

Infertilität

Ursachen und Abklärung in der Praxis: Was ist sinnvoll?

Bei 10–15% der Paare kommt es trotz regelmässigen, ungeschützten Geschlechtsverkehrs innerhalb eines Jahres nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft. Als AllgemeinpraktikerIn oder GynäkologIn sind Sie dann häufig die erste Ansprechperson. Dabei ist neben fachlich-somatischem Wissen zum Erkennen der Ursache und Abklärung der adäquaten Therapie auch Feingefühl und Empathie notwendig, da die emotionale Belastung für betroffene Paare hoch sein kann.

Env. 10–15% des couples avec désir de grossesse depuis une année ne réussissent pas à obtenir le résultat souhaité, et ceci malgré des rapports sexuels réguliers non-protégés. Souvent, ces couples consultent au cabinet du médecin (homme ou femme) de famille ou du gynécologue (des deux sexes) de la femme qui pour eux est et reste la personne de confiance. En tant que telle, le couple attend de vous (lui/elle) non seulement de solides connaissances médicales, mais aussi de l'empathie et de doigté pour chercher les éventuelles causes, pour proposer les investigations utiles et les thérapies les plus adaptées à chaque cas. La charge émotionnelle au sein du couple peut être importante.

Der vorliegende Artikel soll Ihnen ermöglichen, betroffene Patientinnen und Patienten adäquat zu informieren und abzuklären, bevor Sie sie dann ggf. in ein spezialisiertes reproduktionsmedizinisches Zentrum überweisen um weitere Therapieschritte einzuleiten.

Das Ziel der Abklärungen ist die Erkennung der Infertilitätsursache mit vernünftigem zeitlichem, finanziellem und emotionalem Aufwand. Stark vereinfachend lässt sich dabei sagen, dass 1/3 der Ursachen bei der Frau, 1/3 beim Mann und 1/3 bei beiden Partnern liegen.



PD Dr. med.
Gideon Sartorius
Olten



Dr. med.
Anna Raggi
Olten



Dr. med.
Rebecca Moffat
Olten

Wann ist der richtige Zeitpunkt für Abklärungen?

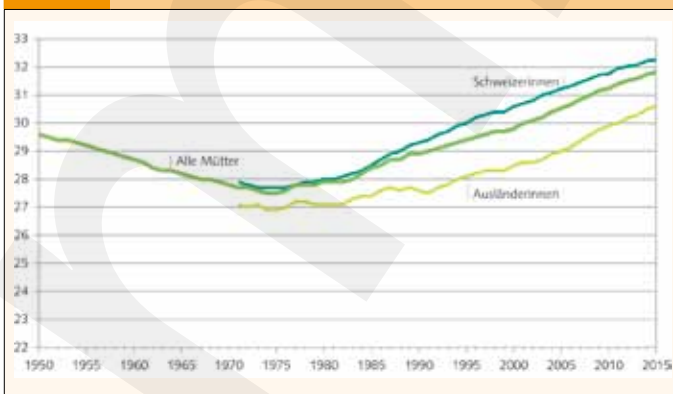
Gemäss der WHO-Definition gilt ein Paar dann als unfruchtbar, wenn es nach 12 Monaten ungeschützten Geschlechtsverkehrs noch keine Schwangerschaft erzielt hat. Üblicherweise wird dann eine tiefgehende Infertilitätsabklärung empfohlen, wobei Frauen ab dem 35. Altersjahr bereits nach 6 Monaten abgeklärt werden sollten. Ob dieses Intervall gerechtfertigt ist, zeigt sich, wenn man analysiert, wie lange Paare benötigen um spontan schwanger zu werden. Untersuchungen über die ttp (time to pregnancy, Zeitdauer von Beginn des regelmässigen ungeschützten Geschlechtsverkehrs bis zum Schwangerschaftseintritt) zeigen, dass die ttp bei gleichaltrigen Frauen in den vergangenen Jahrzehnten abgenommen hat, was auf eine tendentiell bessere Fruchtbarkeit hinweist. Möglicherweise ist dies auf ein besseres Verständnis der Zyklus-Physiologie oder einer Abnahme der Häufigkeit von tubarer Sterilität (weniger Chlamydieninfektionen) zurückzuführen (1).

