezeigt, wenn der Verdacht einer Abnormalität (z. B. Polyp) gegeben ist und nach dem dritten Implantationsversagen bei IVF. Screening-Hysteroskopie wird nicht empfohlen – auch wenn eine IVF geplant ist, wie eine Lancet Studie[4] veranschaulicht: Das Forscherteam zeigte, dass Frauen, die sich einer Screening-Hysteroskopie unterzogen hatten, ebenso oft, schnell schwanger wurden, wie Frauen, die die Untersuchung nicht absolviert hatten. Das bedeutet: Die Patientin hat keinen Vorteil, wenn sie vor der IVF eine Hysteroskopie erhält.

Die Laparoskopie ist nur angezeigt im Fall einer Endometriose, wenn Schmerzen im Vordergrund stehen, vor allem bei jüngeren Patientinnen. Bei Patientinnen jenseits des 35. Lebensjahrs, bei denen der Kinderwunsch im Vordergrund steht und weniger die Schmerzen, sollte die Patientin gemäß internationalem Konsensus möglichst schnell der IVF zugeführt werden. Denn es besteht ein großes Risiko, bei der Operation die Eierstöcke zu beschädigen.

Von Doz. Feichtinger publizierte Daten zeigen, dass die Schwangerschaftsraten bei Endometriosepatientinnen nach IVF ähnlich hoch sind wie bei Patientinnen ohne Endometriose. Das bedeutet, dass die Endometriose-Operation in Hinsicht auf die gewünschte Schwangerschaft keine Vorteile bringt. Was Fertilität und IVF angeht, sollte eine Patientin primär einer Kinderwunschbehandlung zugeführt werden, denn ein Eierstock kann auch mit einer großen Endometriosezyste durchaus Follikel bilden. Internationale Experten empfehlen sogar, Eizellen vor einer Endometriose-Operation einzufrieren, um sich abzusichern, was den Kinderwunsch betrifft.

Cave: Endometriose ist eine Fondsindikation. Trotzdem raten wir dazu, erst das Spermiogramm des Partners zu begutachten, denn es findet sich bei vielen Paaren eher ein Male-Faktor als Hindernis der Schwangerschaft. Für die Praxis bedeutet das: Begutachtung des Spermiogramms, denn auch die Sterilität des Mannes ist eine Fondsindikation, sodass man auch auf diesem Weg Unterstützung für die künstliche Befruchtung erhält.

1.4. Abortus Habitualis

Die European Society of Human Reproduction and Embryology empfiehlt bei wiederholten Fehlgeburten:

- Bestimmung der Antiphospholipid-Antikörper (LA-ACA)
- Bestimmung der Schilddrüsenantikörper
- 3D-Ultraschall, um uterine Abnormalitäten abzuklären

Kann-Tests sind demnach

- Genetische Tests
- Immunologische Tests
- Urologische Abklärung
- Analyse der DNA-Fragmentation der Spermien
- Thrombophilie-Screening

Das große Problem ist: In den meisten Fällen kommt man auf keine aussagekräftigen Ergebnisse, daher empfiehlt die Gesellschaft in ihren Guidelines neben Lebensstilberatung und prophylaktischer Vitamin D-Gabe auch: TLC, Tender Loving Care. Denn ein großer Teil der Embryos leidet unter Aneuploidien, ist also genetisch krank.

Die Praxis bei Abortus Habitualis im Wunschbaby Institut Feichtinger ist wie folgt: Abgesehen von der Standardabklärung werden Karyogramme angelegt, womit man immer wieder auf Translokationen stößt. Wir untersuchen auf die Faktor V-Leidenmutation, die Prothrombin G20210A Mutation wird bestimmt; ebenso klären wir mögliche MTHFR-Mutationen ab.

1.5. MTHFR-Mutationen

Zu Mutationen der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien publiziert. MTHFR-Mutationen beeinträchtigen den Folsäurestoffwechsel und sind relativ häufig. In Mitteleuropa tragen etwa 40 Prozent der Menschen heterozygot zumindest einen der beiden Faktoren MTHFR C677T und MTHFR A1298C.

