

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

TRUMMER H

Differentialdiagnose und Therapie bei Kinderwunsch

*Journal für Urologie und Urogynäkologie 2001; 8 (Sonderheft 3)
(Ausgabe für Österreich)*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE IN KLINIK UND PRAXIS

H. Trummer

DIFFERENTIALDIAGNOSE UND THERAPIE BEI KINDERWUNSCH

ZUSAMMENFASSUNG

Um infertile Männer erfolgreich behandeln zu können, ist eine genaue Abklärung unbedingt erforderlich. Dabei hat die Untersuchung des Ejakulates sicherlich einen großen Stellenwert. Ebenso wichtig sind eine genaue Anamnese, die körperliche uro-andrologische Untersuchung mit Ultraschalluntersuchung der Hoden und das Wissen um die hormonellen Regelkreise und deren Zusammenhänge bei der reproduktiven Funktion des Mannes. Die Therapie der Infertilität sollte kausal sein und mit vollem Wissen um die möglichen Erfolgsaussichten.

EINLEITUNG

Für rund 20 % der Paare mit Kinderwunsch bleibt dieser ohne medizinische Intervention unerfüllt. Die Ursachen für einen unerfüllten Kinderwunsch sind vielfältig und liegen zu 50 % beim Mann. Während bei den Frauen die tubare Sterilität und die Störungen der Ovulation als häufigste Ursachen für eine Infertilität verantwortlich gemacht werden, kann bei infertilen Männern in nur rund 40 % der Fälle eine Ursache gefunden werden. Vor der entsprechenden Therapie der Infertilität des Mannes ist eine exakte Abklärung unbedingt erforderlich. Da die Basisdiagnostik beim Mann nicht invasiv ist, sollte sie vor der Abklärung bei der Partnerin erfolgen. Bei einer hochgradigen Oligozoospermie und bei einer Azoospermie erübrigt sich in den meisten Fällen eine invasive Diagnostik bei der Frau, wenn aufgrund einer nicht kausal behandelbaren Infertilität des Mannes Me-

thoden der assistierten Reproduktion in Anspruch genommen werden müssen.

Die konventionelle *in vitro*-Fertilisierung (IVF) wurde zur Behandlung der weiblichen Infertilität entwickelt. Über einzelne Erfolge und Befruchtungen von Eizellen mit epididymalen Spermatozoen mit Hilfe der konventionellen IVF wurde berichtet. Einen wesentlichen Fortschritt für die Behandlung der hochgradigen männlichen Infertilität brachte aber erst die Technik der Mikroinjektion eines einzelnen Spermatozoons in eine Eizelle (ICSI) Anfang der 1990er Jahre. Neue Techniken der Gewinnung von Spermatozoen aus dem Nebenhoden und dem Hoden und differenzierte Vorgangsweisen bei der Diagnostik einer hochgradigen Oligozoospermie und Azoospermie haben sich seit der Einführung der ICSI zur Behandlung der männlichen Infertilität etabliert.

Vordringliches Ziel der andrologischen Abklärung ist die Diagnostik und die Behandlung von kausalen Fertilitätsstörungen, um dem Paar mit Kinderwunsch die natürliche Konzeption zu ermöglichen. Wenn aufgrund einer unbehandelbaren Fertilitätsstörung eine natürliche Konzeption eher unwahrscheinlich erscheint, so obliegt dem Andrologen, zusammen mit dem Gynäkologen und dem Reproduktionsmediziner, eine entsprechende Beratung des Paares.

ABKLÄRUNG UND DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Die Pfeiler der andrologischen Abklärung sind eine exakte Anamnese, der uro-andrologische Status mit Ultraschall der Hoden, die Un-

tersuchung des Ejakulats und die Bestimmung der für die Fortpflanzung wichtigen Sexualhormone.

