11 *Undersökning av mannen och hans spermier*

ARNE M. OLSSON · BENGT FREDRICSSON

Anamnes

Reproduktionsanamnes

Både inför anamnesupptagande och när status skall tas kan en checklista (tabell 11.3) vara till stor hjälp. Mycket av det som berörs i detta kapitel tas även upp i kapitlen om infektioner (15) och andra sjukdomars betydelse för reproduktionen (18).

När reproduktionsanamnesen tas upp är det värdefullt om båda parter är närvarande, även om vissa svar kan behöva kontrolleras på tu man hand med patienten. Primär infertilitet innebär att ingen tidigare konception förekommit. Sekundär infertilitet betyder konceptioner med tidigare eller aktuell partner, som resulterat i levande barn eller abort, spontan eller inducerad.

Psykosocial anamnes

Eftersom miljöfaktorer i hög grad kan påverka framför allt de känsliga germinalcellerna är det av vikt att förhöra sig om mannens aktuella och tidigare arbetsmiljöer, speciellt när orsaken till konsultationen är infertilitet. Har han varit exponerad för lösningsmedel eller andra kemikalier i någon större utsträckning, för högströmsfält eller exceptionell värme? De viktigaste miljöfaktorerna är upptagna i tabell 11.1.

Stor konsumtion av tobak och kaffe är ofta goda indikatorer på hur "hårt" mannen lever. Den som inte röker tobak röker oftast inte heller cannabis, eftersom det är så mycket starkare. Cannabis är på grund av sin långa eliminationstid och fettlöslighet synnerligen skadligt för fertiliteten, och det finns svenska studier där upp till 5% av män med infertilitetsproblem har höga halter av cannabismetaboliter i urinen.

Tabell 11.1. Miljöfaktorer av betydelse för fortplantningen.

Alkohol
Rökning
Droger
Avgaser
Mjukgörare i plaster (PVC)
Halogenerade föreningar (PCB m.fl.)
Tungmetaller
– kadmium
– bly
– kvicksilver, organiskt och oorganiskt
Lösningsmedel
Höga temperaturer
Joniserande strålning

Alkohol är skadlig för gonaderna. Eftersom alkohol har mycket kort eliminationstid är det dock bara hos högkonsumenter man kan påvisa en bestående skada. Hos dessa individer skadas även de robusta Leydigcellerna, vilket leder till en måttlig hypogonadism och leverpåverkan som i sin tur leder till en viss relativ östrogen dominans.

Intag av farmaka, tidigare och aktuella, bör noteras. Är patienten engagerad i styrkeidrotter kan man misstänka missbruk av anabola steroider, även om det är mer sällan man får ett medgivande. En skev manlig hormonprofil

kan stärka en sådan misstanke (kapitel 25).

Det är inte helt ovanligt att samlivssvårigheter är orsak till barnlöshet. Vaginism hos kvinnan, fördröjd ejakulation eller dålig erektion hos mannen är sådana störningar i samlivet som även menligt påverkar fertiliteten.

Infektionsanamnes

Det är naturligt att man frågar efter genomgångna genitala infektioner vid manlig infertilitet. Även tidigare symtom på s.k. ospecifik uretrit skall efterlysas – ofta ligger en odiagnostiserad klamydiainfektion bakom sådana symtom. Föreligger en sådan anamnes skall man speciellt efterfråga infektioner som läker med kraftig fibros, såsom klamydia, gonorré och tuberkulos. En sådan infektion kan leda till ensidig eller dubbelsidig obstruktion av epididymis med oligozoospermi eller azoospermi som följd. En infektion som enbart engagerat vesiklar och prostatakörteln kan leda till en bestående minskad elasticitet i dessa organ, vilket bl.a. tar sig uttryck i små ejakulatvolymer (kapitel 15).

I efterförloppet av en parotit kan patienten få aseptisk meningit, pankreatit och orkit. Orkit drabbar framför allt män i fertil ålder. Oftast är den ensidig och leder till en viss atrofi av gonaden.

Ilskna bakteriella epididymiter påverkar ofta även testikeln och leder till orkit och senare atrofi av testikeln. Man kan minska risken för detta genom adekvat längd av antibiotikaterapin (tre veckor) samt vila. Man bör alltså ta reda på hur eventuell infektion har behandlats.

Akut skov av ulcerös kolit och även andra diarrésjukdomar inklusive turistdiarré påverkar spermieproduktionen, dock vanligen temporärt.

Recidiverande övre luftvägsinfektioner som sinuiter och bronkiter kan leda till sekundära förändringar med fibros och inlagring av interstitiell vävnad i epididymis. Detta ger oligozoospermi eller t.o.m. azoospermi. Tillståndet har fått namn efter den brittiske urologen Young, som först beskrev det 1976.

Även munhålan förtjänar uppmärksamhet. Dåligt sanerade tänder kan få konsekvenser för fertiliteten. Om tandamalgam kan påverka testiklar och fertilitet är inte känt.

Kirurgi och trauma

Bråckkirurgi hos barn och vuxna leder till skada av blodcirkulationen till gonaden eller till skada av sädesledaren i ungefär 5% av fallen. Följden blir atrofi av testis respektive avflödeshinder i vas. Ibland döljer sig bakom en bråckoperation ett ingrepp för korrektion av kryptorkism. Retinerade testiklar har aldrig en fullgod spermieproduktion, inte ens efter lägeskorrektion. Det har vanligen varken barn eller föräldrar blivit upplysta om eller förstått.

Ett av de allvarligaste tillstånd som kan drabba en testikel är torsion. En sådan leder inte bara till skada av den drabbade gonaden utan även till bestående skada av den andra testikeln genom inlagring av immunglobuliner. En sådan förändring går inte att avslöja genom fysikalisk undersökning utan får fastställas genom testikelbiopsi.

Vid många av de tillstånd som här beskrivits ses sena konsekvenser i form av uppkomst av spermieantikroppar. Sådana kan bestämmas både i serum och seminalplasma.

Yttre kroppsundersökning

Naturligtvis skall vid varje somatisk undersökning noteras längd och vikt samt habitus, normalt manligt eller kvinnligt, jämte utveckling av sekundära könskarakteristika, inklusive bröst- och pubesbehåring.