Auf der anderen Seite entscheiden sich Paare aber immer später dazu, eine Familie gründen zu wollen, was sich im Durchschnittsalter der Mütter bei der Geburt widerspiegelt, welches aktuell bei ca. 31,7 Jahren liegt (2) (Abb. 1). Da das Alter der Frau klar mit der Wahrscheinlichkeit eines Schwangerschaftseintrittes korreliert, ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren immer mehr Frauen und Paare Schwierigkeiten haben werden, Kinder zu zeugen.

Eine deutsche Studie aus dem Jahre 2003 (im Gegensatz zu den meisten anderen Studien prospektiv und ohne Ausschluss von infertilen Paaren) zeigte, dass die meisten Paare mit Kinderwunsch innerhalb von 6 Monaten eine Schwangerschaft erzielen (3) (Abb. 3). Nach 1,3, 6 bzw. 12 Monaten waren 38, 68, 81 bzw. 92% der Frauen schwanger.

Von denjenigen Paaren, die nach 6 Monaten noch kein Kind gezeugt hatten, ist also etwa die Hälfte infertil/subfertil. Diese Paare können von einer zügigen Abklärung und ggf. Therapieeinleitung profitieren. Für ein Paar mit idiopathischer Infertilität (kein Nachweis einer Infertilitätsursache) liegt die Wahrscheinlichkeit für einen spon-

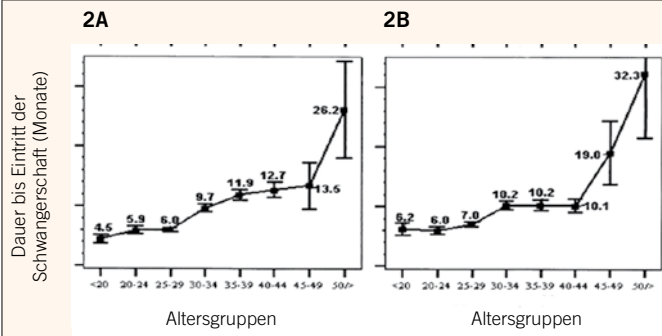
ABB. 1 Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt 1950–2015.



Bundesamt für Statistik, 2016. Accessed 23.11.2016

ABB. 2

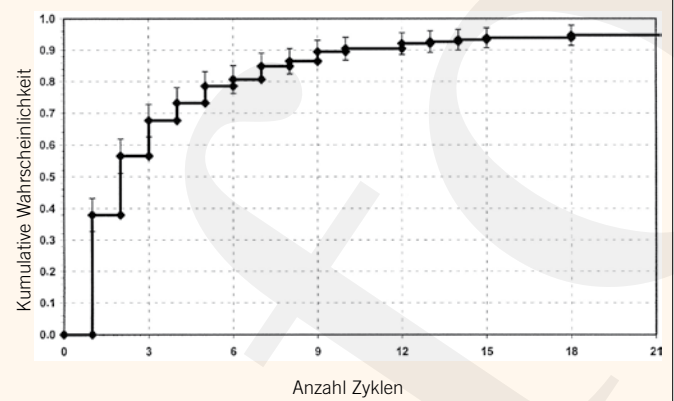
Alterseffekt des Mannes auf die Zeit bis zur Schwangerschaft



Berechnet aus (2A) Alter bei Konzeption und (2B) Alter beim Beginn des Versuchs eine Schwangerschaft zu erreichen (nach: M. A. M. Hassan and S R. Killick. Effect of male age on fertility: evidence for the decline in male fertility with increasing age. Fertility and sterility 2003; 79: suppl).

ABB. 3

Wahrscheinlichkeit für Konzeption



Kumulative Konzeptionswahrscheinlichkeit bei zyklusoptimiertem Geschlechtsverkehr im Verhältnis zur «time to pregnancy» (ttp) (n=340 Paare unter Ausschluss von 9 Paaren).

tanen Schwangerschaftseintritt nach 1 Jahr unter 4,1% pro Zyklus (4). Für Paare mit diagnostizierten Infertilitätsursachen liegt die Wahrscheinlichkeit noch tiefer (5).