Bereits aus der exakten Anamnese lassen sich mögliche Ursachen für eine Infertilität vermuten, die durch die Untersuchung des Ejakulats bestätigt werden. Als anerkannte Ursachen gelten der Kryptorchismus, die postpubertäre Mumpsorchitis, vorausgegangene Hernienoperationen, Operationen im kleinen Becken sowie eine zytostatische Chemotherapie, um nur einige Erkrankungen und Zustände zu nennen, die in einem Gespräch erhoben werden können.

Die physikalische Untersuchung des Kinderwunsch-Patienten beinhaltet die Beurteilung des Skrotalinhaltes im Stehen. Dabei kann bei 19 bis 41 % der infertilen Männer eine meist linksseitige Varikozele festgestellt werden. Die ein oder beidseitige Varikozele, die je nach Schweregrad in 3 Grade eingeteilt wird, ist der häufigste pathologische Genitalbefund bei Kinderwunsch-Patienten. Eine Varikozele vor allem in den niedrigen Stadien ist nicht unbedingt die Ursache für eine Pathospermie. Daher sollte, wenn die Indikation für die Therapie der Varikozele ein unerfüllter Kinderwunsch ist, vor Behandlung der Varikozele eine andrologische Untersuchung mit zwei Spermogrammen erfolgen. Abhängig vom Ergebnis der andrologischen Untersuchung, bei der nicht nur der Genitalbefund und die Ergebnisse der Ejakulatuntersuchungen zur Beurteilung herangezogen werden, ob die Therapie der Varikozele zur Erfüllung des Kinderwunsches angezeigt ist, müssen auch andere Faktoren, wie zum Beispiel die Höhe des FSH-Wertes oder aber auch das Alter der Partnerin, mit in die Überlegungen einbezogen werden.

Ein weiteres Kriterium für die Differentialdiagnose einer hochgradigen Fertilitätsstörung ist die Hodengröße. Mit der Bestimmung des Hodenvolumens ist eine Differenzierung zwischen primärer Hodeninsuffizienz (kleine Hoden, hohes FSH) und post-testikulärer Ursache einer Azoospermie möglich (Obstruktion: normal große Hoden, normales FSH). Normal große Hoden sind im Längsdurchmesser über 3,6 cm lang und haben ein Volumen von über 14 ml. Die Messung der Hodengröße kann mit einem Orchidometer oder mit dem Small-Part-Ultraschall erfolgen.

Nach der Palpation der Hoden, durch die in einigen Fällen auch Hodentumore festgestellt werden können, werden die Nebenhoden und die Samenstränge palpirt. Indurationen im Bereich der Nebenhoden können die Folge einer abgelaufenen Epididymitis sein und auf eine Verschluß-Azoospermie hinweisen. Bei einem weiter Richtung Prostata gelegenen Verschluß kann der Ductus deferens ein- oder beidseitig verdickt tastbar sein. Ein überhaupt nicht tastbarer Ductus deferens (Agenesie) kann genetisch bedingt sein und kann gemeinsam, aber auch als alleiniges Symptom einer Mukoviszidose (cystische Fibrose) vorkommen. In jedem Fall sollte bei einem nicht tastbaren Ductus deferens eine genetische Abklärung eingeleitet werden (CFTR-Mutation).

Für die Standardabklärung, sowie zur Differenzierung zwischen primärer und sekundärer testikulärer Insuffizienz, ist die Bestimmung von FSH und LH ausreichend. Aufgrund der Höhe der LH- und FSH-Werte, sowie durch die Ergebnisse des uro-andrologischen Status, kann sich die Indikation für eine erweiterte Hormon- bzw. Funktions-Diagnostik ergeben. Die Be-

stimmung von Testosteron ist bei unauffälligem LH nicht erforderlich, vor allem auch deshalb nicht, weil es für die Therapie mit Testosteron beim Kinderwunsch-Patienten keine Indikation gibt. Besonders sollte aber darauf geachtet werden, daß Testosteron-Bestimmungen nur in der Früh bis 10 Uhr durchgeführt werden. Wegen des tageszeitlichen Rhythmus sind bei jungen Männern um diese Zeit die höchsten Testosteron-Werte zu messen.

