

Ungewollt kinderlos

Ursachen und das derzeitige Vorgehen in der Sterilitätsabklärung

Die Kinderlosigkeit ist in unserer Gesellschaft ein zunehmendes Problem. Schätzungen gehen davon aus, dass zirka 15% aller Paare ungewollt kinderlos sind. Die Ursachen der Sterilität sind zu etwa 90% durch zeitgleiche moderne Abklärungsmethoden bei der Frau und beim Mann zu finden. Zu gleichen Teilen liegen die Gründe für die Kinderlosigkeit bei der Frau, beim Mann und beim Paar.

ALESSANDRO SANTI, DOROTHEA GALIÉ-WUNDER

In der deutschsprachigen medizinischen Terminologie unterscheidet man zwischen *Sterilität* (die Frau wird trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr innerhalb von 12 bis 24 Monaten nicht schwanger) und *Infertilität* (die Patientin wird schwanger, kann die Schwangerschaft jedoch nicht austragen, z.B. wegen Fehlgeburten, Eileiterschwangerschaften usw.). Diese Unterschiede werden in der englischen Sprache heute nicht mehr verwendet, «infertility» und «sterility» sind damit gleichbedeutend. Wenn eine Frau noch nie geboren hat, spricht man von einer primären Sterilität, wenn sich nach einer oder mehreren Geburten der erneute Kinderwunsch nicht erfüllt (Kriterien s.o.), spricht man von einer sekundären Sterilität.

In dieser Situation sind notwendige Vorabklärungen einzuleiten. Bei Paaren, bei denen ein Eintreten einer spontanen Schwangerschaft bereits durch erschwerende Voraussetzungen vermindert ist (z.B. erhöhtes biologisches Alter der Frau, bekannte Oligospermie beim Mann usw.), empfiehlt es sich, die ersten Untersuchungen bereits nach sechs Monaten durchzuführen.

Ursachen

Ungewollte Kinderlosigkeit kann viele verschiedene Ursachen haben. In zirka 30% der Fälle ist die Ursache der Sterilität bei der Frau zu finden, in 30% beim Mann, in 30% bei beiden Partnern und in 10% ist die Ursache nicht erfassbar (sogenannte idiopathische Sterilität).

Eine der Hauptursachen der zunehmenden Prävalenz der Sterilität in den westlichen Industrieländern liegt im *Hinausschieben der Familienplanung* (meist aus gesellschaftlichen Gründen). Die Chancen einer spontanen Schwangerschaft nehmen jedoch schon ab dem 35. Lebensjahr deutlich ab und sind nach dem 40. bis 42. Geburtstag nur noch sehr gering.

Ungesunder Lebensstil

Weiter spielen Faktoren wie ein ungesunder Lebensstil, zum Beispiel *Nikotinkonsum* (1), eine Rolle. Dieser verschlechtert die Qualität der Oozyten und Spermien und kann zu einem vermehrten Abort- und

Fehlbildungsrisiko führen. Auch *andere Suchtmittel* wie Alkohol, weiche und harte Drogen, *Fehl- und Mangelernährung* beeinflussen die Fertilität negativ. Cannabiskonsum scheint für die Spermio-genese speziell schädlich zu sein (2).

Auch die Zunahme der *Adipositas* in der Gesellschaft beeinträchtigt die Fertilität. Eine vorgängige spezielle Betreuung und Therapie bei Adipositas ist essenziell, da eine Schwangerschaft bei Adipositas mit erhöhten Risiken und Gefahren für Mutter und Kind verbunden ist: erhöhte Abort- und Fehlbildungsrate, (Gestations-)Diabetes, Hypertonie, Präeklampsie, erhöhtes Risiko an intrauteriner Wachstumsretardierung und intrauterinem Fruchttod, erhöhte Frühgeburtslichkeit und so weiter (3–5). Wegen der erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbidität und Mortalität wird empfohlen, eine Sterilitätsbehandlung erst ab einem BMI von 30 bis 32 kg/m² zu beginnen.

Ein klarer Zusammenhang besteht auch zwischen Sterilität und weiteren Lebensstilfaktoren wie Untergewicht (*Anorexie*) oder *exzessiver physischer Aktivität*.

