

Arthur Aanesen, med dr (artaan@mbox.ki.se)

Claes Gottlieb, docent; båda vid IVF-gruppen, Sophiahemmet, Stockholm, och institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm

Utredning av den infertile mannen eftersatt

Sjunkande spermietal oroar

■ Det är en definitionsmissig fråga huruvida intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) som terapiform är en behandling av symtomet barnlöshet eller om barnlösheten i sig är en sjukdom som behandlas. Den första definitionen innebär att ICSI-tekniken initierat enbart en effektiv symtomatisk behandling, medan problemet med mannens subfertilitet kvarstår utan närmare diagnos, utredning eller möjlighet till kausalterapi. Initierad av en larmrapport publicerad i British Medical Journal av Carlsen och medarbetare 1992 startade en debatt om huruvida hela den manliga fertiliteten var hotad [1].

En metaanalys av publicerade studier som inkluderade 14 947 män och redovisade spermieantal i spermaprov under de senaste 50 åren visade signifikant sjunkande spermiekoncentrationer under perioden. Flera senare studier har konfirmerat en årlig sänkning av spermiekoncentrationen över tiden [2, 3], medan andra har ifrågasatt om någon sänkning av spermieproduktionen överhuvudtaget har skett [4-6].

Den senaste systematiska genomgången av 101 spermiekoncentrationsstudier bekräftar dock att varningssignalerna måste tas på allvar; från 1934 till 1996 har spermiekoncentrationen sjunkit med 0,8 procent årligen i Nordamerika och med 2,35 procent årligen i Europa. Histologiska studier av testikelvävnad i samband med obduktioner ger stöd för hypotesen att antalet män med normal spermatogenes är i sjunkande [7]. Larmrapporter om ökande förekomst av testiscancer talar också för en hotad manlig fertilitet. Rapporter har uppskattat ökningen till 2-4 procent per år för män under 50 år [8], och det har framförts hypoteser om ett samband mellan manlig infertilitet och carcinoma in situ i testis [9, 10].

Oberoende av dessa rapporters lugnande eller oroväckande konklusioner kvarstår faktum: Det räcker med en enda spermie för att uppnå graviditet, men det finns stora brister i vår diagnostik, behandling och omhändertagande av den infertila mannen.

Det patologiska spermaprovet

Spermiogrammet, eller spermieanalysen, blir i många fall början och slutet på utredningen av den manlige partnern i ett infertilt par. Ett normalt provsvar läggs till handlingarna,

SAMMANFATTAT

Intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) kan nu erbjudas som behandlingsalternativ till par där huvudorsaken till infertiliteten är att det finns få eller inga spermier i ejakulatet.

Samtidigt som bättre möjligheter har utvecklats för att hjälpa barnlösa par finns det också tecken på en försämring globalt sett av den manliga fertiliteten. Rapporter om sjunkande spermieantal parallellt med ökande förekomst av testikelcancer oroar.

En uppdaterad översikt tar upp orsaker, utredning och behandling av manlig infertilitet.

medan avvikande provsvar föranleder förändrad behandlingsstrategi för den kvinnliga partnern; en väldokumenterad kausalterapi för mannens subfertilitet har varit bristvara i reproduktionsmedicinen. Att säkerställa riktlinjer för korrekt analys av ejakulatet och ange meningsfulla referensintervall har varit en svår process av många skäl: Det analyserade ejakulatet är, om det inte används för provrörsbefruktnings, aldrig representativt för det ejakulat som faktiskt leder till graviditet.

Kvaliteten på mannens säd varierar kraftigt vid olika provtagningstillfällen, och ett patologiskt provsvar kan efter kort tid och utan intervention normaliseras. Normalvärden som fastställts av WHO (Manual 1999) för analys av ett spermaprov måste enligt vår uppfattning betraktas som vägledande för klinikern, men siffrorna kan lätt förlora sitt värde om tolkningen inte ses i relation till paret situation och den kvinnliga partners status.