Homozygotie bzw. die kombinierte Heterozygotie beider Faktoren wurde in den letzten zwei bis drei Jahren gehäuft assoziiert mit wiederholtem Implantationsversagen, Abortus Habitualis, Ansprechen auf Stimulation, Aneuploidien und genereller Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt.

Im Wunschbaby Institut Feichtinger untersuchen wir dann die Gerinnungsgenetik inklusive MTHFR-Mutationen, wenn IVF Versuche wiederholt missglückt sind, bei Abortus Habitualis, idiopathischer Infertilität, auffälliger APC-Resistenz und generell bei auffälliger Anamnese.

Bei Homozygotie und kombinierter Heterozygotie leiten wir im Rahmen einer IVF eine leichte Antikoagulation ein. Studien zeigen, dass dieses Vorgehen bei Homozygotie bzw. kombinierter Heterozygotie etwa der Faktor-V Leidenmutation und der MTHFR Mutationen sinnvoll sind. Zusätzlich ist die Supplementierung von B-Vitaminen und Folsäure sinnvoll. Unsere Erfahrung zeigt, dass selbst Frauen, deren Kinderwunsch lange Zeit unerfüllt geblieben ist, durch Antikoagulation und die Gabe von hochdosierter Folsäure oft relativ rasch schwanger wurden. Bei Frauen mit hohen Aneuploidie-Raten ist Präimplantationsdiagnostik (PKD) anzudenken.

1.6. Social Freezing

Der ideale Zeitpunkt für Social Freezing liegt im Alter zwischen 30 und 35 Jahren. Diese Berechnung bezieht sich auch auf die Kosteneffizienz für die Frau. Derzeit liegen die Kosten bei 3.000 bis 4.000 Euro.

In Österreich ist das Einfrieren von Eizellen bei medizinischer Indikation erlaubt. Mögliche Gründe für Social Freezing:

- Anamnese: z. B. die Frau hat bereits mehrere Unterleibsoperationen hinter sich
- Hormonstatus: erhöhtes FSH, erniedrigtes AMH

[3] Calles-Sastre et.al. Prospective Study of Concordance Between Hysterosalpingo-Contrast Sonography and Hysteroscopy for Evaluation of the Uterine Cavity in Patients Undergoing Infertility Studies. J Ultrasound Med. 2018 Jun;37(6):1431-1437.

[4] Smit et. al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Jun 25;387(10038):2622-2629

- Schilddrüsenantikörper: assoziiert mit vorzeitiger Menopause
- Krebserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Rheuma

1.7. Personalisierte Medizin

Durch genauere Testung wird sich künftig auch die Reproduktionsmedizin deutlich weiterentwickeln: Es wird uns möglich sein, unseren Patientinnen bessere Behandlungsoptionen zu bieten – anstatt einer Therapie für alle. In den kommenden fünf bis zehn Jahren sollte es in Sachen personalisierter Medizin deutliche Fortschritte geben. Gerade die IVF ist ein gutes Feld für die personalisierte Medizin, denn die Schwangerschaftsraten von weltweit 25 bis 50 Prozent lassen sich aus unserer Sicht noch verbessern. Die Raten für das Ovarielle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) liegen derzeit zwischen 30 Prozent (leichte Ausprägung) und drei bis sechs Prozent (schwere Formen). Oft sind bei der IVF mehrere Behandlungszyklen notwendig; der IVF-Fonds übernimmt die Kosten für bis zu vier Zyklen. Derzeit ist zusätzlich die Unvorhersehbarkeit von Befruchtungsversagen, Eizellreifungsdefekten und Implantationsversagen (auch von euploiden Embryos) gegeben. Das heißt: Sehr viel liegt nicht in unserer Macht. Daher ist die Idee bestechend, im Rahmen der Reproduktionsmedizin spezifischere Tests zu entwickeln und durchzuführen und dadurch die Behandlung der Patientinnen zu verbessern.