Hormonelle Dysfunktionen

Andere Gründe für eine Fertilitätseinschränkung bei der Frau sind hormonelle Dysfunktionen wie *Follikelreifungsstörungen* und *anovulatorische Zyklen*. Diese können funktionell bedingt sein, oder durch bevorstehende hormonelle Dysbalancen wie zum Beispiel das *Syndrom der polyzystischen Ovarien* (PCO-S), *Hypothyreosen* und *Hyperprolaktinämien*. Nicht zu vergessen sind hormonelle Ungleichgewichte als *Nebenwirkung von Medikamenten* wie zum Beispiel Psychopharmaka.

Eine glücklicherweise seltene, aber für die Patientin sehr dramatische Ursache, ist ein *Climacterium praecox*.

Eine weitere zunehmende Ursache ist die *Endometriose*. Durch den entzündlichen Prozess kommt es einerseits zu mechanischen Problemen, wie Verklebungen der Eileiter oder grossen ovariellen Endometriomen mit konsekutiver Verdrängung des Ovari-

algewebe und andererseits intrafollikulär zu entzündlichen Prozessen, die eine Verschlechterung der Eizell- respektive Embryoqualität nach sich ziehen können (6). Die Endometriose kann heutzutage durch minimal invasive diagnostische Verfahren (diagnostische Laparoskopie mit Biopsie) nachgewiesen werden.

Von Infektionen bis zu onkologischen Therapien

Weitere Ursachen sind Tubenverschlüsse durch Infektionen, auch «*pelvic inflammatory disease*» (PID) genannt. Durch die steigende Inzidenz, beispielsweise der Chlamydieninfektion, einer der häufigsten Erreger der PID in der Schweiz bei jungen Frauen (7), muss damit gerechnet werden, dass Tubenverschlüsse infektiöser Genese als Ursache einer Sterilität zunehmen werden.

Weitere Gründe einer ungewollten Kinderlosigkeit bei der Frau können *genitale Fehlbildungen* (z.B. Uterus unicornis usw.) sein.

Auch *mechanische Faktoren* (z.B. Adhäsionen nach Operationen) und *gutartige Tumoren* (z.B. Myome \geq 5 cm, Cavum-polypen usw.) können die Fruchtbarkeit einschränken.

Ebenso kann ein Status nach Krebserkrankung Grund für die Sterilität sein, denn sehr oft werden die Gonaden durch die notwendigen *Chemo- und/ oder Radiotherapien* irreversibel geschädigt.

Ein Kausalzusammenhang zwischen der Sterilität und *Umwelteinflüssen* (wie z.B. magnetischen Feldern, Zunahme von östrogenähnlichen Substanzen im Abwasser usw.) ist derzeit noch nicht klar bewiesen (8, 9).

Beim Mann

Auch beim Mann können verschiedene Ursachen zu einer eingeschränkten Fertilität führen. *Angeborene Fehlbildungen* wie zum Beispiel Kryptorchismus, Hodenhypoplasie oder Fehlen der Vasa deferentia, müssen ausgeschlossen werden. Obwohl die Symptomatik von *genitalen Infektionen* beim Mann im Vergleich zur Frau weniger ausgeprägt ist, können die verschiedenen Erreger zur Verschlechterung der Samenzellqualität führen und müssen deshalb klinisch und labormässig (Bakteriologie im Spermogramm oder Abstrich der Urethra, Uricult) getestet werden.

Tabelle:

Basisabklärungen bei sterilen Paaren mit Kinderwunsch

Frau	Hormone	FSH
		LH
		Prolaktin
		TSH
		Estradiol
		evtl. AMH (Anti-Müller-Hormon)
		evtl. Androgene (je nach Klinik)
	Serologie	HIV
		Hepatitis B
		Hepatitis C
		Lues
		Röteln, Taxoplasmose
Mann	Hormone	FSH
		LH
		Prolaktin
		TSH
		freies Testosteron
	Serologie	HIV
		Hepatitis B
		Hepatitis C
	Genetik	Karyotyp (bei ICSI-Indikation)
		CF-Abklärung (bei Spermienkonzentration < 10 Mio/ml)
		evtl. Abklärung auf Mikrodeletionen

Ob eine *Varikozele* Ursache einer Infertilität beim Mann sein kann, ist in der wissenschaftlichen Literatur umstritten (10, 11, 12). Nichtsdestotrotz stellen grosse, störende Varikozelen eine Indikation zur Operation dar.