I en nyligen genomförd studie från USA har man utvärderat de avvikelser som är mest frekvent förekommande i spermaprov från män i infertila par [5]. Avvikelse i motilitet var det vanligast förekommande (51 procent), följt av koncentra-

II Fakta om infertilitet

Parets infertilitet orsakas:

till 30 procent av faktorer hos kvinnan
till 30 procent av faktorer hos mannen
till 30 procent av faktorer hos både mannen och kvinnan
Vart åttonde par behöver hjälp att uppnå graviditet

Vanliga förkortningar och uttryck:

Oligozoospermi: <20 miljoner spermier/milliliter
Azoospermi: Inga spermier i ejakulatet
Teratozoospermi: Högt antal spermier med avvikande form i ejakulatet
Astenozoospermi: Få rörliga/linjärt rörliga spermier i ejakulatet
PESA: Spermieaspiration från bitestikeln
TESA: Spermieaspiration från testikeln
ICSI (intracytoplasmatisk spermieinjektion): Mikroinjektion av spermien i ägget

tionsavvikelser (18 procent) och morfologiska förändringar (14 procent).

Det är tänkvärdt att den mest frekvent förekommande avvikelserna i spermaprovet (motilitetsförändringar) inte är utvärderad i tillfredsställande prospektiva studier där man jämför fertila och infertila män.

Antal och form

De två parametrar som i huvudsak har utvärderats beträffande spermaprovet prediktiva värde är antal och form. När det gäller antalet baseras sig normalvärdesgränsen 20 miljoner/ml (WHO 1999) på studier från 1950-talet där fertila mäns spermaprover jämfördes med prov från män som genomgick utredning för infertilitet [11]. Bara 5 procent av den fertila gruppen män hade ett spermieantal <20 miljoner/ml, medan 16 procent av den infertila populationen hade spermieantal <20 miljoner/ml, en skillnad som var signifikant. Dock uppvisade 84 procent av de infertila männen spermieantal överstigande det senare etablerade gränsvärdet.

Gränsen på 20 miljoner/ml har nyligen kritiserats för att vara för låg, då man riskerar att missa en subfertil grupp som visar ökande graviditetsfrekvens vid ökande spermiekoncentrationer i området 20–40 miljoner/ml [12]. Dessutom är mannen med <20 miljoner/ml inte infertil. Schoysman och Gerris kunde i en studie visa att det i en grupp män med 0,1 miljoner/ml–1,0 miljoner/ml spermier uppstod 3,9 procent graviditeter efter fem års väntan och 8,7 procent efter tolv år [13].

Man får mot bakgrund av denna och liknande studier vara mycket varsam med kategoriska besked beträffande parets chanser till spontangraviditet.

Morfologiska kriterier för bedömning av spermiprovet har ändrats radikalt de senaste 20 åren. I WHO:s manual för spermieanalys från 1992 inkluderades mått för spermiehuvudet som kriterium för normalitet. Samma år sänktes kravet från ≥ 50 procent till ≥ 30 procent morfologiskt normala celler för att klassificera ett ejakulat som »normalt» [14, 15]. De strikta kriterierna för morfologisk bedömning anser ett spermiprovet som normalt om >14 procent normala spermier finns

i provet, och definitivt avvikande om antalet morfologiskt normala celler är ≤ 4 procent [16]. Strikta morfologiska kriterier har i flera studier visats ge ett visst prediktivt värde för fertilitetspotentialen in vivo [17, 18].

Behandlingsstrategier

Behandlingsstrategier vid infertilitet där mannens spermiprovet visar måttligt avvikande värden beträffande motilitet, antal och form spänner från exspektans till in vitro-fertilisering (IVF) med intracytoplasmatisk spermieinjektion. Försök med gonadotropinbehandling av sk »idiopatisk manlig infertilitet» har utförts bl a i en metaanalys av fyra studier med randomisering eller med randomisering och placebokontroll.

Man såg ingen signifikant säkerställd ökad graviditetsfrekvens efter behandling av mannen med renat eller rekombinant follikelstimulerande hormon (FSH) (oddsratio 1,45; 95 procents konfidensintervall 0,78–2,70) [19]. Något stöd för androgenterapi/testosteronbehandling till män med oförklarad sänkt spermiekvalitet fanns inte, vilket bekräftar slutsatserna i en Cochrananalys av androgenbehandling [20]. Antiöstrogen terapi (klomifencitrat eller tamoxifen) har i flera studier jämförts med placebo eller obehandlade kontroller som behandling för oligo-asteno-teratozoospermi av okänd orsak.