Das heißt: Sehr viel liegt nicht in unserer Macht. Daher ist die Idee bestechend, im Rahmen der Reproduktionsmedizin spezifischere Tests zu entwickeln und durchzuführen und dadurch die Behandlung der Patientinnen zu verbessern.

1.8. Conclusio zur Abklärung weiblicher Unfruchtbarkeit

Bei der Kinderwunschabklärung der Frau ist weniger oft mehr. Dabei ist es wichtig, den Faktor Zeit einzubeziehen und die Patientin zügig ihrer spezifischen Therapie zuzuführen. Zielgerichtete Diagnostik und Therapie sind unsere wichtigsten Erfolgsgaranten. Aus Sicht eines Reproduktionsmediziners sind genetische Tests stark im Kommen. Sie sind die Zukunft der Reproduktionsmedizin und erleichtern es uns Medizinern und Medizinerinnen, den Kinderwunsch unserer Patientinnen zu erfüllen.

2. Abklärung und Therapie der männlichen Unfruchtbarkeit

Priv.-Doz. Dr. Markus Margreiter

Die urologische Abklärung spielt beim unerfüllten Kinderwunsch eine wichtige Rolle, denn der männliche Faktor macht rund 30 Prozent aus. In der Kombination männlicher und weiblicher Faktor sind es ebenfalls 30 Prozent. Das bedeutet, die Männer sind in zumindest der Hälfte der Fälle mit daran beteiligt, dass der Kinderwunsch unerfüllt bleibt. Eine Azoospermie (keine Samenzellen im Ejakulat) betrifft insgesamt ein bis zwei Prozent aller Männer – bei Kinderwunschpatienten liegt diese Zahl bei zehn bis 15 Prozent.

Laut Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) sollten im Fall von ungewollter Kinderlosigkeit jedenfalls beide Partner abgeklärt werden. In Deutschland stehen die Weichen bereits dahingehend, dass bei Paaren mit Kinderwunsch der Mann urologisch abgeklärt werden muss. In Österreich ist dies noch nicht geregelt. Wird ein Patient aufgrund unerfüllten Kinderwunsches in der urologischen Praxis vorstellig, sollte auch nach dem Fruchtbarkeitsstatus und dem Alter der Frau gefragt werden. Weiters empfiehlt die Gesellschaft eine Untersuchung hinsichtlich urogenitaler Pathologien.

2.1. Ursachen männlicher Unfruchtbarkeit

Etwas weniger als die Hälfte aller Fälle männlicher Unfruchtbarkeit lassen sich auf einen eindeutigen Grund zurückführen. (Abb. 8) Männer, die unter Azospermie leiden, hatten in der Vergangenheit oftmals einen Hodenhochstand, der zu spät operiert wurde oder weisen eine Varikozele auf. Auch Samenzellen-Antikörper können eine Ursache sein, ebenso Hodentumore oder Testosteronmangel/Hypogonadismus.

Diagnosis	Unselected patients (n =12,945)	Azoospermic patients (n =1,446)
All	100%	11.2%
Infertility of known (possible) cause	42.6%	42.6%
Maldescended testes	8.4%	17.2%
Varicocele	14.8%	10.9%
Sperm autoantibodies	3.9%	-
Testicular tumour	1.2%	2.8%
Others	5.0%	1.2%
Idiopathic infertility	30.0%	13.3%
Hypogonadism	10.1%	16.4%
Klinefelter's syndrome (47, XXY)	2.6%	13.7%

Abb. 8
Typische Ursachen der männlichen Unfruchtbarkeit

2.2. Abklärung des Mannes

Die Abklärung erfolgt anhand dreier Eckpfeiler: Anamnese, körperliche Untersuchung und Labortests.