Andere, seltenere Faktoren einer Infertilität beim Mann sind *hormonelle Störungen* (z.B. hypogonadotroper Hypogonadismus, Hypothyreose, Hyperprolaktinämie), ein *Hodenkarzinom* oder *irreversible traumatische Prozesse* (Para-/Tetraplegien, nicht oder zu spät operierte Hodentorsion, Hodenverletzungen usw.).

Auch beim Mann kann ein Status nach Krebserkrankung (z.B. Hodgkin-Lymphom) Grund für eine Sterilität sein, denn sehr oft werden die Gonaden durch die notwendigen *Chemo- und/oder Radiotherapien* irreversibel geschädigt. Glücklicherweise ist es jedoch für den Mann, im Gegensatz zur Frau, relativ einfach, vor Beginn der Chemo- respektive Radiotherapie die Keimzellen zu kryokonservieren.

Genetische Ursachen

Ausserordentlich wichtig ist die Suche nach *genetischen Ursachen* der Un-

fruchtbarkeit. Am häufigsten sind Karyotypanomalien (z.B. Robertsonsche Translokation, gonosomale Aberrationen wie Klinefelter-Syndrom usw.), Mikrodeletionen auf dem Y-Chromosom und CTFR-Genmutationen (13); bei Vorliegen einer Homozygotie hat das Paar ein Risiko von 25%, dass ihr Kind an zystischer Fibrose erkranken wird.

Auch bei der Frau können genetische Pathologien zur Sterilität oder Infertilität führen. Beispiele sind das Turner-Syndrom (Karyotyp 45, X0, auch in Mosaikform möglich) oder Translokationen, die gehäuft bei Frauen mit habituellen Aborten vorkommen können.

Abklärungen bei der Frau

Vorauszuschicken ist, dass immer beide Partner parallel abgeklärt werden müssen. Die früher (fast) obligate Basaltemperaturkurve für die Bestätigung der stattgefundenen Ovulation hat in der heutigen Praxis fast keine Bedeutung mehr.

Die notwendigen Voruntersuchungen können bei einem niedergelassenen Gynäkologen oder Hausarzt durchgeführt werden.

Die *Hormonanalyse* muss am Anfang des Zyklus (1. bis 5. Zyklustag) morgens nüchtern durchgeführt werden. Es werden FSH, LH, TSH, Prolaktin und Estradiol bestimmt, je nach klinischer Situation auch die Androgene. Das Anti-Müller-Hormon (AMH) wird zunehmend für die Einschätzung der Ovarialreserve eingesetzt. Bei einem tiefen Wert sind die Chancen einer Schwangerschaft erniedrigt (14). Gleichzeitig zur hormonellen Abklärung ist eine Serologie auf HIV, Hepatitis B und C, Lues, Röteln und Toxoplasmose empfohlen (vgl. *Tabelle*).

Parallel ist ein gynäkologischer Ultraschall zur Abklärung der Konfiguration des Uterus, des Endometriumaufbaus und der Adnexe indiziert. Dies dient der Beantwortung folgender Fragen:

- Ist möglicherweise eine Uterusfehlbildung vorhanden?
- Sind Polypen oder Myome sichtbar?
- Sind die Ovarien unauffällig?
- Spricht das Follikelmuster für ein PCO-S mit kleinen randständigen Follikeln?
- Ist möglicherweise eine Hydrosakto-salpinx sichtbar?

Prüfung der Tubendurchgängigkeit

Sofern von männlicher Seite keine Indikation für eine künstliche Befruchtung (ICSI) besteht, muss die *Tubendurchgängigkeit* geprüft werden. Im Vorfeld muss eine genitale bakterielle Infektion ausgeschlossen werden, da es sonst zu einer iatrogenen Verschleppung der Keime in die Bauchhöhle und einer PID kommen kann.