En metaanalys i Cochranedatabasen konkluderar att terapi har positiva effekter på endokrina parametrar som testosteronnivå, men det finns otillräckligt med bevis för att säkerställa en positiv effekt på graviditetssiffror (oddsratio 1,26; konfidensintervall 0,99–1,56) [21]. Cochrananalysen har dock nyligen ifrågasatts beträffande förtolkning av data från inkluderade studier och slutsatser [22].

Azoospermi förekommer hos upp till 10 procent av de infertila männen [23]. Denna kan vara obstruktiv såsom vid cystisk fibros, postinfektiös, posttraumatisk (se nedan) eller non-obstruktiv vid en allvarligt störd spermieproduktion. I de flesta fallen av obstruktiv azoospermi går det att aspirera spermier direkt ur epididymis för användning vid IVF/ICSI (»percutaneous epididymal sperm extraction«, PESA), och i många fall av non-obstruktiv azoospermi finns en låg spermieproduktion som utgör grund för möjligheten att direkt aspiration eller biopsi av testikelvävnad (»testicular sperm extraction«, TESA) kan ge utbyte av spermier till ICSI [24].

Spermieantikroppar

Spermieantikroppar kommer normalt inte i kontakt med kroppens immunsystem. »Tight junctions» mellan Sertollicellerna i tubuli seminiferi skapar en blod-testisbarriär. Antikropps-bildning mot spermieantigen kan uppstå efter en defekt i denna barriär till följd av trauma, infektion eller vasektomi, men orsaken förblir ofta okänd. Uppskattningsvis 10 procent av män i infertila par har antikroppstiter mot spermier [25–27], men heterogena antikroppar och varierande titrar försvårar tolkningen av provresultat och reducerar testens prediktiva värde [28–30]. Samvariation med förekomst av leukocyter i ejakulatet och eventuella subkliniska infektioner försvårar bilden ytterligare [31, 32].

Flera metoder finns tillgängliga för antikroppstestning av spermiprovet. Behandling med kortikosteroider har visat motstridande resultat i studier där antikroppstiter har varit slutmätpunkt [33, 34]. I en nyligen publicerad metaanalys där graviditet var slutmätpunkt konkluderade man att kortikosteroidterapi inte gav signifikant ökad graviditetssiffror i 190 fall av immunologisk infertilitet (oddsratio 2,02; 95 procents konfidensintervall 0,88–4,61) [19]. Trots att siffrorna gränsar till signifikans på 5-procentsnivå väger allvarliga biverkningar

Tabell I. Genetiska orsaker till manlig infertilitet.

	Kommentar	Klinisk manifestation
Kromosom Y-deletioner	Mutationer i regioner på Y-kromosomens långa arm	Oligozoospermi, azoospermi
Cystisk fibros	Cystisk fibrosogenen (CFTR), >800 kända mutationer	Oligozoospermi, obstruktiv azoospermi
Klinefelters syndrom	47,XXY och mosaik 46 XY/47 XXY	Grav oligozoospermi, azoospermi,
Kallmans syndrom	X-bunden recessiv arvsång	Hypogonadotrop hypogonadism, oligo-/azoospermi
Robertsonska translokationer/strukturella kromosomanomalier	Kromosom 13;14-translokation vanligast	Grav oligozoospermi/azoospermi

ar av kortikosteroider (t ex höftledsnekros) tungt, och assisterad befruktning förordas framför immunsuppressiv behandling.

Spermiefunktionstest och fertilisering

Våra diagnostiska verktyg under utredningen av det infertila paret är fortfarande underlägsna vår numera detaljerade kunskap om fertiliseringsprocessen. Analysen av spermaprovet ger information om simförmåga, form och antal; analysen av sädesvätskan avspeglar de accessoriska körtlarnas funktion och ejakulationssekvensen. Vår förmåga att diagnostisera mer diskreta förändringar i spermiefunktionen på ett kliniskt meningsfullt sätt är fortfarande bristfällig.

Efter ejakulationen lämnar spermien sädesvätskan, och under transporten mot äggladaren påbörjas kapaciteringen, en process som bidrar till att ge spermien förmåga att fertilisera ägget. Det finns tre kända förutsättningar för att kapaciteringen skall ske: närvaro av Ca^{++} , HCO_3^- och albumin. Först efter denna process kan spermien reagera med äggets zona pellucida och akrosomreagera. Kapaciterade spermier träffar i verkligheten på äggets cumulusceller innan de kommer i kontakt med äggets glykoproteinlager, zona pellucida. Miljön runt ägget är progesteronrikt, och man har experimentellt visat att progesteron kan bidra till och även initiera spermiers akrosomreaktion genom bindning till progesteronreceptorer på spermiers yta.