Prolaktin und Schilddrüsenhormone haben bei der Fertilität des Mannes eine nicht so wichtige Bedeutung wie bei der Frau und werden daher nur bei speziellem Verdacht bestimmt.

Die Indikation für einen GnRH- und/oder HCG-Test ist der hypogonadotrope Hypogonadismus. Die hormonellen Funktionstests geben Auskunft über die Intaktheit und die Stimulierbarkeit des hormonellen Regelkreises: Hypothalamus-Hypophyse-Hoden. Bei einem entsprechenden Ansprechen auf diese Untersuchungen kann in den meisten Fällen mit einer pulsatilem GnRH-Therapie oder mit HCG/HMG (oder rekombinantem FSH/LH) die Zeugungsfähigkeit hergestellt werden.

Die Aufarbeitung des Ejakulats erfolgt nach den von der WHO vorgegebenen Richtlinien. Eine entsprechende Schulung und Erfahrung bei der Beurteilung eines Ejakulats erscheint mir genauso notwendig, wie eine interne und auch externe Qualitätsüberprüfung.

THERAPIE BEI KINDERWUNSCH

Die Therapie bei Kinderwunsch sollte nach den Kriterien der „evidenced

based medicine“ durchgeführt werden. Leider sind die vorhandenen Studien gerade bei der Therapie von andrologischen Erkrankungen häufig kontrovers und mit methodischen Fehlern behaftet. Auf jeden Fall sollte aber das Ziel der Therapie, nämlich ein biologisch eigenes Kind, nicht aus den Augen verloren werden. Abhängig von den Umständen kann, nach Absprache mit dem Paar, durchaus ein konservativer Therapieversuch für einen vorgegebenen Zeitraum durchgeführt werden. Als für einen Kinderwunsch prognostisch günstige Umstände gelten: Dauer des Kinderwunsches unter 24 Monate, Alter der Partnerin unter 30 Jahre, sekundäre Infertilität mit demselben Partner, durchgängige Tuben, unauffällige Ovulation und von Seite des Ejakulats eine unauffällige Morphologie.

Allgemeine Empfehlung, wie etwa das Rauchen einzustellen, die Heimsauna für einige Zeit nicht mehr zu benutzen und allgemein Stress und Schadstoffexpositionen im beruflichen Bereich zu meiden, sind in manchen Fällen erfolgreich. Wie eigene Untersuchungen bei Rauchern zeigten, sind allerdings nur sehr wenig Raucher (4 %) bereit, das Rauchen einzustellen, um die Qualität des Ejakulats zu verbessern.

Hypogonadotroper Hypogonadismus

Nach den Kriterien der „evidenced based medicine“ ist bei der sekundären Hodeninsuffizienz mit niedrigem FSH und LH die pulsatile Therapie mit GnRH (Lutrelaf®) oder mit HCG/HMG gesichert. Wenn die Therapie richtig und konsequent angewandt wird, dann sind nach 6 bis 12 Monaten Spermatozoen im Ejakulat vorhanden. Wenn ein hypogonadotroper Hypogonadismus ohne Kinderwunsch dia-

agnostiziert wird, dann sollte ebenfalls mit einer Stimulationstherapie begonnen werden. Die Gründe für diese Vorgangsweise sind: Kryokonservierung beim ersten Auftreten von Spermatozoen, und die Tatsache, daß das Keimepithel bei einer zweiten Stimulation rascher stimulierbar ist.

Varikozele

Die Sinnhaftigkeit der Behandlung einer Varikozele wird kontrovers diskutiert. Bis dato konnte in zwei Studien ein Vorteil für die behandelte Gruppe bewiesen werden. Zur Behandlung der Varikozele haben sich mehrere Methoden etabliert. Eine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Methode konnte bisher noch nicht bewiesen werden. Daher sollte man mit der Methode behandeln, mit der man die beste und größte Erfahrung hat.