Wenn von Anfang an ein fertilitätsbehindernder Faktor bekannt ist, sollten bereits vor Ablauf von 12 Monaten Abklärungen eingeleitet werden. Gründe für eine vorgezogene Abklärung sind z.Bsp. das Vorliegen einer Oligo-Amenorrhoe mit V.a. Ovulationsstörungen (z.B. beim PCO-Syndrom), Blutungsstörungen, Endometriose, Tubenpathologien oder St.n. PID (pelvic inflammatory disease) oder STD (sexually transmitted disease), uterine Fehlbildungen, Sexualfunktionsstörungen, St. n. Chemo- oder Radiotherapie, genetischer Erkrankungen oder maternales Alter > 35 Jahre. Auf der männlichen Seite sind es Faktoren wie z. B. der Zustand nach Hodenhochstand und Chemotherapien oder erektile Dysfunktion, die eine zügige Abklärung sinnvoll erscheinen lassen.

Einfluss des Alters

Ab dem 30. Lebensjahr sinkt die Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption, wobei dieser Abfall ab dem 35. Lebensjahr besonders markant ist. Im Alter von 40 Jahren liegt die Chance für eine Spontankonzeption bereits zu Beginn der Konzeptionsversuche bei weniger als 5% pro Zyklus. Für viele Frauen ist schwierig zu verstehen, warum sie trotz Zyklen unfruchtbar sind, insbesondere da Artikel in der Regenbogenpresse unrealistischerweise vermitteln, dass Schwangerschaften mit eigenen Eizellen auch im höheren Alter problemlos möglich sind. Leider führen aber auch reproduktionsmedizinische Therapien mit eigenen Eizellen ab dem 43. Lebensjahr nur selten zu Schwangerschaften und Geburten. Das liegt v.a. an einer Zunahme von numerischen Chromosomenanomalien, was auch die deutliche Zunahme an Frühaborten von Schwangerschaften bei älteren Frauen erklärt (Abb. 4) (7).

Mit zunehmendem Alter kommt es nicht nur vermehrt zu Schwangerschaftskomplikationen, sondern es nimmt auch die Wahrscheinlichkeit für Aneuploidien bei Geburt zu (Risiko für ein Kind mit einer Aneuploidie bei 40-jähriger Mutter: 1/66) (7), wobei die rasante Entwicklung im Bereich von Pränatal- und ggf. auch Präimplantationsdiagnostik den Paaren diesbezüglich mehr Gewissheit bietet, sofern solche Abklärungen gewünscht werden.

Auch das väterliche Alter ist ein prädiktiver Faktor für das Eintreten einer Schwangerschaft (Abb. 2), wobei Männer trotzdem bis ins

höchste Alter Spermatogenese-Aktivität zeigen und Schwangerschaften zeugen können (8).

Zusammenfassend kann man also sagen, dass Infertilitätsabklärungen bereits ab 6–12 Monaten ohne Eintritt einer Schwangerschaft gerechtfertigt sind.

Krankenkassen dürfen die Kostenübernahme für Infertilitätsabklärungen bei Frauen über 40 Jahren ablehnen. Vorher sind diese jedoch eine Pflichtleistung der Krankenkasse.

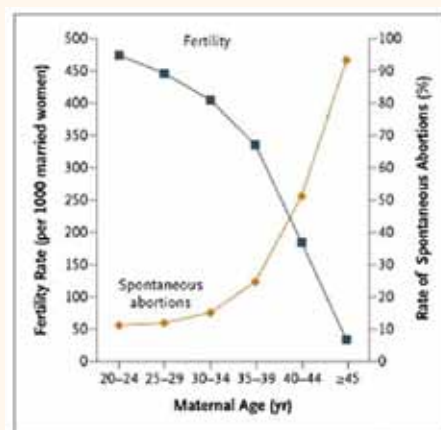
Infertilitätsabklärungen

Nach einer sorgfältigen Anamnese erfolgen bei beiden Partnern nach einem möglichst standardisierten Muster die notwendigen Abklärungen. Die dabei erhobenen Befunde werden dann im Rahmen eines erneuten Gesprächs erläutert, wobei massgeschneiderte Therapieoptionen entwickelt werden sollen. Dazu gehört, dass somatische, emotionale, partnerschaftliche und kulturell-weltanschauliche Aspekte berücksichtigt werden.