Undersökning av manliga genitalia

Undersökningen inleds med att undersökaren sitter med patienten stående framför sig avklädd. Belysningen skall vara god, rummet inte för kallt. Det blir enklast om undersökningen görs systematiskt och alltid i samma ordning.

Penis

Penisskaftet och corpora cavernosa är lätta att palpera. Det är sällan man här finner förändringar hos unga män som endast har fertilitetsproblem. Däremot skall man hos män över 40 år vara observant på eventuell förekomst av indurationer eller hårda plaques som indikerar förekomst av Peyronies sjukdom, induratio penis plastica. Speciellt noggrant bör man undersöka penis om patienten har smärtor eller värk i penis, exempelvis vid erektion eller om han beskriver uppkomst av peniskurvatur vid erektion eller söker för impotens.

Meatus urethrae externae

En vanlig och ofta förbisedd liten missbildning är glandulär hypospadi. Meatus mynnar fortfarande på glans men längre ned. Mer uttalade hypospadier är lättare att notera. Frenulum sluter då inte meatus när förhuden förs tillbaka. Dessa män får efter den sexuella debuten en förändrad uretraflora, och nästan alla har ett patologiskt exprimat från vesiklar och prostata. De har en starkt ökad risk för uppblossande infektioner som kan hota deras fertilitet. Är meatus rodnat tyder det på en uretrit. Föreligger en infektion är alltid vesiklar och prostata engagerade.

Undersökaren för tillbaka patientens förhud. Stramar den och känns trång? Är frenulum mjuk och tunn som den skall vara eller är den tjock och ärrig tydande på tidigare ruptur? Sluter frenulum meatus? Samtidigt med undersökningen är det lämpligt att småprata med patienten, vilket minskar dennes nervositet och spänning och ger möjlighet till komplettering av anamnesen. Har patienten haft kondylom eller framkommer det misstanke härom skall man badda penis med 5% ättiksyra, vilket inom tio minuter får eventuella kondylom att framstå vita.

Skrotum

Man fortsätter med patient och undersökare i samma ställning och undersöker skrotum. Med en orkidometer enligt Prader i ena handen och testikeln i den andra bestäms storleken av testiklarna. Normalt skall testikeln vara minst 15 mL och ganska fast i konsistensen. Det finns en klar risk för att testikelns storlek överskattas när patienten undersöks i stående, vilket får betydelse när storleken skall ställas i relation till spermieinnehållet i ejakulatet. I så fall är det bättre att undersöka patienten liggande på britsen. Testikelns position skall vara i botten av skrotum, såvida inte kremasterreflexen utlöst av smärta, rädsla eller kyla drar upp testikeln. Små gossar har en mycket lätt utlöst kremasterreflex (hyperretraktil testikel), vilket kan misstolkas som kryptorkism.

Härefter palperas epididymis. Medan testikeln skall vara oöm är det normalt att epididymis är lätt ömmande. Oregelbundenheter och uppdrivningar i epididymis ses ofta efter tidigare epididymiter. Om skälet till undersökning är infertilitet skall man söka återfinna vas bilateralt. Agenesi av vas och/eller delar av epididymis är inte speciellt ovanligt. Det sistnämnda går dock inte att konstatera genom palpation utan kräver som regel kirurgisk exploration.

Om patienten undersöks i stående är det lätt att konstatera om varikocele föreligger, en mjuk, oöm, degig, icke translucent smålobulerad resistens i anslutning till bitestikeln. Den försvinner i horisontalläge och förstoras vid krystning. Varikocele anses av många vara överrepresenterat hos infertila män (kapitel 16).

Ett hydrocele palperas som en relativt stor mjuk, oöm, homogen, ofta fluktuerande resistens. Den är genomlysbar. Finner man en liknande men mindre resistens i anslutning till bitestikeln är det vanligen ett spermatocele.

Fynd av resistens i skrotum bör alltid leda till undersökning med ultraljud. Detta bör varje erfaren urolog/androlog kunna göra och utvärdera, men man får inte dra sig för att konsultera annan kollega eller specialitet. Hydrocelen hos unga män kan vara sekundära till en testikelmalignitet, som inte går att palpera på grund av hydrocelet.

Härefter palperas inguinalkanalerna. Små bråck syns ofta redan vid inspektionen om patienten är stående.

Inre genitalia

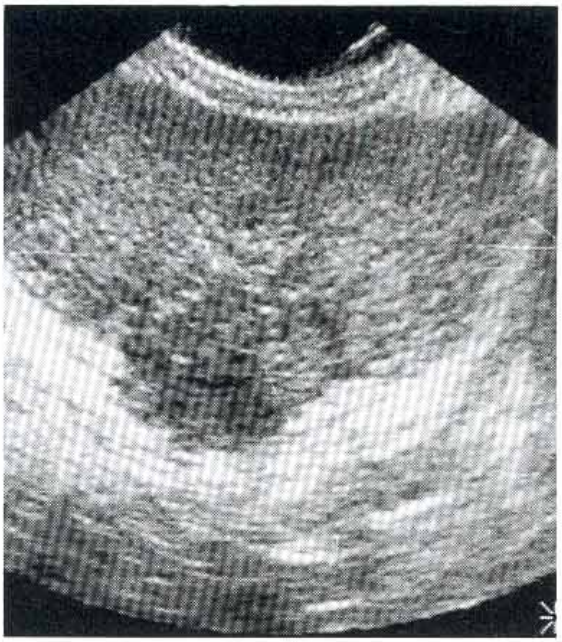
Patienten får stå framåtböjd och vila armbågarna mot undersökningsbritsen. Innan man palperar inre genitalia per rectum inspekterar man anus. När fingret införs noterar man eventuell smärta eller kontraktur som kan betingas av en fissur. Vid palpationen når man bäst upp om man låter patienten nästan sitta på undersökarens pekfinger och håller sin handflata vertikalt. Palpationen av prostata och efterföljande massage med exprimeringen av sekret börjar med en lätt palpation som ger en uppfattning om prostatas storlek och konsistens. Detta vänjer patienten vid palpationen. Palpationen skall ske bimanuellt och undersökarens andra hand skall pressa ovan symfysen i riktning mot det inre fingret. Prostata skall palperas som två intilliggande släta valnötter. Konsistensen skall vara fast och elastisk. Avvikelse från detta skall uppfattas som icke normalt och beskrivas. Ömhet vid palpation över prostata är helt normalt och får inte ensamt tas som intäkt för sjukdom eller infektion. Hos en frisk man kan man inte palpera vesiklarna, däremot vid infektion eller malignitet, sannolikt då på grund av bristande avflöde. I den mån sädesblåsorna är palpabla återfinns de ovan de laterala delarna av respektive prostatalob, inte så långt lateralt som man ofta föreställer sig.