Möjligheten att i detalj diagnostisera fel i ett eller flera led i fertiliseringsprocessen är fortfarande mycket begränsad, trots anekdotiska rapporter om infertilitet till följd av progesteronreceptor dysfunktion [35, 36] och kalciumantagonistintag [37]. Tecken på defekt spermie-zona pellucida-bindning har i ett nyligen publicerat arbete påvisats i så mycket som 70 procent av de IVF-cykler där ägget inte blivit fertiliserat [38]. ICSI framstår tills vidare som det enda behandlingsalternativet för denna grupp infertila, och in vitro-test av spermiers förmåga att penetrera zona pellucida kan förfinas diagnostiken inför valet av behandlingsform: standard-IVF eller ICSI.

Fria syreradikaler

Ett möjligt samband mellan exponering för fria syreradikaler och manlig infertilitet beskrevs 1979 [39]. Senare har man visat en invers relation mellan spermiers förmåga att samman smälta med äggets plasmamembran och den mängd fria syreradikaler som producerades [40]. Lipid peroxidas har associerats med såväl avvikelser i spermiers mellanstycke som minskad motilitet och bristande förmåga att kapacitera [41, 42]. Den normalt fungerande spermien kontrollerar sin fosforivering under kapaciteringen genom reglering av sitt redoxstatus [43]. Överdriven produktion av fria syreradikaler kan leda till skada både på cellmembranen och på spermiers DNA.

Det har framförts hypoteser att ökad oxidativ stress på

spermier kopplas till olika manifestationer i nästa generation beroende på var i genomen DNA-skadorna uppstår, t ex ökad barncancerincidens eller manlig infertilitet till följd av deletioner i AZF-regionerna på Y-kromosomen [44]. En ökad oxidativ stress i könscellerna kan tänkas förorsakas av ett sänkt antioxidantförsvar, ändrade dietvanor, naturligt åldrande och genetiska faktorer. Rökning har visats reducera antioxidantförsvaret i seminalplasma [45]. I en kinesisk studie rapporterades en fyrfaldig ökning av förekomsten av barncancer i familjer där mannen rökte och barnets mor var icke rökare [46].

Behandlingsförsök med antioxidantterapi (vitamin E och/eller vitamin C) har utförts i flera studier, de flesta dock icke-randomiserade. En icke-randomiserad studie från 1996 [47] visade nio (17 procent) graviditeter i behandlingsgruppen (300 mg vitamin E dagligen) och inga graviditeter i kontrollgruppen. En nyligen publicerad, randomiserad studie kunde dock inte påvisa några skillnader mellan behandlade män (1 000 mg vitamin C dagligen och 800 mg vitamin E dagligen) och placebobehandlade kontroller [48].

Genetik

Infertilitet kan i den kliniska vardagen definieras som utebliven graviditet efter ett års oskyddat samliv med samma partner. I strikta termer är infertilitet en absolut oförmåga att åstadkomma en gemensam graviditet, medan de flesta par som söker hjälp för barnlöshet är subfertila. Med ICSI som behandlingsform har det för manlig infertilitet införts en principiellt ny situation där både infertila och subfertila män kan bli biologiska pappor och där barnet kan ära infertiliteten. Det totala antalet kromosomavvikelse efter ICSI-behandling ökar sannolikt inte, men en ökad andel könskromosomaneuploidier har rapporterats [49].

I en nyligen publicerad undersökning från Holland, omfattande 80 män med oligo-/azoospermi, rapporterades en genetisk anomaly associerad med infertilitet hos 26 procent av männen. Behovet av genetisk rådgivning inför ICSI-behandling fokuserades nyligen i en artikel i Läkartidningen [50].

Viktiga genetiska orsaker till manlig infertilitet framgår av uppställningen i Tabell I.