Bei diesem Beratungsgespräch geht es auch um Ratschläge zur Konzeptionsoptimierung (Lebensstil-Anpassung (Bsp. Nikotinstopp), Ernährung, Folsäure-Substitution, ggf. Zeitpunkt der fruchtbaren Tage etc.).

ABB. 4

Fruchtbarkeits- und Fehlgeburtsrate abhängig vom Alter der Frau



(adaptiert nach Menken et al. and Andersen et al. Graphik aus (7))

TAB. 1	Anamnese-Gespräch
	Dauer der Infertilität, frühere Therapieversuche
	Zyklusanamnese (Menarche, Zykluslänge, Blutungsmuster, Dysmenorrhoe etc.)
	Schwangerschafts- und geburtshilfliche Anamnese
	Sexualanamnese, insbesondere Frage nach Dyspareunie und Coitus-Zeitpunkt/ Frequenz
	Sozialanamnese: Arbeit (Stress, Toxine), Partnerschaft (Verwandtenehe, Konflikte, geteilter Kinderwunsch etc.)
	Gynäkologische Anamnese/ Erkrankungen (Kontrazeption, PAP-Abstrich, gyn. Op., Mammae etc.)
	Allgemeine Anamnese (Systemische Erkrankungen, Thrombosen, Embolien, Operationen, Medikation, Allergien)
	Schilddrüsenerkrankungen
	Genuss-/Suchtmittelkonsum (Nikotin, Alkohol, Drogen)
	Familienanamnese (Fehlbildungen, Erbkrankheiten, Infertilität, Aborte, kardiovaskuläre Risiken etc.)

Ein Grossteil der Untersuchungen kann durch die betreuende Gynäkologin/ den betreuenden Gynäkologen durchgeführt werden. Um Doppeluntersuchungen und unnötige Kosten zu vermeiden lohnt sich aber im Vorfeld die Absprache mit dem kooperierenden reproduktionsmedizinischen Zentrum der Wahl, da gewisse Zentren bevorzugen, sämtliche Befunde selbst zu erheben.

Wir raten zu unten erläuterten Abklärungen, da deren Befunde unsere Therapieempfehlungen beeinflussen. Allerdings sind die Evidenzgrade für gewisse Untersuchungen unterschiedlich, sodass auf gewisse Abklärungen im Rahmen der Grundabklärungen auch verzichtet werden könnte. Verschiedene Fachgesellschaften haben Abklärungs-Empfehlungen abgegeben, die teilweise auch die wissenschaftliche Evidenz für den hier präsentierten Abklärungsalgorithmus enthalten (9–11).

Anamnese

Die sorgfältige Anamneseerhebung erlaubt meist das Stellen einer Verdachtsdiagnose. Dabei sollte auch auf emotionale Aspekte eingegangen werden, da viele Paare durch die Unfruchtbarkeit sehr belastet sind. Eine ausbleibende Schwangerschaft kann schon in den ersten Monaten Ängste, Partnerschaftskonflikte und Sexualfunktionsstörungen verursachen, sodass eine psychologische Betreuung bereits frühzeitig indiziert sein kann (11).