2.2.1. Anamnese

Entscheidende Fragen sind: Wie lange besteht der unerfüllte Kinderwunsch bereits, wie alt ist die Frau, gibt es bereits Kinder, gibt es Hinweise auf hormonelle Symptome beim Patienten, gab es in der Vergangenheit Operationen im Genitalbereich, lag in der Kindheit ein Hodenhochstand vor, wurde je die Diagnose „Galaktorrhoe" gestellt, wann war der Beginn der Pubertät? Liegen oder lagen Kryptorchismus, Torsion oder Trauma vor, gibt es in der Familiengeschichte Fälle von Unfruchtbarkeit?
Wichtig sind auch die Frage nach ehemaligen Geschlechtskrankheiten, da diese zu einer obstruktiven Azoospermie führen können, und jene nach Mumps, da auch diese Erkrankung eine Azospermie bedingen kann. Wurden Chemo- oder sonstige Therapien durchgeführt, die die Funktion der Gonaden beeinträchtigen?

Darüber hinaus gibt es Symptome, bei denen man nicht auf den ersten Blick an Unfruchtbarkeit denkt: Anosmie zum Beispiel, das Fehlen des Geruchssinns. Hier könnte es sich um eine genetische Erkrankung handeln. Dasselbe gilt bei visuellen Veränderungen oder Kopfschmerzen, wohinter sich ein Prolaktinom verbergen könnte.

Zur sexuellen Anamnese gehören Fragen zur Häufigkeit des Verkehrs, Häufigkeit der Ejakulation, Schmerzen bei der Ejakulation, Verwendung von Gleitmitteln und Timing zum Eisprung.

2.2.2. Körperliche Untersuchung

Das Augenmerk gilt den Geschlechtsmerkmalen, vor allem der Frage, ob beide samenleitenden Hoden vorhanden sind. Wie steht es um die Hodengröße, sind Penisanomalien oder Varikozele sichtbar, was zeigt sich bei der Untersuchung der Prostata? Auch die sekundäre Körperbehaarung gibt Aufschluss über mögliche Ursachen. Abzuklären ist auch die Frage, ob eine echte Gynäkomastie vorliegt oder ob es andere Hinweise auf einen endokrinologischen Mangel gibt.

Der Ultraschall ist wie bei der Frau essenziell in der Diagnostik. Hier gilt es, Hodentumore auszuschließen und auch ein Auge auf Mikrolithiasis zu haben, denn diese tritt bei Hodentumoren und auch bei Unfruchtbarkeit gehäuft auf.

Darüber hinaus wird das Hodenvolumen bestimmt. Bei der Varikozele, die in 90 Prozent der Fälle links auftritt, findet sich ein verkleinertes Hodenvolumen. Die Nebenhoden werden dahingehend begutachtet, ob die Kanäle im Nebenhoden gestaut oder frei sind.

2.2.3. Labortests

2.2.3.1. Spermiogramm

Die Samenanalyse ist in den meisten Labors sehr einfach und unkompliziert durchführbar. Wichtig ist eine drei- bis fünftägige Karenz vor Abnahme der Probe. Das bedeutet nicht nur Verzicht auf Geschlechtsverkehr, sondern generell keinerlei Ejakulation. Es ist wichtig, die Patienten darauf hinzuweisen. Die Probe soll nicht älter als 30 Minuten sein; falls sie nicht direkt im Labor gewonnen wird, wird sie körperwarm transportiert.

Finden sich in der Probe Hinweise auf Pathologien, folgt nach vier Wochen eine zweite Analyse, denn es ist bekannt, dass die Ergebnisse des Spermiogramms auch bei jungen, gesunden Männern stark variieren können. Zudem ist das Spermiogramm auch für den IVF-Fonds von Bedeutung.