Undersökningen av de inre manliga genitalia skall alltid avslutas med exprimering av vesiklar och prostata. Härvid får man vara observant på eventuell vasovagal reaktion som kan vara nog så obehaglig, inte minst för undersökaren. Lämpligt är att med fingret lätt massera över vesiklarna. Därefter masseras prostata lätt med början i de laterala delarna för att avslutas centralt. Under massagen är det tillrådligt att utöva ett mottryck mot nedre delen av buken med den fria handen. Det är inte alltid denna exprimering ger något utbyte av det mer trådiga och sega vesikelsekretet eller den mer lättflytande vätskan från prostata, inte ens om undersökaren är rutinerad. Massagen är obehaglig men får inte vara smärtsam. Patienten känner det ofta som han skall kissa på sig och kontraherar därför bäckenbottenmusklerna. Övertyga honom om att någon "olycka" aldrig inträffar! Om prostatasekret inte droppar spontant från urinrörsmynningen vid prostataexprimeringen kan man som regel få ut några droppar genom att dra med fingret efter urinröret, där exprimerat prostatasekret kan ligga kvar. Hjälper inte detta ber man patienten lämna ett urinprov efter undersökningen och det är den första urinportionen som är intressant.

Undersökaren granskar exprimatet eller sedimentet i mikroskop omedelbart. Mer än tio leukocyter per synfält med 40x objektiv får anses onormalt och kan vara tecken på infektion. Efter granskningen kan preparatet (exprimatet eller urinsedimentet) med fördel fixeras och färgas för cytologisk granskning, eftersom det är omöjligt att i det färska provet skilja på leukocyter och lymfocyter m.m. av vilka de senare vanligen är överrepresenterade vid en kronisk inflammation.

Undersökning av de manliga inre genitalia med ultraljud och eventuellt även riktad finnålsbiopsi avslutar i förekommande fall undersökningen. Ultraljud har förbättrat diagnostiken av både yttre och inre manliga genitalia (figur 11.1). Vid misstanke om testikelcancer är undersökning av testiklarna med ultraljud obligat. Vid trauma med hematom i skrotum kan ultraljudsbilden avslöja om någondera testikeln är rupturerad och måste exploreras. Rektal ultraljudsundersökning av prostata och sädesblåsor är av värde vid misstanke om cancer eller kronisk infektion.

a



b



Figur 11.1. Rektalt ultraljud. a) Normal prostata. b) Normal sädesblåsa. Bilderna tagna med multiplan 7 Hz-probe i transversalt plan. Bilderna tagna av K. Purvis och E. Christiansen, Oslo. Återges med vederbörligt tillstånd.

Laboratorieundersökningar

Ejakulatanalys (spermaanalys)

Tillsammans med den fysikaliska kroppsundersökningen är analysen av sperman den undersökning som enklast ger besked om testiklarnas funktionella förmåga liksom om utförsvägarna och mannens accessoriska könskörtlar. Här skall vi inte redogöra för hur en spermaanalys skall utföras. Däremot kan det vara på sin plats att ge råd om hur man skall hantera analysfrågan när något speciallaboratorium inte finns lätt tillgängligt.

När en spermaanalys begärs bör man klargöra för patienten att både långa och korta intervall mellan ejakulationerna försvårar bedömningen; lämpligast är intervall på 3–5 dagar. Ejakulatet skall analyseras medan det ännu är färskt, helst inom två timmar efter ejakulationen. Det får inte utsättas för kyla eller för kemiskt verksamma substanser. Mannen skall tvätta sig med tvål och vatten och skölja bort tvålen noga före provtagningen. Någon sträng asceptik behövs inte. Provet bör framkallas genom masturbation, icke genom avbrutet samlag och inte heller i kondom, som brukar innehålla spermiedödande substanser. Går det inte på annat sätt kan man anskaffa speciella kondomer från RFSU som är fria från skadliga tillsatser.

Om det går att genomföra praktiskt skall naturligtvis provet analyseras på ett speciallaboratorium. Men är det inte genomförbart borde ejakulatets volym och dess innehåll av spermier och deras rörlighet i princip kunna bestämmas vid varje mottagning utrustad med ett mikroskop. En förutsättning är dock att ejakulatets olika komponenter ges tillfälle att blanda sig efter likvefieringen i en "vagga" innan koncentrationen bestäms.

För den morfologiska bedömningen av spermierna görs ett utstryk på samma sätt som man gör ett blodutstryk. Utstryket fixeras och kan sedan sändas per post till lämpligt laboratorium. Om det finns skäl att utföra kemiska eller immunologiska analyser kan seminalplasman tas tillvara efter centrifugering och frysas.

Den kan sedan vid lämplig tidpunkt transporteras till vederbörligt laboratorium.

Tolkningen av analysresultaten är inte alltid enkel. Fynden måste ställas i relation till övriga kliniska data. Frågan i vad mån ytterligare utredning är motiverad beror på den ursprungliga frågeställningen. Är det ett urologiskt problem som står i förgrunden eller föreligger ett fertilitetsproblem? I det senare fallet krävs givetvis en samordning av de andrologiska och gynekologiska utredningarna (mera därom i kapitel 12). Det måste understrykas att när provet lämnas representerar detta en tidrymd på minst tio veckor under vilken tid mycket kan ha hänt. Var och en av de olika variabler som studeras kan vara känsliga för påverkan vid olika tidpunkter. Därför ger ett enstaka prov begränsad information, och upprepade prov över en längre tidrymd krävs för att ett förlopp betingat av sjukdom eller andra orsaker skall kunna beskrivas. Förloppet är viktigare än engångsvärden vars normalgränser därigenom är av mindre intresse.

WHO har ställt samman en manual för spermaanalys och där finns normalgränser angivna (tabell 11.2). Många analyser, framför allt den morfologiska, är i grunden subjektiva. Därigenom kan skillnaderna mellan olika laboratorier vara avsevärda. De olika analysvariablerna skall här kommenteras något utförligare.