Es gibt drei Möglichkeiten um die Tubendurchgängigkeit zu prüfen:

1. Die sogenannte Hysterosalpingografie (HSG) wird schon seit Langem angewendet. Durch einen Katheter wird Röntgenkontrastmittel intrakavitär injiziert und so das Cavum uteri und die Tubendurchgängigkeit überprüft und bildlich dokumentiert. Vorteile dieser Methode sind eine kurze Vorbereitungsphase und die kurze Dauer der Untersuchung. Weder Hospitalisation noch Narkose sind notwendig. Nachteile sind die geringe Spezifität, die begrenzte diagnostische Sicherheit und nicht zu unterschätzen, die manchmal ausgeprägten Schmerzen und vasovagalen Reaktionen trotz oraler

Gabe eines nichtsteroidalen Entzündungshemmers vor der Untersuchung.

2. Die zweite mögliche Untersuchung ist die Hysterosalpingo-Kontrastmittel-Sonografie. Diese Methode ist bezüglich Vor- und Nachteilen mit der HSG vergleichbar, der einzige Unterschied ist das Fehlen der (relativ geringen) Strahlenbelastung. Dafür ist die Fotodokumentation der Tubendurchgängigkeit respektive des Tubenverschlusses meist weniger klar nachzuvollziehen.
3. Die dritte Möglichkeit ist die operative Abklärung mittels diagnostischer Hysteroskopie (*Abbildung*), Laparoskopie oder Chromopertubation. Diese Methode gilt heute als Goldstandard, da Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sehr hoch sind und bei Diagnose einer Pathologie sogleich meist eine (operative) Therapie erfolgen kann. Trotz der Nachteile (mögliche Komplikationen der Operation und der Narkose, höhere Kosten, Hospitalisation/Arbeitsunfähigkeit) sollte diese Methode heutzutage als Goldstandard empfohlen werden, gerade bei Frauen mit Hinweisen auf Endometriose oder Status nach PID.

Immer mehr werden andere minimal-invasive Verfahren, die beispielsweise transvaginal eine Beurteilung der Tubendurchgängigkeit ermöglichen, entwickelt und eingesetzt (transvaginale Endoskopie, TVE).

Abklärungen beim Mann

Wie erwähnt, muss die Abklärung des Mannes immer parallel zu derjenigen der Frau durchgeführt werden.

Als erste Abklärungsmassnahme ist ein *Spermioogramm* (2 bis 5 Tage nach sexueller Karenz) indiziert, es soll bei pathologischen Befunden nach drei Monaten wiederholt werden. Folgende Parameter müssen dabei überprüft werden: Konzentration, Motilität, Vitalität, Morphologie (möglichst nach Kruger- oder nach WHO-Kriterien), eine immunologische Untersuchung auf Spermienantikörper (z.B. MAR-Test) sowie eine chemische und bakteriologische Analyse der Spermienflüssigkeit.

Bei Pathologien ist eine Ursachenklärung zum Ausschluss von hormonellen sowie organischen Störungen (urologische Un-

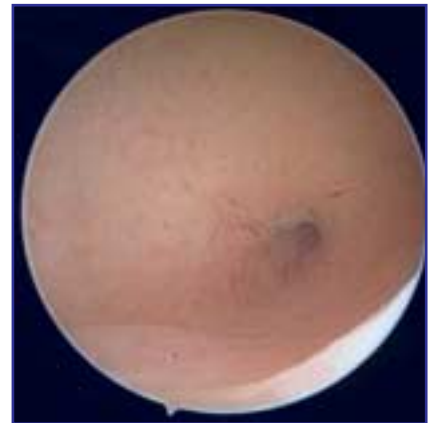


Abbildung: Cavum uteri und Tubenmündung in der Hysteroskopie

tersuchung) angezeigt. Die Hormonanalyse erfolgt morgens nüchtern (TSH, FSH, LH, Prolaktin, freies Testosteron); empfohlen ist gleichzeitig die serologische Abklärung auf HIV, Hepatitis B und C.

Bei ausgeprägter Einschränkung der Spermienqualität, zum Beispiel bei einer schweren Oligospermie (Konzentration < 10 Mio Spermien/ml) oder Azospermie, sind genetische Ursachen wie zum Beispiel eine Trägerschaft auf zystische Fibrose (CF) auszuschließen. Bei Männern mit ICSI-Indikationen soll eine Karyotypanalyse zum Ausschluss von Translokationen, gonosomalen Aberrationen und so weiter durchgeführt werden. Ausserdem ist mit dem Paar in diesen Fällen auch eine Abklärung auf Mikrodeletionen zu diskutieren.