Deletioner på Y-kromosomens långa arm är ofta associerade med en rubbad spermatogenes [51, 52]. Beroende på urval varierar incidensen av Y-deletioner i olika material, från 1 procent till 56 procent; en sammanvägning av publicerade studier ger en siffra på 7,6 procent [53, 54]. Den högsta frekvensen av Y-deletioner har observerats i selekterade grupper män med idiopatisk azoospermi [55]. Genetisk kartläggning har visat att Y-kromosomdeletioner ofta representerar de novo-mutationer [56, 57] och att mosaicism av celler med Y-kromosomer med och utan deletion förekommer hos samma individ [58, 59]. Kartläggning av Y-deletioner hos infertila män kan således ge värdefull information, men kunskap om

annons

annons

annons

annons

Tabell II. Läkemedel med effekt på spermatogenesisen eller spermiefunktionen.

	Kommentar
Cimetidin	H2-antagonist med antiandrogen effekt och negativ effekt på spermatogenesisen
Cytostatika	Alkylerande cytostatika, mest gonadotoxisk
Danazol	Påverkar feedbackregleringen av hypofysens LH-/FSH-utsöndring och ger en reversibel oligo-/azoospermi
Epilepsimediciner (karbamazepin, fenytoin, fenemal, primidon, valproat)	Ett säkert samband finns mellan intag av anti epileptika och sänkt spermiekvalitet, speciellt motilitet; få studier finns där enskilda farmaka är studerade
Klorokin	Utsöndras i sädesvätskan och förorsakar sannolikt en reversibel oligozoospermi hos män
Kolchicin	Inhiberar celldelning och har antiinflammatoriska effekter; har i flera studier visats ge azoospermi och spermiefunktionsdefekter
Metadon	Används vid drogavvänjning och förorsakar sannolikt astenozoospermi
Prednisolon	Prednisolon i långvariga höga doser (30 mg/dag i åtminstone fyra veckor) kan skada spermatogenesisen
Sulfasalazin	Medel vid inflammatoriska tarmsjukdomar, förorsakar oligozoospermi
Testosteron, anabola steroider	Påverkar feedbackregleringen av hypofysens LH-/FSH-utsöndring och ger en reversibel oligo-/azoospermi

metodens brister måste beaktas inför tolkning av testresultat och information till det infertila paret.

Implantationsfrekvensen och graviditetsfrekvensen vid ICSI skiljer sig inte mellan par där mannen har en påvisad Y-deletion och par där sådan inte föreligger [60]. Fertiliseringsgraden skiljer sig dock, vilket kanske kan vara ett uttryck för att Y-deleterade spermier väljs bort i fertiliseringsprocessen.

Antalet män med strukturella eller numeriska kromosomavvikelser är större i selekterade grupper subfertila män. Tekniken med fluorescent in situ-hybridisering (FISH) kan i framtiden tänkas hjälpa till med kartläggningen av fördelningen normala haploida spermier eller spermier med balanserade translokationer vid bedömning av genetisk risk i samband med ICSI-behandling av män med kromosomavvikelser. Ju sämre spermprov, desto större är risken för kromosomberrationer i spermierna [61].

Upp till 30 procent av manlig infertilitet beror på genetiska faktorer. Beräkningar utförda av Engel och medarbetare indikerar att genetiskt orsakad infertilitet totalt skulle öka från 1,8 procent till 2,3 procent under loppet av 600 år om genetiskt orsakad subfertilitet uppgick till 100 procent och alla konceptioner tillkom med assisterad befruktning [62]. ICSI kan baserad på sådana beräkningar knappast utgöra något hot mot populationens fortplantningsförmåga. Behandlingen kräver dock ett aktivt etiskt ställningstagande och noggrann information till det infertila paret i de fall där man känner till att en genetisk avvikelse kommer att nedärvas till nästa generation.

latrogen manlig infertilitet

Infertilitet och cancerbehandling. Ett ökande antal unga män kommer att kunna botas från maligna sjukdomar efter lyckad behandling med kemoterapi och strålning. Denna patientgrupp kan efter slutförd behandling och initiala kontroller ofta förväntas leva lika länge som friska, jämnåriga män. Skall denna patientgrupp erbjudas en fullgod livskvalitet efter ini-

tialt livräddande behandling måste behandlingsteamet runt patienten också ta ett ansvar för den framtida reproduktiva hälsan. Testiscancer, Hodgkins lymfom och leukemi är de vanligast förekommande cancersjukdomarna hos män i åldrarna 15–35 år. Ett flertal av dessa patienter har redan vid tiden för diagnosen en försämrad spermiekvalitet [63, 64]. Män med diagnosen testiscancer har genomgående sämre spermiekvalitet före terapistart än män med lymfom/leukemi eller cancer med annan lokalisering [65]. Upp till 90 procent av patienterna uppvisar azoospermi veckorna efter kemoterapi; 20–50 procent återfår spermatogenes i olika grad under loppet av två till tre år efter behandlingen.