Färg och konsistens

Sperman koagulerar i direkt anslutning till ejakulationen. Koaglet upplöses normalt fullständigt inom ca 20 minuter. Är provet därefter inhomogent eller är viskositeten förhöjd talar detta för störningar i prostatas eller vesiklernas funktion.

Färgen är vitaktig och opalescent. Om så inte är fallet saknas ofta spermier. Ibland ses tillblandning av blod. I så fall måste blödningskällan fastställas genom klinisk undersökning, som bör innefatta uretrocystoskopi, eventuellt även urografi.

Volym

Huvudparten av ejakulatets volym härstammar från vesiklarna. Små volymer antyder att deras sekretionsförmåga är nedsatt och ses ofta i fall av kronisk prostatovesikulit eller som ett resttillstånd efter sådan. Då är spermiekoncentrationen dessutom ofta förhöjd. Bortsett från att ringa volym antyder förekomst av ett urologiskt problem, som i sin tur kan få betydelse för spermiernas rörlighet, kan spermierna ha svårigheter att i adekvat antal nå yttre modermunnen och att tränga in i cervixsekretet. Om så är fallet framgår detta av postkoitaltestet.

Tabell 11.2. Terminologi och normalgränser (modifierat efter WHO och Eliasson, 1981).

	Normalt	*Abnormt*	*Begrepp*
Volym (ml)	2–6	< 1,5	Hypospermi
Spermiekoncentration (miljoner/mL)	20–150	< 10	Oligozoospermi
Totalantal (miljoner)	> 80	< 20	
Rörliga spermier med god progression (%)	> 50	< 30	Astenozoospermi
Morfologi (spermier med normal konfiguration, %)	> 40	< 30	Teratozoospermi
Sura fosfataser (mkat/L)	> 6,9*	< 4,2	
Zink (mmol/L)	1,2–3,8*	< 0,8	
Fruktos (mmol/L)	6,7–33*	< 4,4	

*) Dessa biokemiska gränsvärden är giltiga endast om volymen är normal.

Spermieinnehåll

Spermiekoncentrationen bestäms vanligen genom räkning i Bürkerkammare efter lämplig spädning i formalin (vanligen 1:100) eller direkt i Maklerkammare. Det totala spermieinnehållet i ejakulatet är vanligen mer kliniskt relevant, eftersom det återspeglar kapaciteten hos testiklarnas spermatogenes. Detta tal bör alltså ställas i relation till testikelvolymen. Tyvärr har detta synsätt inte nått allmän spridning ännu, trots att det möjliggör en enkel värdering av testikelfunktionen liksom av det avförande gångsystemets kapacitet.

Motilitet

Rörligheten bedöms enklast genom subjektiv uppskattning av andelen rörliga spermier liksom av deras progressiva rörlighet, vilken skattas som antingen god, måttlig, ringa eller ingen. Det finns instrument för objektiv mätning av spermiernas rörelsehastighet m.fl. kvaliteter genom datoriserad bildanalys, s.k. CASA, men dessa är dyrbara och försvarar näppeligen sin plats utanför laboratorier med stor ansamling av prov och forskningsintressen.

Man bör tänka på att rörelsemönstret inte bara beror på spermiernas egen kinetiska energi, utan att det även betingas av det motstånd mediet erbjuder, framför allt genom dess viskositet.

Motiliteten avtar med tiden och påverkas av temperatur och eventuella kemiska föroreningar i provtagningskärlet. Om sperman kyls ner upphör rörligheten och återhämtar sig dåligt vid uppvärmning. Man behöver dock inte förvara provet vid högre temperatur än vanlig rumstemperatur. Hur länge spermierna behåller sin rörlighet i seminalplasman testas ibland men saknar egentligt kliniskt intresse, eftersom spermierna förväntas lämna den miljön redan efter mycket kort tid.

Vitalitet

Många av spermierna i ejakulatet är döda. Att en spermie är orörlig betyder dock inte nödvändigtvis att den är död. Vitaliteten fastställs genom supravitalfärgning. Den levande spermiens cellmembran är intakt och släpper inte in färgämnet, medan döda celler tar upp detta.

Normalt är nästan alla levande spermier också rörliga. Man ser inte sällan spermier som stannar upp en stund liksom för att vila. Rörelseförmågan blir nedsatt av nedkylning, genom immunologisk orsak eller defekt rörelseapparat som vid Kartageners syndrom.

Morfologi

Den morfologiska bedömningen av spermierna är subjektiv och innebär att andelen spermier med avvikelse av det ena eller andra slaget från det normala utseendet beräknas. Med strikta bedömningskriterier är andelen normala spermier avsevärt lägre än vad man tidigare velat erkänna. Den höga frekvensen abnormiteter hos människans spermier till skillnad från de flesta andra arters är anmärkningsvärd.

Många abnorma spermier är döda, vilket kan iakttas efter supravitalfärgning. Men om de levande spermierna i större antal uppvisar morfologiska avvikelser, tycks också deras förmåga att nå fram till ägget och att befrukta detta vara väsentligt reducerad. Den morfologiska bedömningens kliniska värde kan kompletteras med funktionella test. Vid preparation av sperma för assisterad befruktning separeras spermier från seminalplasman, varvid rörliga och morfologiskt normala spermier anrikas. När dessa sedan, såsom vid provrörsbefruktning, tillsätts i äggets omedelbara närhet, är det av mindre betydelse om spermaprovet från början innehöll ett jämförelsevis högt antal abnorma spermier.

Vissa morfologiska avvikelser anses ha kliniskt intresse. Långsmala huvuden, s.k. tapering, har hävdats vara tecken på stressad spermatogenes, till följd av nyligen genomlupen infektion eller till följd av varikocele. Även förekomst av testikulära celler och andra omogna former, bl.a. cytoplasmadroppar, har ansetts vara uttryck för att testiklarna är konvalescenter efter tidigare infektion eller intoxikation. Hög andel av klotrunda spermiehuvuden talar

för obotlig sterilitet. Ultrastrukturella avvikelser i spermiesvansarna av karakteristiskt slag ses vid Kartageners syndrom. Beteckningen "immotile cilia syndrome" innebär att det är fråga om en generell defekt i alla cilier hos individen.