Die Auswertung des Spermiogramms erfolgt auf Basis von Parametern der WHO. (Abb. 9)

Parameter	Lower reference limit (range)
Semen volume (mL)	1.5 (1.4-1.7)
Total sperm number (106/ejaculate)	39 (33-46)
Sperm concentration (106/mL)	15 (12-16)
Total motility (PR + NP)	40 (38-42)
Progressive motility (PR, %)	32 (31-34)
Vitality (live spermatozoa, %)	58 (55-63)
Sperm morphology (normal forms, %)	4 (3.0-4.0)
Other consensus threshold values	
pH	> 7.2
Peroxidase-positive leukocytes (106/mL)	< 1.0
Optional investigations	
MAR test (motile spermatozoa with bound particles, %)	< 50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads, %)	< 50
Seminal zinc (µmol/ejaculate)	> 2.4
Seminal fructose (µmol/ejaculate)	> 13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	< 20

Abb. 9
Parameter für das Spermiogramm der WHO 2010

Ein Samenvolumen von mindestens 1,5 mL sollte gegeben sein und die Konzentration der Spermien über 15 Mio./mL liegen. Cave: Die Normalwerte für Motilität und Morphologie wurden von der WHO 2010 deutlich hinabreguliert. (Abb. 10)

WHO Änderungen

WHO	1987	1992	1999	2010		
	Normal	Normal	Ref.	Threshold range (%)		
				5	50	95
Ejaculate volume (ml	2,0	2,0	2,0	1,5	3,7	6,8
Total sperm number	40	40	40	39	255	802
Concentration (M/ml	20	20	20	15	73	213
Progr. Motility (%)	50	50	50	32	55	72
Vitality (%)	50	75	75	58	79	91
Sperm Morphology (%)	50	30	(15)	4	11	21

Cooper et al. 2009, Hum Reprod Update

Abb. 10

Die Verantwortlichen haben sich damals neu an den Werten der untersten fünf Prozent orientiert, von denen man ausging, dass darunter kein Mann mehr fruchtbar ist. Tatsächlich ist ein Mann mit einer Spermien-morphologie von fünf Prozent in seiner Fruchtbarkeit sehr eingeschränkt – obwohl er laut WHO-Kriterien im Normbereich liegt. Das WHO Spermiogramm von 2010 setzt die Referenzwerte also sehr niedrig an.
2017 publizierte ein internationales Forscherteam einen Review von Studien, die in den Jahren 1980 bis 2015 die Spermienqualität untersucht hatten. Ziel war es, festzustellen, ob die Samenqualität über die Jahrzehnte tatsächlich gesunken ist, wie oftmals postuliert[5].

[5] Sengupta, Dutta, Krajewska-Kulak: The Disappearing Sperms: Analysis of Reports Published Between 1980 and 2015. Am J Mens Health. 2017 Jul;11(4):1279-1304.

Es zeigte sich, dass die Samenqualität in 80 Prozent der untersuchten Studien als gesunken angeführt war. Nur in drei Prozent der Studien wurde die Samenqualität als steigend beschrieben. In nahezu allen westlichen Ländern stellten die Forscher Verschlechterungen in den Spermiogrammen fest. In Südamerika blieb die Qualität der Spermien gleich; allein in Australien wurde sie besser. Möglicherweise kommt dieses Ergebnis dadurch zustande, dass in diesem Land sehr wenige Studien zum Thema vorhanden waren. Diese Untersuchung belegt sehr eindeutig, dass es einen Trend in Richtung verschlechterte Samenqualität gibt.

2.2.3.2. Hormonstatus

Die Abklärung beim Mann umfasst immer auch endokrinologische Parameter – besonders dann, wenn die Samenkonzentration schlecht und die sexuelle Funktion beeinträchtigt ist. Natürlich ist der Hormonstatus auch dann hilfreich, wenn ein anderer Hinweis auf eine Endokrinopathie vorliegt.

Den Beginn machen in der Regel FSH und Gesamttestosteron. Lassen sich hier Anomalien feststellen, folgen LH, Prolaktin, TSH und bei Bedarf eine spezielle Diagnostik. In der Praxis hat es sich jedoch bewährt, ein hormonelles Panel zu beauftragen, in dem Gesamttestosteron, FSH, LH, Prolaktin und TSH auf einmal untersucht werden. Auf diese Weise ersparen wir unseren Patienten das mehrmalige Erscheinen und die Latenzzeit.
FSH ist ein Negativparameter: Ein niedriger FSH-Wert zeigt nicht automatisch an, dass der Patient fruchtbar ist. Allerdings bedeutet ein hohes FSH mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass eine Abnormalität vorliegt.