Det finns idag ingen möjlighet att förutsäga vilka patienter som förblir sterila efter behandling. Få studier har redovisats där frysförvarade spermier från cancerpatienter har använts för assisterad befruktning. Resultaten indikerar dock att olika strategier för assisterad befruktning – intrauterin insemination (IUI), IVF eller ICSI – kan användas med tillfredsställande resultat beroende på det frysförvarade provets kvalitet [65, 66]. I en nyligen publicerad studie rapporteras en oroväckande hög förekomst av DNA-skador i spermier från en man som återfått sin spermatogenes efter avslutad kemoterapi med fludarabin, en purin analog [67].

Användning av det frysförvarade spermiprovet vid assisterad befruktning kan således vara det bästa alternativet även för en patient med återhämtad spermatogenes efter avslutad behandling. Behandlande onkolog och ansvariga för frysverksamheten måste dock beakta de begränsningar och riktlinjer som gäller alla infertila par – båda parter måste utredas, och möjligheterna för hjälp med assisterad befruktning kan vara begränsade. Noggrann information till patienten och anhöriga före frysning måste eftersträvas, även om det i praktiken ofta är svårt i en situation där patienten är stressad av en allvarlig diagnos och brådskande behandling.

Unga pojkar omkring puberteten och barn cancerpatienter utgör en särskild utmaning i detta sammanhang. Nya experi-

mentella forskningsrön ger hopp om att man i framtiden kan komma att använda stamceller från testiklarna även på prepubertala pojkar för att frambringa haploida könsceller för användning vid assisterad befruktning. Djurexperimentella studier med stamcellstransplantation har pågått sedan 1994 [68, 69], och även om man idag inte har någon fullt utvecklad metod för att återställa fertiliteten hos unga pojkar som genomgått strålning och/eller cytostatikabehandling är det hög tid att diskutera om frysförvaring av testikelvävnad skall utföras hos alla pojkar som genomgår behandling där den framtida fertiliteten ställs i farozonen.

Läkemedel och infertilitet. Många läkemedel har visat sig ha negativ effekt på spermieantal eller motilitet i studier utförda på få patienter, ofta utan kontrollmaterial. Uppgifter om effekter på kumulativ graviditetsfrekvens eller födda barn saknas genomgående. I Tabell II ges en översikt över några av de läkemedel som i litteraturen har rapporterats ha negativa effekter på spermaprovet. Flera ämnen saknar dock säkerställd effekt på fertiliteten.

Yrkesexponering

År 1977 publicerades en studie som visade ett klart samband mellan exponering för pesticiden DBCP och manlig infertilitet [70]. Ämnet DBCP och de exponerade fabriksarbetarna och lantbrukarna i norra Kalifornien är kanske den bäst dokumenterade kopplingen mellan manlig infertilitet och yrkesmässig exponering för ett toxin med specifik påverkan på testikeln.

Tvårsnittsstudier av exponerade individer är ofta svåra både att genomföra och att tolka på grund av litet urval och heterogen exponering för den studerade faktorn. Epidemiologiska studier av infertila män är redan påverkade av urvalskriteriet, dvs en population av män hos vilka en hög incidens av avvikande spermogram kan förväntas. Flera av faktorerna kan i lika hög grad finnas i exponerade individers miljö utanför arbetsplatsen och kan uppträda samtidigt. Den relativa effekten av en faktor på arbetsplatsen blir svårvärderad, eftersom miljööstrogener, exponering för tungmetaller, olika strålningskällor och exponering för tobak och alkohol representerar en ofta okontrollerbar bakgrund.

En sammanfattning av miljöfaktorer med påverkan på manlig fertilitet har tidigare publicerats i *Läkartidningen* [71].