Leukocyter

Genitala infektioner ger ofta ökat antal leukocyter i ejakulatet. För att igenkänna inflammatoriska celler i ejakulatet krävs stor erfarenhet. Skillnaden i utseende mellan lymfocyter och spermatider kan vara svår att upptäcka. Därför har speciella färgningsmetoder tagits fram. Detta innebär att spermaanalys inte lämpar sig för rutinmässig infektionsdiagnostik. Spermaanalysen ger för övrigt ingen vägledning om infektionens lokalisation utan måste kompletteras med en klinisk undersökning.

Antikroppar

Mannen kan utveckla antikroppar mot sina egna spermier eller mot komponenter i sädesvätskan, som fäster vid spermierna. Antikropparna kan verka immobiliserande eller agglutinerande. Några specifika test på olika förekommande antikroppar finns inte för närvarande. Man kan skilja på antikroppar av IgG- och IgA-typ, där de senare anses vara mest betydelsefulla från fertilitetssynpunkt. Analysen är relativt enkel med ett s.k. MAR-test (mixed agglutination reaction). Sådana test finns kommersiellt tillgängliga och medger analys av såväl IgG- som IgA-antikroppar. Direkt MAR-test används på sperman, medan indirekt test kan användas vid analys av serum (och spermiefri seminalplasma).

Titrering av antikroppsnivån i serum och seminalplasma enligt en metod utvecklad av Friberg i Uppsala utförs endast vid ett fåtal laboratorier i landet. Vid urval av patienter för immunsuppressiv behandling har hittills endast denna metod använts. MAR-testet, som ännu inte utvärderats kvantitativt i detta sammanhang, bör tills vidare begränsas till kvalitativ screening.

Faktaruta 11.1
SPERMAANALYS

En spermaanalys reflekterar mannens hälsotillstånd under de senaste tre månaderna, men ger mycket begränsad information om hans chanser att få barn på sikt.

Först efter upprepade analyser som täcker en flera månader lång period kan testikelfunktionen och därmed mannens chanser att få barn värderas.

Biokemiska analyser

De körtlar som bidrar till ejakulatets sammansättning har olika karakteristiska produkter (kapitel 8).

Från klinisk synpunkt är bestämning av fruktos av störst intresse. Kongenitala defekter i sädesledare och blåsor är en förhållandevis vanlig orsak till att spermier saknas i ejakulatet och fruktos saknas då också nästan helt.

Bestämning av zink som endast härrör från prostata är av intresse, bl.a. i fall där spermiekromatinets stabilitet är störd (kapitel 7). Analys av både fruktos och zink är givetvis av intresse, framför allt vid bedömning av resttillstånd efter infektioner i prostata och vesiklar.

Det finns andra komponenter i seminalplasman som ibland kan vara av kliniskt intresse, till exempel LDH-C4, ett laktatdehydrogenas, som är en markör på germinalepitelet, eller α-glukosidas, som avspeglar epididymis funktion. Eftersom ejakulatet är en produkt av flera olika körtlar är analyser av dess olika komponenter svårtolkade om inte fraktionerat "splitejakulat" analyseras. I så fall finner man att den första fraktionen är mest spermierik medan den sista främst består av sekret från vesiklarna, förutsatt att den ejakulatoriska sekvensen inte är störd (kapitel 9).

Blodanalyser

Den kliniska situationen kan motivera varjehanda analyser utöver hormontest, såsom

Tabell 11.3. Checklista för den andrologiska undersökningen.

Anamnes	*Status*	*Laborationer*
Graviditeter (missfall/barn)	Vikt	Odling
– i nuvarande relation	Längd	Blodsocker
– i tidigare relation	Habitus	
Barnlöshetsproblem		S-Prolaktin
– i nuvarande relation sedan	Blodtryck	S-FSH
– i tidigare relation sedan		S-LH
	Penis	
Samlagsfrekvens	– preputium	S-Testosteron
Samlivsproblem	– meatus	S-SHBG
Yrke	Skrotum	Spermieantikroppar
	– varikocele	Kromosomanalys
Tobak	– hydrocele	Testisbiopsi
Alkohol	– testes	
Droger	(läge, storlek, övrigt)	
Miljögifter		
Läkemedel		
Allergi	Epididymis	
Diabetes	Vas	
Ulcerös kolit		
	Prostata/vesiklar	
Trauma mot skrotum	– storlek	
	– konsistens	
Operation	– exprimat (cytologi)	
– bråck		
– retentio testis	Ultraljud	
– varikocele		
– annat		
Infektion		
– parotit		
– orkit		
– venerea		
– ospecifik uretrit		
– prostatit		
– annat (tbc)		

Hb, test på tyreoideafunktionen, kromosomanalys m.m. I barnlöshetsfall bör HIV-test på båda parter övervägas med hänsyn till den vånda som uppstår om en eventuell HIV-infektion påvisas först vid en länge eftertraktad graviditet.

Hormonanalyser och deras kliniska användning behandlas i kapitlen 3–5. Här bör måhända endast följande påpekas:

- Om spermiekoncentrationen överstiger 5 miljoner/ml är det mycket ovanligt att det föreligger en endokrin rubbning.
- Vid misstanke om bristande testikelfunktion bör i första hand FSH bestämmas. Är de maskulina dragen dessutom svaga och särskilt om potensstörning misstänks bör dessutom LH, testosteron och SHBG bestämmas, eventuellt även prolaktin.
- Patienter med normalt virila drag och god potens kan i sällsynta fall ha en mild form av kongenital binjurebarkshyperplasi och analys av binjurebarkssteroider, främst DHEA, DHEAS och 17-hydroxiprogesteron är motiverad. Detta tillstånd tycks vara mycket ovanligare hos män än hos kvinnor.

Testikelbiopsi

Syftet med en testisbiopsi kan vara

- att bedöma förekomst av spermatogenes och dennas kvalitet
- att identifiera eventuella förändringar i tubuli av premalign karaktär, s.k. cancer in situ
- att bedöma bindvävens struktur, främst lamina propria, vilken ingår i den s.k. blod–testisbarriären
- att bedöma förekomst av hormonproducerande Leydigceller
- att studera testikelvävnadens steroidogenes in vitro.

Det är knappast möjligt att besvara alla dessa frågor utan att en öppen knivbiopsi görs. Punktionsbiopsi kan väsentligen endast besvara den första delfrågan.