Dem Prolaktin kommt bei der Wunschkind-Abklärung des Mannes eine große Rolle zu: Ein erhöhter Prolaktinwert kann das Testosteronlevel senken und so zu Fruchtbarkeitsproblemen führen. Die Abklärung dieses Parameters ist unkompliziert und wird auch von der Krankenkasse bezahlt.

2.2.3.3. Genetik

Chromosomenanomalien sind die wesentlichen genetischen Faktoren, die dem Kinderwunsch auf männlicher Seite im Weg stehen. Unterschieden werden dabei die numerischen und die strukturellen Chromosomenanomalien.

Zu den wichtigsten numerischen Anomalien gehören das Klinefelter-Syndrom und seine Varianten. Betroffene Männer besitzen ein zusätzliches X-Chromosom (47 XXY). Etwa 15 Prozent der Erkrankten weisen eine Mosaikkonstellation auf (46XY/47XXY) und sind in manchen Fällen fruchtbar. Als strukturelle Abnormalitäten gelten X-chromosomal das Kallmann-Syndrom sowie das partielle und das komplette Androgen-Insensitivitäts-Syndrom; y-chromosomal spielen die AZF-Deletionen (Azospermiefaktor-Region am Y-Chromosom) und die Gr/gr-Deletion eine Rolle.

Auf dem Y-Chromosom fehlt im Vergleich zum X-Chromosom sozusagen ein Reparaturteil. So kommt es auf dem Y-Chromosom relativ häufig zu kleinen Deletionen. Treten diese in der Azospermiefaktor-Region auf, kann das zu Unfruchtbarkeit führen. In manchen Fällen lassen sich bei diesen Patienten mittels Samenzellextraktion Samenzellen gewinnen. Doch: Kommt es danach zu männlichem Nachwuchs, besitzt dieser ebenso eine AZF-Deletion und ist unfruchtbar. Die meisten Männer würden sich dennoch für eine künstliche Befruchtung entscheiden – aufklären muss man sie freilich dennoch.

Die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Urologie sehen ein Karyogramm dann vor, wenn die Samenzellkonzentration unter 10 Mio./mL liegt. AZF-Deletionen zeigen sich in der Regel bei Patienten mit weniger als fünf Mio. Samenzellen pro mL. In letzter Zeit werden Patienten mit AZF-Deletionen immer häufiger in der Praxis vorstellig.

2.3. Therapeutische Optionen

2.3.1. Medikamentöse Therapie

Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie sind eingeschränkt, dennoch gibt es einige Optionen. (Abb. 11)

Substance	Dosage	Current availability
GnRH	25-200 ng/kg per pulse every 2 hours	Off label use
Human chorionic-gonadotropin (hCG)	1,500-3,000 IU 2 times/week	FDA approved
Human menopausal gonadotropin (hMG)	75 IU 2-3 times/week	FDA approved
Highly purified or recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH)	100-150 IU 2-3 times/week	FDA approved
Dopamine agonist	Cabergoline (0.5-1 mg twice weekly),	FDA approved
	Bromocriptine (2.5-5.0 mg twice weekly)	FDA approved
Aromatase inhibitors	Anastrozole 1 mg/day	Off label use
	Letrozole 2.5 mg/day	Off label use
Selective estrogen receptor modulators (SERMs)	Clomiphene citrate titrate to 50 mg/day	Off label use
	Tamoxifen 20 mg/day,	Off label use
	Toremifene 60 mg/day,	Off label use
	Raloxifene 60 mg/day	Off label use

Abb. 11
Die Möglichkeiten der medikamentösen Therapie

Bei Patienten mit einer Störung auf Hypophysenebene sind Gonadotropine eine Therapiemöglichkeit, um die Hodenfunktion zu stimulieren. Nicht durchgesetzt hat sich in Studien dagegen die alleinige Gabe von FSH bei Patienten, die eine normale Gonadotropin-Ausstattung haben. Zudem sind die Kosten hoch und werden von der Kasse in der Regel nicht erstattet.