Varikocele

Effekten av varikocele på den manliga fruktsamheten, liksom de eventuellt gynnsamma effekterna av varikocelekirurgi, är omdiskuterade. Teoretiskt kan varikocele orsaka reflux i vena spermatica, med höga koncentrationer av katekolaminer i plexus pampiniformis som följd. Effekten på testikeln kan bli temperaturökning och sänkt arteriellt blodflöde på grund av vasokonstriktion i arteria spermatica [72]. Varikocele är det vanligaste fyndet vid den fysikaliska undersökningen av den infertila mannen [73], och varikocelekirurgi har länge varit det vanligaste operativa ingreppet för att behandla manlig infertilitet.

I en metaanalys av de få studier som gjorts med acceptabel studiedesign hittade man sju randomiserade, kontrollerade studier med sammanlagt 385 patienter [19]. Ingen signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (embolisering eller ligatur av vena spermatica) och kontrollgrupperna (ingen behandling eller rådgivning) kunde påvisas (oddsratio 0,69; 95 procents konfidensintervall 0,42–1,13). Två studier, där männen i kontrollgruppen inte fick stöd/rådgivning av gynekolog (graviditetsfrekvens 10 respektive 16,7 procent), visar dock positiva effekter av varikocelekirurgi i behandlings-

grupperna (graviditetsfrekvens 60 respektive 34,8 procent) [74, 75].

Infektion

Infektioner och inflammation i manlig urogenitaltractus kan förorsaka infertilitet genom påverkan på produktion, transport och spermiefunktion. Chlamydia trachomatis är den mest frekvent förekommande bakteriella sexuellt överförbara sjukdomen. De negativa konsekvenserna av genomgången Chlamydia-infektion hos kvinnor är väl kända, men negativa effekter på manlig fertilitet är också dokumenterade. Sequelae i form av obstruktion och påverkan på såväl germinalepitel som produktion av spermieantikroppar har beskrivits. Infektioner i accessoriska könskörtlar och epididymis förorsakade av C trachomatis eller andra agens kan inverka negativt på spermiefunktionen.

Tidig antibiotikabehandling är viktig för att hindra smittspridning och sequelae i form av infertilitet [76]. Epididymit kan förorsaka astenozoospermi till följd av en försämrad sekretorisk funktion, och infektion i prostata/vesicula seminalis kan negativt förändra sädesvätskans sammansättning och ge minskad ejakulationsvolym. En ökad mängd inflammatoriska celler i ejakulatet kan även öka mängden fria syreradikaler och försämma spermiefunktionen [77]. Parotit är en viral infektionssjukdom som kan påverka manlig fertilitet. Postpubertal parotit kan förorsaka orkit. I 20–30 procent av fallen leder detta till infertilitet. Inflammationen i testikeln leder i första hand till ödem i parenkymet, infiltration av lymfocyter och sekundär atrofi till följd av ökad tryck. Akut behandling med α -interferon har prövats i syfte att hindra utveckling av testisatrofi [78].

Kryptorkism

Normal spermatogenes förutsätter en testikeltemperatur på 34–35 grader. Maldescens av testikeln förorsakar infertilitet och är samtidigt en riskfaktor för malignitet. Den uteblivna nedvandringen av testikeln är sannolikt inte orsaken till den ökande cancerrisken, men kryptorkismen, den ökande testikelcancerrisken och den sänkta fertiliteten är sannolikt tre symtom på en och samma störning.

Varierande siffror har presenterats när det gäller incidensen av kryptorkism. Låg födelsevikt och prematuritet disponerar för kryptorkism; relativt stora geografiska skillnader finns i rapporterad incidens [79]. Hos fullgångna gossebarn rapporteras en incidens på ca 3 procent, en siffra som reduceras till ca 0,8 procent efter ett år beroende på spontan descens till följd av bl a ökande nivåer av androgen under de första levnadsåren [80]. Obehandlad, unilaterala kryptorkism förorsakar infertilitet hos 50–70 procent av drabbade män, och histopatologiska studier har visat färre spermatogonier per tubuli seminiferi i den icke nedvandrade testikeln.