Testisbiopsi är indicerad

- i fall av barnlöshet där testikelvolymen är normal men spermier saknas i ejakulatet, med andra ord i de fall där avflödeshinder kan misstänkas och en anastomosoperation senare kan bli aktuell
- när spermieinnehållet i sperman inte är i proportion till testikelstorleken och man har anledning misstänka hormonell eller strukturell dysfunktion; i sådana fall bör biopsin föregås av en cytogenetisk analys
- när misstanke om premaligna förändringar föreligger.

Den histologiska bedömningen kräver ett speciellt intresse för hithörande funktionella analyser. En systematisk semikvantitativ bedömning av vävnadens olika kvaliteter är av värde, t.ex. enligt Holstein & Schirren. För att det skall vara meningsfullt att göra en biopsi måste vävnaden hanteras utomordentligt försiktigt så att dess arkitektur inte störs – den får t.ex. inte greppas med pincett. Specialfixering krävs, Bouins eller Stieves lösning; vanlig formalin är förödande för denna speciella vävnad. Biopsin behöver inte vara större än 2×2 mm.

Sammantaget betyder detta att testikelbiopsi är en specialanalys som endast bör komma ifråga hos en renodlad expert.

Faktaruta 11.2
AZOOSPERMI

Saknas spermier (azoospermi) kan orsaken vara
- testikulär, dvs. avsaknad av spermieproduktion i testiklarna, hämmad spermieproduktion till följd av sjukdom eller yttre faktorer
- endokrin
- kanalikulär, antingen kongenitalt betingad eller förvärvad genom infektion eller trauma (eventuellt operation)
- funktionell, partiellt retrograd ejakulation.

Fyra enkla frågor vid azoospermi:
- Saknas förklaring i anamnes och status?
- Föreligger normala sekundära könskarakteristika?
- Är testiklarna normalstora?
- Är S-FSH normalt?

Är svaret ja på alla frågorna, gör testikelbiopsi, är svaret nej, tag ställning till om situationen är behandlingsbar. Är svaret nej bara på de två sista frågorna, komplettera utredningen med kromosomanalys, som ofta kan förklara situationen!

Test på spermiefunktionen

Konventionell spermaanalys har många begränsningar framför allt genom att den är utpräglat deskriptiv. Dess kliniska betydelse ligger främst i att den reflekterar testiklarnas funktion samt till en del även förhållandena inom avförande gångsystem och de accessoriska könskörtlarna.

När det gäller spermiernas förmåga att befrukta ett ägg, är den konventionella analysen av begränsat värde. En vanlig frågeställning när en analys av sperman begärs är om mannen är fertil eller om sperman visar några tecken på påverkan av någon sjukdom eller av gifter av

något slag. Sådana frågor är ofta svåra att besvara utan att den konventionella analysen kompletteras med funktionella test.

De funktionella testen handikappas dock av att det är ett enormt överskott av spermier i ejakulatet samtidigt som alla dessa spermier representerar de mest skilda grader av funktionell förmåga. Här följer en redovisning av de funktionella testen.

Faktaruta 11.3
FUNKTIONELLA TEST

De vanligaste funktionella testen avser
- att testa spermiernas förmåga att lämna ejakulatets miljö (postkoitaltest och penetrationstest in vitro)
- att värdera deras simförmåga under standardiserade betingelser
- att bedöma spermiehuvudets beredskap att befrukta ägget (akrosomreaktion, dekondenseringsförmåga m.m.)
- att bedöma spermiens förmåga att penetrera in i ägget in vitro.

Postkoitaltest

Postkoitaltest förutsätter ett partnerförhållande och förekommer egentligen endast i barnlöshetsutredningar. Vid ett ordinärt samlag deponeras sperman i översta delen av vagina i omedelbar närhet till yttre modermunnen på cervix. Syftet med testet är dels att påvisa om spermier har kunnat ta sig över till cervixsekretet och i vilken mängd, dels att bedöma dessa spermiers rörelseförmåga och eventuellt även deras morfologi.

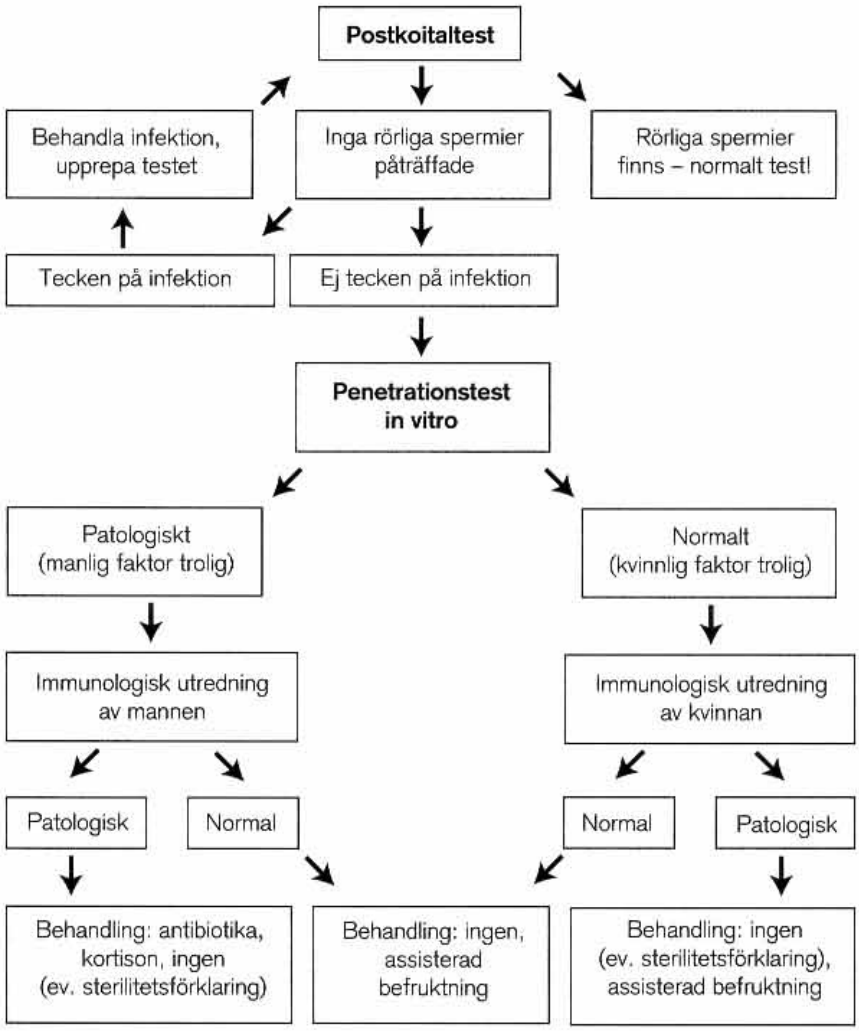
Om det inte finns några spermier i cervix måste spermier eftersökas i vagina. Hittar man inte några spermier här heller måste man fråga sig om mannen fått utlösning eller om samlaget verkligen ägt rum.