Dopaminagonisten eigenen sich für Patienten mit Hyperprolaktinämie. SERMs haben Studien zufolge einen stimulierenden Effekt – sind jedoch nicht angezeigt bei Patienten, die bereits erhöhte Gonadotropinwerte haben. SERMs sind daher bei niedrigen oder normalen Gonadotropinwerten eine Option. Zu beachten ist, dass es sich bei SERMs im Fall dieser Indikation um einen Off-Label-Use handelt.

Aromatase-Inhibitoren werden in diesen Fällen ebenfalls off-label eingesetzt bei Patienten, die einen niedrigen bis normalen Testosteronspiegel bei gleichzeitig erhöhten Östrogenwerten haben. Hier lässt sich die Aromatase unterdrücken und laut Studien eine leichte Verbesserung der Samenparameter erzielen.
Manche Männer mit Kinderwunsch befinden sich in einem hormonellen Burnout; auch anabole Wirkstoffe können eine Rolle spielen. Hier gilt es, behutsam zu agieren. In diesen Fällen kann die kurzfristige Gabe von SERMs sinnvoll sein. Nützt dies nichts, ist es möglich, alternativ die Hypophyse zu stimulieren.
Dazu steht neuerdings wieder eine LHRH-Pumpe zur Verfügung. Die Gabe von Testosteron ist hier kontraproduktiv.

Eine Testosteronsubstitution ist bei Männern, die sich einer Fruchtbarkeitsbehandlung unterziehen, kontraindiziert, da die Testosteronsubstitution antikontrazeptiv wirkt. Die Gabe von Nahrungsergänzungsmittel kann unterstützend sinnvoll sein.

2.3.2. Operative Methoden

Vorausschauend wichtig ist bei entsprechender Indikation die Orchidopexie vor dem 1. Lebensjahr mit neo-adjuvanter Kryptokur-Therapie. Weitere mögliche Methoden sind die Varikozelen-Operation, die Samenzellgewinnung und die Refertilisierungs-Operation (Vasovasostomie). In Ausnahmefällen die transurethrale Resektion des Ejakulationskanals (Transurethral resection of the ejaculatory duct, TURED).

2.3.2.1. Varikozele

Bei 11,7 Prozent der erwachsenen Männer und 25,4 Prozent der Männer mit abnormaler Samenanalyse wird eine Varikozele diagnostiziert. Eine Varikozelektomie kann Studien

zufolge die IVF-Ergebnisse verbessern und eine Schädigung der Spermien-DNA umkehren.

Die Varikozelen-Operation ist dann angezeigt, wenn eine Varikozele vorhanden ist und Veränderungen im Spermiogramm vorliegen. Bei Unfruchtbarkeit und normalem Spermiogramm muss die Varikozelektomie nicht notwendigerweise durchgeführt werden.

Es gibt verschiedene Methoden, um eine Varikozele zu entfernen. Betrachtet man die Rezidivrate, die Persistenzen und die Komplikationsrate im Zusammenhang mit Varikozelen, gilt die mikrochirurgische Varikozelen-OP heute als Standard. Die radiologische Verödung wird im Grunde nur bei einem Rezidiv eingesetzt.

2.3.2.2. Samenzellgewinnung

Als weitere Therapiemöglichkeit nach erfolgloser Medikamentengabe und Varikozelektomie gilt die Gewinnung von Samenzellen durch Aspiration direkt aus dem Nebenhoden (Perkutane epididymale Spermienaspiration, PESA) oder dem Hoden (Testikuläre Spermatozoen Aspiration, TESA).

Können durch die Aspiration nicht ausreichend viele Samenzellen gewonnen werden, ist ein operativer Eingriff angezeigt, bei dem der Hoden freigelegt und an mehreren Stellen sehr klein eröffnet wird. Anschließend wird Gewebe entnommen und zur weiteren Aufbearbeitung an die Embryologen weitergeleitet (Testikuläre Spermatozoen Extraktion, TESE).