TAB. 3	Tag 10–12 (präovulatorische Untersuchung)
	Vaginalsonographie Uterus: Struktur des Endometriums (trilaminar), intracavitäre Pathologie (wie Polypen, Adhäsionen, intracavitäre oder submucöse Myome), intrauterine Flüssigkeitsansammlung (Serometra)
	Vaginalsonographie Ovarien: Follikelreifung, Grösse des dominanten Follikels
	Vaginalsonographie Adnexlogen: Hydrosalpinx
	Hydrosonographie: Beurteilung der Cavumanatomie, Ausschluss von mplantationshindernissen
	Eileiterdurchgängigkeits-Prüfung (nur bei genügender Ejakulatqualität): konventionell-radiologisch: Hysterosalpingographie oder sonographisch mittels Hysterosalpingo-Kontrast-Sonographie
	Evtl. Laboranalysen: Estradiol, ggf. Progesteron

TAB. 2	Tag 3–5 (frühzyklische Untersuchung)
	Gewicht, Grösse, Blutdruck
	Allg. Habitus/ Zeichen einer Hyperandrogenämie
	Vaginalsonographie Uterus: Grösse, Form, Lage, Anomalien, Adenomyose, Uterus myomatosus, evtl. Sectionarbendehiszenz
	Vaginalsonographie Ovarien: Lokalisation, Raumforderungen (Endometriome, andere Tumoren), Anzahl der antralen Follikel, Grösse der Follikel, Hydrosalpinx
	Vaginalsonographie Adnexlogen: Raumforderungen, Hydrosalpinx
	Vaginalsonographie Dolenz
	Labor: Estradiol, FSH, LH, AMH, TSH, kleines Blutbild (MCV), Blutgruppe
	Labor: Serologien (HIV, Hep B, Hep. C, Lues, ggf. Chlamydien, VZV und bei Risikogruppen CMV, Rubella).
	Labor: Je nach Anamnese und Klinik: Androgene (Testo total, SHBG, DHEA, Androstendion, 17-OH-Progesteron) und Prolaktin: ggf. weitere Schilddrüsendiagnostik

onsstörungen verursachen, sodass eine psychologische Betreuung bereits frühzeitig indiziert sein kann (11).

Untersuchungen:

Der Abklärungsgang kann individuell gestaltet werden, wobei früher erhobene Befunde berücksichtigt werden sollten. Auch wenn das Messen von Temperaturkurven aus verschiedenen Gründen nicht mehr empfohlen wird, sollten z.Bsp. von der Patientin präsen-tierte Kurven wahrgenommen und interpretiert werden, da dies für die Patientin häufig sehr viel Aufwand bedeutet hat.

Folgendes Vorgehen im Rahmen eines systematischen Zyklusmonitings hat sich als effektiv bewährt:

Zyklusmonitoring bei der Frau

Die Patientinnen melden sich bei Beginn der Blutung und stellen sich während eines Zyklus i.d.R. frühzyklisch und präovulatorisch vor.

Eine gute Zusammenfassung zu Details der empfohlenen Blutuntersuchungen finden sich in der 2015 Richtlinie zur Infertilitätsabklärung der Amerikanischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin ASRM (10).

Dabei sollen folgende Parameter abgeklärt werden (Tab. 2 und 3).

TAB. 4	Untersuchungen beim Mann:
	Anamnese (Infertilitätsanamnese, Sexualanamnese, systemische Erkrankungen (auch während Kindheit und Pubertät), frühere Operationen, Allergien, Medikamente (Bsp.: Androgene) etc.
	Ejakulatanalyse, ggf. mit Wiederholung nach ca. 2½ bis 3 Monaten, fakultativ: Spermienaufbereitung und MAR-Antikörper-Nachweis
	evtl. andrologische Untersuchung (Habitus, Androgenisierung, Mammae, Inguinae, Penis, Scrotum, Hoden-Sonographie)
	Laboranalysen: Serologien, evtl. Hormonstatus (Testo total und FSH, evtl. ergänzt durch LH, Prolactin und Inhibin B). Bei Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie (<1 Mio Spermien/ml) genetische Abklärung diskutieren (Karyotyp, Mikrodeletionen des Y-Chromosoms (AZF a-c), CF-Screening).

Der sonografische Nachweis der stattgehabten Ovulation sowie die Bestimmung der Progesteronkonzentration in der Lutealphase sind nur in seltenen Spezial-Fällen sinnvoll (12).

Individuell müssen dann auch weiterführende Abklärungen in Erwägung gezogen werden, wie z.Bsp. die Durchführung einer Laparoskopie, die bei Verdacht auf eine fortgeschrittene Endometriose oder Tubenpathologie sinnvoll sein kann.