Utförande

Tidpunkt i cykeln. Postkoitaltestet måste planeras med hänsyn till kvinnans menstruationsmönster. Helst skall testet göras i omedelbar anslutning till ägglossningen, men en eller två dagar före brukar också ge acceptabelt resultat. Ju längre kvinnans menstruationscykel är, desto större tycks toleransen vara; cervix har ju då stått under inverkan av östrogen längre tid och sekretet är då ofta spermievänligt under fler dagar. Men så snart ovulationen inträffat och progesteron börjar påverka sekretet blir detta ogästvänligt för spermierna. Om menstruationen kommer oregelbundet måste därför undersökningen ofta upprepas med 3–4 dagars intervall. Den vanligaste orsaken till otillfredsställande postkoitaltest är alltså att det inte utförts vid lämplig tidpunkt. För att kunna bedöma när ägglossningen verkligen inträffade måste kvinnan följa sin temperatur under den cykel undersökningen görs. Analys av progesteron i serum undersöknings dagen och en vecka senare kan dessutom vara till god hjälp. Alternativt kan man definiera LH-toppen genom upprepade analyser av S-LH eller i urinen med s.k. LH-sticka. Man bör vid provtagningen dessutom bedöma cervixsekretets egenskaper (mängd, tråddragningsförmåga) och i vilken grad yttre modermunnen står öppen.

Tidpunkt efter samlaget. Man råder paret att ha samlag på kvällen dagen före undersökningen, som lämpligen sker på morgonen. Men det kan få gå 16 timmar eller mer utan att det har någon väsentlig betydelse, spermierna har normalt en avsevärd överlevnadsförmåga i cervixsekretet. Det är en vanlig missuppfattning att man kan få ytterligare information av värde om intervallet kortas till någon timme. Sådant stressar bara mannens prestationsförmåga.

Provtagning. Prov skall tas från vagina och från cervix – yttre modermunnen. Provet från fornix rörs ut i en droppe fysiologisk koksaltlösning. Provet från cervix tas lämpligen med ett engångsinstrument, t.ex. Glairsucker (Aspiglaire), efter det att portio torkats ren, så att inte vaginalsekret medföljer (där finns som



Figur 11.2. Flödesschema för postkoitaltest och penetrationstest in vitro.

regel bara orörliga spermier). Försök att undvika blödning genom att inte suga när instrumentets mynning ligger an mot cervixslemhinnan. Detta prov skall inte blandas med koksalt. Det är ofta bra att ta två prov, ett från yttre modermunnen och ett från cervikalkanalens mitt. Bestäm gärna sekretets pH. Ett lågt pH kan förklara dålig spermieförekomst i sekretet och kan bero på en hormonell störning, som eventuellt kan behandlas.

Undersökning av sekretet. Enligt WHO:s kriterier skall det normalt finnas minst sju rörliga spermier per synfält (40x objektiv) i cervixsekretet. Men även om man bara påträffar enstaka rörliga spermier finns en hygglig chans till framtida befruktning, och mannen kan inte anses vara ofruktsam även om hans chanser kan vara reducerade. Men om rörliga spermier saknas helt är prognosen avsevärt sämre. Det är viktigt att man vid bedömningen bortser från områden med tillblandning av vaginalsekret och bara tar hänsyn till de partier av provet som består av rent cervixsekret. Förekomst av inflammatoriska celler kan motivera infektionsbehandling (till båda parter!) varefter postkoitaltestet ofta är mycket bättre.

Efter fixering och färgning av preparatet kan spermiernas morfologi bedömas. Man ser då ofta att andelen defekta spermier är avsevärt mindre än i spermaprovet. Men om så inte

är fallet är prognosen för framtida fertilitet mindre god.

Tolkning. Förekomst av inflammatoriska celler i cervixsekretet innebär att cervicit föreligger. Men är tecknen på inflammation inte lika i hela preparatet kan detta bero på kontamination från vaginas sekret. Finns det rörliga spermier i cervix är detta positivt från reproduktionssynpunkt och det finns skäl att driva utredningen av den kvinnliga partnern vidare. Saknas däremot spermier måste man först ifrågasätta om undersökningen utförts vid lämplig tidpunkt, vilket inte låter sig bedömas förrän temperaturkurvan för cykeln i fråga och resultaten av eventuella hormonanalyser är tillgängliga (se ovan under Tidpunkt). Var tidpunkten gynnsam kan en immunologisk utredning vara motiverad. Se för övrigt figur 11.2.

Faktaruta 11.4
POSTKOITALTEST

- Postkoitaltest skall göras strax före ovulation.

Testet avser
- att säkerställa att spermier kommit in i vagina vid samlag
- att värdera spermiernas förmåga att tränga in i cervixsekretet och att därigenom bedöma om liten ejakulatvolym, dålig spermierörlighet eller hög andel patologiska spermier i spermaprovet kan förklara parets barnlöshet
- att bedöma förekomst av ev. cervicit, eller immunologiskt problem.

Spermiepenetration in vitro

In vitro-test finns i olika varianter. Den enklaste varianten är kvalitativ. Den innebär att en droppe cervixsekret placeras på ett objektglas, ett täckglas placeras ovanpå och sperma tillsätts från sidan. Gränsen mellan sekret och sperma studeras sedan i mikroskopet. Om spermierna i gränszonen uppvisar s.k. shaking kan det innebära förekomst av spermieantikroppar. Samma fenomen efterforskas vid s.k. SCMC-test (sperm-cervical mucus contact).

Holländaren Jan Kremer har lanserat ett kvantitativt test där humant cervixsekret används som medium. Här testas om spermierna förmår att lämna seminalplasman och simma över i testmediet som placerats i en grov kapillär. Den sträcka spermierna sedan tillryggalägger i kapillären under en timme bestäms.