Åldrandet

Såväl totaltestosteron som mängden biotillgängligt testosteron sjunker efter 50 års ålder som en följd av minskad synteskapacitet i testiklarna och en ökning av »sexuell hormone binding globuline« (SHBG). Antal Leydigceller sjunker och genombloodningen i testikeln minskar med stigande ålder. Sjunkande coitusfrekvens och den kvinnliga partners samtidiga åldrande är faktorer som försvårar en isolerad studie av åldrandets effekt på mannens fertila förmåga.

Risken för spontanabort och missbildningar har visats öka med ökande paternell ålder [81, 82]. I en nyligen publicerad engelsk studie registrerades tiden fram till graviditet för 8 515 par. För 74 procent av paren var tiden fram till konception <6 månader, 14 procent blev gravida inom tolv månader och för 12 procent översteg tiden fram till konception ett år. Efter

justering för både sociala och medicinska faktorer framkom att chansen för graviditet inom sex och tolv månader sjönk med ökande ålder hos mannen [83]. Någon säker biologisk orsak till denna observation är inte säkerställd, men andra studier har visat en sänkt daglig spermieproduktion [84] och sämre resultat med intrauterin insemination av spermier från äldre män [85].

Referenser

1. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305(6854):609-13.
5. Acacio BD, Gottfried T, Israel R, Sokol RZ. Evaluation of a large cohort of men presenting for a screening semen analysis. *Fertil Steril* 2000;73(3):595-7.
12. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, et al. Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 1998; 352(9135):1172-7.
16. Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, Lombard CJ, Van der Merwe JP, van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986;46(6):1118-23.
19. Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum Reprod* 1999;14 Suppl 1:1-23.
23. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15(6):1383-8.
24. Tsirigotis M, Craft I. Sperm retrieval methods and ICSI for obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1995;10(4):758-60.
32. Mahmoud AM, Tuytens CL, Comhaire FH. Clinical and biological aspects of male immune infertility: a case-controlled study of 86 cases. *Andrologia* 1996;28(4):191-6.
39. Jones R, Mann T, Sherins R. Peroxidative breakdown of phospholipids in human spermatozoa, spermicidal properties of fatty acid peroxides, and protective action of seminal plasma. *Fertil Steril* 1979; 31(5):531-7.
44. Aitken RJ. The amoroso lecture. The human spermatozoon – a cell in crisis? *J Reprod Fertil* 1999;115(1):1-7.
49. In't Veld P, Brandenburg H, Verhoeff A, Dhont M, Los F. Sex chromosomal abnormalities and intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1995;346(8977):773
60. van Golde RR, Wetzels AM, de Graaf RR, Tuerlings JH, Braat DD, Kremer JA. Decreased fertilization rate and embryo quality after ICSI in oligozoospermic men with microdeletions in the azoospermia factor c region of the Y chromosome. *Hum Reprod* 2001;16(2): 289-92.
62. Engel W, Murphy D, Schmid M. Are there genetic risks associated with microassisted reproduction? *Hum Reprod* 1996;11(11):2359-70.
68. Brinster RL, Avarbock MR. Germline transmission of donor haplotype following spermatogonial transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(24):11303-7.
71. Aanesen A, Gottlieb C. Färre spermier. Flera orsaker? *Läkartidningen* 1994;91(13):1316-21.
75. Hargreave TB. Varicocele: Overview, and commentary on the results of the World Health Organization varicocele trial. In: Waites GMH, Frick J, Baker GWH, editors. *Current advances in andrology. Proceedings of the VIth International Congress of Andrology, 1997. Bologna: Monduzzi editore; p. 31-44.*
77. Comhaire FH, Mahmoud AM, Depuydt CE, Zalata AA, Christophe AB. Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. *Hum Reprod Update* 1999;5(5):393-8.
83. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod* 2000;15(8):1703-8.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://lartarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

Särtryck

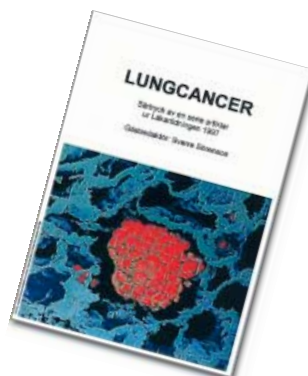
Läkartidningen

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter.

Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. De har nu samlats i ett 36-sidigt häfte som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 60 kronor.

Lungcancer



Beställer härmed.....ex
 av "Lungcancer"

.....

namn

.....

adress

.....

postnummer

.....

postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
 under särtryck, böcker