Untersuchungen beim Mann

Beim Mann sollte zumindest eine sorgfältige Anamneseerhebung und mind. 1 Ejakulatanalyse erfolgen.

Sollte sich dabei eine Auffälligkeit zeigen, können weitere Untersuchungen angebracht sein, wobei die Rücksprache mit einem Andrologen, Urologen oder Reproduktionsmediziner hilfreich ist.

Die Bestimmung der Spermien-DNA-Fragmentierung korreliert zwar mit Schwangerschafts-, Abort- und Geburtenraten,

hat aber i.d.R. keine klinische Konsequenz und gehört deswegen zum jetzigen Zeitpunkt nicht zur Routineanalyse bei einer Ejakulatuntersuchung.

Erfahrungsgemäss schätzen es die betroffenen Paare sehr, wenn Sie als betreuende Ärztinnen und Ärzte kompetent und empathisch detaillierte Abklärungen und Therapieschritte ohne unnötige Zeitverzögerung einleiten.

PD Dr. med. Gideon Sartorius

Dr. med. Anna Raggi

Dr. med. Rebecca Moffat

fertisuisse, Tannwaldstrasse 2, 4600 Olten

www.fertisuisse.ch

gsartorius@fertisuisse.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit dem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Medizinische Abklärungen bei unerfülltem Kinderwunsch sind gerechtfertigt, wenn es trotz ungeschützten Geschlechtsverkehrs nach 6–12 Monaten nicht zu einer Schwangerschaft gekommen ist. Bei Frauen > 35 Jahren sollten die Abklärungen bereits nach 6 Monaten erfolgen
- ◆ Nach 1 Jahr unerfüllten Kinderwunsches ist ein spontaner Schwangerschaftseintritt zwar nicht unmöglich, aber unwahrscheinlich, sofern keine medizinische Unterstützung beansprucht wird
- ◆ Anamneseerhebung und fundierte Beratung sind wichtig
- ◆ Zur Infertilitätsabklärung gehören Untersuchungen bei Mann und Frau
- ◆ Bei der Beratung in Bezug auf Therapieoptionen sollten somatische, emotionale, partnerschaftliche und kulturell-weltanschauliche Aspekte berücksichtigt werden

Messages à retenir

- ◆ En cas de désir de grossesse non accompli, il est justifié de proposer des investigations après 12 mois de rapports non protégés réguliers sans résultat. Chez la femme de >35 ans, on devrait investiguer déjà après 6 mois
- ◆ Une conception spontanée après une année de tentatives infructueuses reste certes possible, mais elle est hautement improbable sans assistance médicale
- ◆ Les pierres angulaires au cabinet sont la prise d'anamnèse soignée et le counselling fondé et empathique
- ◆ En cas de stérilité, on doit investiguer les deux partenaires
- ◆ Pour le counselling en vue des choix thérapeutiques possibles, il est important de considérer non seulement les faits sur le plan médical-somatique, mais aussi les aspects émotionnels, socio-culturels et individuels de chaque couple

Literatur:

1. Joffe M, Holmes J, Jensen TK, Keiding N, Best N. Time trends in biological fertility in Western Europe. *American journal of epidemiology* 2013;178:722-30.
2. Durchschnittsalter der Mütter bei Geburt 1950-2014. Bundesamt für Statistik, 2016. (Accessed 23.11.2016 at <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/bevoelkerung/geburten-todesfaelle/geburten-fruchtbarkeit.assetdetail.312606.html>)
3. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freund G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:1959-66.
4. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
5. Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC, et al. Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008;23:1627-32.
6. Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Human genetics* 2003;112:195-203.
7. Heffner LJ. Advanced maternal age--how old is too old? *The New England journal of medicine* 2004;351:1927-9.
8. Sartorius GA, Nieschlag E. Paternal age and reproduction. *Hum Reprod Update* 2010;16:65-79.
9. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-25.
10. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e44-50.
11. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.; 2013.
12. Current clinical irrelevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e27-32.