Detta test kan kompletteras med användning av donerat cervixsekret och spermier av känd kvalitet, s.k. korsat Kremertest. Härigenom skulle det vara möjligt att urskilja om orsaken till ett patologiskt utfall ligger hos spermierna eller hos cervixsekretet.

Emellertid gäller för alla dessa laboratorietest att resultaten är svåra att reproducera, vilket bl.a. beror på svårigheterna att erhålla cervixsekret med konstanta egenskaper. Metoder som nyttjar andra, bättre definierade medier, t. ex. produkter byggande på hyaluronsyra som finns kommersiellt tillgängliga, kan därför vara att föredra.

Spermiernas funktionella utmognad inom kvinnliga genitalia

I spermiens funktionella utmognad ingår det som brukar sammanfattas under begreppet kapacitering, vilken dock inte är möjlig att direkt studera. Akrosomreaktion och hyperaktivering av spermiernas rörelsemönster kan däremot studeras liksom kromatinstabiliteten i spermiehuvudet (kapitel 7). Dessa analyser hör dock tills vidare hemma i forskningslaboratorier och deras kliniska värde är inte dokumenterat.

Övriga test

Hamsteräggtest

Redan på 70-talet introducerades detta test, vilket innebär att hamsterägg som befriats

från sin zona pellucida exponeras för humana spermier in vitro. I normala fall penetrerar spermier då äggets cellmembran och dekondenseras i cytoplasman. Testet har lanserats i olika varianter. Dess kliniska värde har varit omdiskuterat och det har ännu inte fått någon regelmässig användning. Något förenklat kan det ses som ett slags penetrationstest kombinerat med ett test på dekondenseringsförmågan. Spermiens förmåga att fästa vid äggets receptorer prövas således inte och testet inskränker sig alltså till att pröva vissa egenskaper hos spermierna men inte den interaktion mellan spermie och ägg som ingår i själva befruktningen.

Human IVF som diagnostiskt instrument

Provrörsbefruktningens teknologi har gett viktiga kunskaper om gameternas funktion och interaktion. Befruktningen in vitro kan observeras och zygotens tidigaste utveckling följas. Det har visat sig att förutsättningarna för framgång vid IVF-behandlingen är sämre relaterade till spermaprovets kvaliteter än man från början hade förmodat.

Låg spermiekoncentration kan kompenseras med olika preparationsmetoder och anrikning genom centrifugering. Dålig eller rent av obefintlig rörlighet utgör inte hinder för befruktning när spermier kan injiceras in under äggets zona pellucida eller till och med in i ooplasman. Dålig morfologi hos spermierna är inte heller något absolut hinder eftersom defekta spermier vanligen till stor del gallras bort under preparationen. Inte heller utgör spermieantikroppar något väsentligt hinder för befruktning in vitro.

Varje försök till provrörsbefruktning kan betraktas som ett test på gameternas kvalitet. Om utfallet av ett sådant test är ogynnsamt, dvs. befruktning uteblir, skulle det då vara logiskt att avstå från ytterligare försök till behandling. Slutsatsen skulle bli att mannen bär på en så allvarlig funktionell defekt att hans chanser att få barn är minimala och att han måhända skall anses steril.

Nu stämmer inte detta särskilt bra med verkligheten. Efter ett IVF-försök med utebliven fertilisering av äggen kan efterföljande behandling ändå leda till graviditet i inte mindre än 20% av fallen. Först efter två försök utan fertilisering av äggen kan prognosen anses vara dålig.

Hemi-zona assay

En av många förutsättningar för att befruktning skall inträffa är att spermien binds till receptorer på äggets zona pellucida. Ett ogynnsamt utfall i detta in vitro-test gör att vidare försök med assisterad befruktning måste ifrågasättas. Testet kan dock av praktiska skäl knappast komma ifråga annat än när tidigare försök till IVF inte lett till fertilisering av äggen.

Litteratur

BAKER, H.W.G.: Clinical evaluation and management of testicular disorders in the adult. I: H. Burger & D. deKretser (red.): *The Testis.* 2 u., s. 419–40. The Raven Press, New York 1989.

BEN-SCHLOMO, I., BIDER, D., DOR, J., LEVRAN, D., MASHIACH, S. & BEN-RAFAEL, Z.: Failure to fertilize in vitro couples with male factor infertility: What next? *Fertil. Steril.* 58:187–9, 1992.

COMHAIRE, F.H.: An approach to the management of male infertility. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, The Testes,* 6:435–50 1992.

EGGERT-KRUSE, W., KÖHLERL, A., ROHR G. & RUNNEBAUM, B.: The pH as an important determinant of sperm-mucus interaction. *Fertil. Steril. 59*:617–28, 1993.

ELIASSON, R.: Analysis of semen. I: H. Burger och D. deKretser (red): *Comprehensive Endocrinology, The Testis.* s. 381–99; The Raven Press, New York 1981.

FRANKEN, D.R., ACOSTA, A.A., KRUGER, T.F., LOMBARD, C.J., OEHNINGER, S. & HODGEN, G.D.: The hemizona assay: its role in identifying male factor infertility in assisted reproduction. *Fertil. Steril.* 59:1075–80, 1993 .

FREDRICSSON, B. & SENNERSTAM, R.: Morphology of live seminal and postcoital cervical spermatozoa and its bearing on human fertility. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 63*:329–33, 1984.

HOLSTEIN, A.F. & SCHIRREN, C.: Histological evaluation of testicular biopsies. *Fortschr. Androl. 8:* 108 – 17, 1983.

HONIG, S.C., THOMPSON, S. & LIPSHULTZ, L.I.: Reassessment of male-factor infertility, including the varicocele, sperm penetration assay, semen analysis, and in vitro fertilization. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 5:245–51, 1993.

JONSSON, B., LANDGREN, B.M. & ENEROTH, P.: Repeated mid-cycle tests of in-vitro sperm penetration (Kremer tests) in healthy women during three menstrual cycles. *Human Reproduction* 4:670–3, 1989.

LIU, D.Y. & BAKER, H.W.G.: Tests of human sperm function and fertilization in vitro. *Fertil. Steril.* 58:465–83, 1992.

ULSTEIN, M.: Evaluation of the capillary tube penetration method for fertility investigations. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 51:287–92, 1972.

WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3 u. Cambridge University Press, Cambridge 1993.