Retrograde Ejakulation

Eine retrograde Ejakulation ist häufig die Nebenwirkung nach einer retroperitonealen Lymphadenektomie mit Läsion der lumbalen sympathischen Nerven. Andere Ursachen sind eine Encephalitis disseminata oder Diabetes mellitus. Als medikamentöse Therapie werden Sympathomimetika (Gutron®), die den Blasenhalst tonisieren sollen, oder Imipramin (Tofranil®) verwendet. Wenn es durch die Medikamente zu keiner antegrade Ejakulation kommt, dann müssen die Spermatozoen nach Alkalisierung des Harns direkt aus dem Harn oder der Harnblase gewonnen werden.

Infektionen

Symptomatische Infektionen sind bei Kinderwunsch-Patienten selten. Häufiger hingegen findet man eine

positive aerobe oder anaerobe Spermakultur mit einer Leukospermie ohne sonstige Symptomatik. Die antibiotische Therapie sollte über einen längeren Zeitraum (> 14 Tage) gegeben werden. Eventuell ist es notwendig, auch den Partner zu therapieren. Mit der Steigerung der Ejakulationshäufigkeit wird die Entleerung von Keimen aus dem Reproduktionstrakt beschleunigt.

Immunologische Infertilität

Die Bedeutung von Spermaantikörpern im Ejakulat (IgA, IgG) wird ebenfalls kontrovers gesehen. Einer Therapie mit Glukokortikoiden ist derzeit die Behandlung mittels IVF/ICSI vorzuziehen.

Therapie bei Leukospermie

In 80 % kommt die Leukospermie (> 1 x 10⁶/ml Leukozyten) ohne nachweisbare Infektion vor. Die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen und die damit verbundene Oxidation von Membranlipiden soll zu einer qualitativen Beeinträchtigung des Ejakulats führen. Eine entsprechende Therapie mit Radikalfängern (Vitamin E, C) scheint vielversprechend, allerdings fehlt derzeit noch die Bestätigung in prospektiv randomisierten Studien.

Therapie der idiopathischen Infertilität

Ohne erkennbare Ursache ist eine kausale Therapie nicht möglich. Wenn eine empirische Therapie durchgeführt wird, dann nur nach genauer Aufklärung. Außerdem sollte man besonders bei einer empirischen Therapie darauf achten, daß sie ohne belastende Nebenwirkung ist.

Therapie der Azoospermie

Vor Einführung der IVF/ICSI hatten Männer mit nicht obstruktiver Azoospermie keine Möglichkeit auf ein genetisch eigenes Kind. Mit der neuen Technik ist es theoretisch möglich, mit einem einzelnen Spermatozoon eine Eizelle zu befruchten.

Aber auch bei der Behandlung der obstruktiven Azoospermie hat die IVF/ICSI eine deutliche Verbesserung gebracht, nämlich bei jenen Fällen, bei denen eine operative Behebung des Verschlusses der Samenwege nicht möglich ist, wie zum Beispiel bei der Ductus deferens-Aplasie.

Die Indikation zur Durchführung einer diagnostischen Hodenbiopsie ist die Azoospermie. Gute Erfolgsaussichten sind bei normaler Hodengröße und einem FSH unterhalb des dreifachen des oberen FSH-Referenzwertes gegeben. Eine diagnostische Hodenbiopsie sollte, falls Spermatozoen gefunden werden können, immer auch therapeutisch sein. Gemeint ist, daß man bei einer Obstruktion versuchen sollte, diese zu beheben. Weiters sollte sowohl bei obstruktiver als auch bei nicht obstruktiver Azoospermie Hodengewebe und/oder mikroskopisches Nebenhodenaspirat (MESA) zur weiteren Verwendung für eine IVF/ICSI kryokonserviert werden. Damit kann dem Patienten ein weiterer Eingriff am Hoden erspart werden.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. med. Harald Trummer
Andrologische Ambulanz,
Universitätsklinik für Urologie
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 7
e-mail:
harald.trummer@kfuni-graz.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR UROLOGIE UND UROGYNÄKOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2004)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: 02231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at