Falls auch dieser Schritt erfolglos bleibt, gibt es die Möglichkeit, Gewebe mit Hilfe des Mikroskops zu entnehmen. Hierfür wird der gesamte Hoden eröffnet und unter dem Mikroskop nach einzelnen Arealen gesucht, in denen noch Samenzellen zu finden sind (Micro-TESE).

Das Outcome ist bei jeder Methode untersucherabhängig, doch generell lässt sich sagen, dass die Punktion oftmals sehr gute Ergebnisse bringt: Bei PESA liegt die Erfolgsrate zwischen 80 und 100 Prozent, bei den Aspirationsmethoden bei bis zu 100 Prozent. Stellt sich der erwünschte Erfolg mit diesen Methoden nicht ein, hat man mit TESE oder Micro-TESE noch gute Chancen, Samenzellen zu gewinnen (Outcome je 100 Prozent). (Abb. 12)

Outcome

Procedure	Anesthetic	Sperm Retrieval Rate
MESA	General	95-100 %
PESA	Local	80-100 %
Testicular Fine Needle Aspiration	Local	52-100 %
Testicular Large Needle Aspiration	Local	98-100 %
Testicular Core Needle Biopsy	Local	82-100 %
TESE	General, Regional, Local	100 %
Microdissection TESE	General	100 %

Abb. 12
Outcome nach Samenzellgewinnung

2.3.2.3.Vasovasostomie

Eine Refertilisierung nach erfolgter Vasektomie ist grundsätzlich möglich, wobei die Chancen sinken, je länger die vasektomiebedingte Unfruchtbarkeit bereits besteht. Innerhalb der ersten fünf Jahre funktioniert die Rückoperation sehr gut, innerhalb der ersten zehn Jahre kann man sie noch empfehlen. Nach 20 Jahren sind die Chancen auf Refertilisierung verschwindend klein. In diesem Fall kommt die Punktion in Frage.
Obwohl die Spermienzahl im Ejakulat nach Refertilisierung hoch ist, sind es die Schwangerschaftsraten nicht. Die Rekanalisierung bringt eine 50-prozentige Fertilisierungsrate. Daher entscheiden sich viele Patienten gleich für die Punktion. Andererseits sind jene 50 Prozent der Paare, die auf natürlichem Weg schwanger werden, umso glücklicher. Hier gilt es immer im Sinne des Paares abzuwägen und ihm letztlich auch die Entscheidung zu überlassen.

2.4. Fertilität als Marker von Männergesundheit

Interessant sind im Zusammenhang mit dem unerfüllten Kinderwunsch die Ergebnisse einer Studie an knapp 50.000 Männern, die im Jahr 2009 publiziert wurde.[6] Demnach haben Männer mit guter Samenqualität auch eine höhere Lebenserwartung. Auch neuere Studien zeigen, dass mit abnehmender Samenqualität die Komorbidität deutlich steigt. So kamen schwedische Forscher 2019 zu dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang zwischen Infertilität und Prostatakarzinom besteht: Bei Männern, die ihren Nachwuchs mittels assistierter Reproduktion bekommen haben, besteht demnach ein höheres Risiko, später ein Prostatakarzinom zu entwickeln.[7]

2.5. Conclusio zur männlichen Unfruchtbarkeit

Diagnostik und Therapie sollten immer an das Lebensalter und an den Zeitraum des bislang unerfüllt gebliebenen Kinderwunsches angepasst sein. Urologen haben eine möglichst wenig invasive Behandlungsmethode zu wählen, bei der dem Paar möglichst geringe Kosten entstehen.

Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link DFP Portal oder mit folgendem QR Code:

[6] Jensen et.al.: Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men.Am J Epidemiol. 2009 Sep 1;170(5):559-65.

[7] Al-Jebari et.al.: Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. BMJ. 2019 Sep 25;366:l5214.