Grundsätzlich gilt, dass bei jeder genetischen Pathologie ein genetisches Beratungsgespräch indiziert ist und reproduktionsmedizinische Möglichkeiten zur Verhinderung von schweren Erbkrankheiten mit dem Paar zu diskutieren sind.

Schlussfolgerungen

Mit den genannten Untersuchungen können in fast 90% der Fälle die Ursachen der ungewollten Kinderlosigkeit gefunden werden. Eine Erklärung für die sogenannte idiopathische Sterilität könnten immunologische Faktoren sein. Dies ist bis heute jedoch noch nicht genügend untersucht, daher können dazu keine klaren Aussagen gemacht werden.

Es sollte nicht vergessen werden, dass die Paare unter einem starken psychologischen Druck stehen, der einerseits durch die Sterilität selbst bedingt ist und andererseits durch die zum Teil sehr unangenehmen und invasiven Abklärungen und Therapien. Inwieweit psychischer Stress eine Ursache für die Sterilität darstellt, ist Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Der psychologische Faktor wird häufig unterschätzt, die Lebensqualität der Paare ist oft massiv beeinträchtigt. Deshalb sollte jedem Paar vor, während und nach der Therapie eine psychologische Unterstützung angeboten werden. ■



Dr. med. Alessandro Santi
(Korrespondenzadresse)
Kinderwunschzentrum
Klinik und Polikliniken für
Frauenheilkunde
Inselspital
Effingerstrasse 102
3010 Bern
E-Mail: alessandro.santi@insel.ch

und



PD Dr. med. Dorothea Galié-Wunder
Klinik und Polikliniken für
Frauenheilkunde
Inselspital
Effingerstrasse 102
3010 Bern
E-Mail: dorothea.wunder@insel.ch

Interessenkonflikte: keine

Quellen:

1. Kinney A., Kline J., et al.: Smoking, alcohol and caffeine in relation to ovarian age during the reproductive years. *Hum Reprod* 2007; 22(4): 1175–85.
2. Whan L.B., West M.C., McClure N., Lewis S.E.: Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, the primary psychoactive cannabinoid in marijuana, on human sperm function in vitro. *Fertil Steril* 2006; 85(3): 653–60.
3. Nelson S.M., Fleming R.: Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19(4): 384–9.
4. Martínez-Frías M.L., Frías J.P., et al.: Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(6): 775–81.
5. Chu S.Y., Bachman D.J., et al.: Association between obesity during pregnancy and increased use of health care. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1444–53.
6. Wunder D., Mueller M.D., Birkhäuser M.H., Bersinger N.A.: Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. *Acta Obst Gynecol Scand* 2006; 85(3): 336–342.
7. Zwahlen M., Spoerri A., et al.: Surveillance systems for sexually transmitted diseases in Switzerland. *Sex Transm Dis.* 2007; 34(2): 76–80.
8. Hauser R.: The environment and male fertility: recent research on emerging chemicals and semen quality. *Semin Reprod Med* 2006; 24(3): 156–67.
9. Mendola P., Messer L.C., et al.: Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult female. *Fertil Steril* 2008; 89(2 Suppl): e81–94. Review.
10. Grasso M., Lania C., Castelli M., Galli L., Franzoso F., Rigatti P.: Low-grade left varicocele in patients over 30 years old: the effect of spermatic vein ligation on fertility. *BJU Int.* 2000; 85(3): 305–7.
11. Unal D., Yeni E., Verit A., Karatas O.F.: Clomiphene citrate versus varicocelectomy in treatment of subclinical varicocele: a prospective randomized study. *Int J Urol.* 2001; 8(5): 227–30.
12. Evers J.L., Collins J.A.: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. *Lancet.* 2003; 361(9372): 1849–52. Review.
13. Ferlin A., Raicu F.: Male infertility: role of genetic background. *Reprod Biomed Online* 2007; 14(6): 734–45.
14. Wunder D.M., Guibourdenche J., Birkhäuser M.H., Bersinger N.A.: Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2008; [Epub ahead of print]