

# Forum

## **Subfertiliteit:**

### ***Als de oorzaak onbekend is***

***Laura Batstra, Harry van de Wiel,  
Gerard Schuiling***

De term "onverklaarde subfertiliteit" is van toepassing wanneer een man en vrouw, ondanks serieuze pogingen daartoe, er niet in slagen een zwangerschap te bewerkstelligen, terwijl daarvoor met de huidige medische kennis geen fysiologische of anatomische oorzaak gevonden kan worden. Het adjectief "onverklaarde" suggereert, wellicht ten onrechte, dat wat nu nog onverklaard is, ooit verklaard zal worden. Dit hoeft natuurlijk niet zo te zijn; in dit artikel wordt er dan ook voor gepleit om de verwachtingsvolle diagnose "onverklaarde sub-fertiliteit" te herdoopen in "subfertiliteit met onbekende oorzaak". Niet: wij kunnen het nog niet verklaren, maar: wij weten het niet.

#### **Inleiding**

Subfertiliteit, of verminderde vruchtbaarheid, wordt gedefinieerd als het uitblijven van een zwangerschap na een jaar van regelmatige onbeschermde gemeenschap (Taylor, 2003). Dit lot treft 10 tot 15% van alle paren (Evers, 2002). Met de term "onverklaarde subfertiliteit" geeft men aan die manifestaties van verminderde vruchtbaarheid waarvoor de moderne voortplantingsgeneeskunde geen (afdoende) verklaring heeft. Bij ongeveer één van de vijf subfertiele paren blijft de subfertiliteit onverklaard (El-Toukhy, 2002).

#### **Biologische factoren**

Een fertiliteitsstoornis kan vele oorzaken hebben. Voortplanting is immers een uiterst complex proces. Om te beginnen: mannen en vrouwen moeten op adequate wijze in staat zijn geslachtscellen te produceren: daar alleen al kan veel mis zijn. Bovendien moeten zij in staat zijn die cellen op een adequate wijze bij elkaar te brengen: ook daar kan veel fout gaan. Vervolgens moeten die cellen "op de juiste wijze" versmelten (bevruchting) waarna de bevruchte eicel adequaat moet implanteren en zich ontwikkelen. Ook hier kan veel misgaan en gaat er ook veel mis (waarbij het overigens de vraag is wat men onder "misgaan" moet verstaan; het afgestoten worden van een chromosomaal abnormale zygote kan men immers, althans vanuit biologisch standpunt, moeilijk als "misgaan" beschouwen: integendeel).

In gevallen van "onverklaarde subfertiliteit" worden er geen fysiologische (of anatomische) afwijkingen gevonden:

de cyclus lijkt normaal; er wordt regelmatig geovuleerd; de eileiders zijn niet verstopt; er is geen endometriose; er wordt normaal gemenstrueerd; de man produceert normaal zaad; en coïtus met intravaginale ejaculatie vindt tenminste éénmaal per week plaats. Daar zitten de problemen dus niet. Wat zou er dan aan de hand kunnen zijn?

Veel. De eerste twee weken van een zwangerschap spelen zich per slot van rekening in het verborgene van de (a.s.) moederschoot af. Meestal weet de vrouw in het begin niet eens dat ze zwanger is; pas later constateert zij dat de menstruatie uitblijft en dat er reden is om aan te nemen dat ze in verwachting is. Het "geheim" -dat ze in dit geval niet deelt met haar arts- van de "onverklaarde subfertiliteit" speelt zich af tijdens de tweede helft van de ovariële cyclus: vanaf (rondom) de ovulatie tot het einde van de luteale fase, ongeveer twee weken later.

Tijdens deze twee weken is het van belang dat bevruchting, implantatie en (aanzet tot) embryonale ontwikkeling plaatsvinden. Maar helaas: op dit gebied is veel onbekend. Men kan nu eenmaal niet vaststellen of een eicel/zaadcel, aanwezig in de eileider van de vrouwelijke helft van het subfertiele paar, "normaal" is, of deze cellen ook "normaal" op elkaar reageren, d.w.z. versmelten en of er ook een "normale" embryonale ontwikkeling wordt ingezet. Wat er in een speciaal geval al over deze processen bekend is, is altijd wijsheid achteraf ("er is een zich goed ontwikkelend embryo, dus alles moet wel normaal geweest zijn", dan wel: "weer geen zwangerschap"). Niet dat wij geen kennis hebben van deze processen, maar deze kennis is "algemeen" en afkomstig uit laboratoria, en heeft geen speciale betrekking op het paar met problemen. Bovendien: iedere laboratoriumomstandigheid is per definitie artificieel, en laboratoriumgegevens moeten dan ook altijd op hun merites beoordeeld worden.

Nochtans heeft laboratoriumonderzoek een aantal interessante bevindingen opgeleverd. Maar ook geldt dat men aan de buitenkant van een eicel niet kan zien of die wel of niet "gezond" is, en of die, na eventuele bevruchting, "het goed zal doen". Er is wel een aantal (microscopisch verifieerbare) criteria (Mahadevan & Fleetham, 1990), maar dat zegt natuurlijk niet zoveel: men kan de ongeveer 30.000 aanwezige genen nu eenmaal niet afzonderlijk beoordelen, terwijl die toch allen "goed", en ieder op zijn tijd, moeten functioneren. Maar of ze dat ook doen blijkt pas achteraf. En, zo blijkt, veel eicellen functioneren helemaal niet goed na bevruchting: meer dan 50 % van alle menselijke bevruchte eicellen is chromosomaal abnormaal (Edwards, 1986). Dit getal komt opmerkelijk goed overeen met het "early pregnancy loss-percentage" dat op zo'n 50-75 % geschat wordt (Balen & Jacobs, 2003; Miller, Williamson, Glue, e.a., 1980). Op zich is dit merkwaardig. Bij andere soorten (konijnen, varkens) zie je dat veel minder: daar levert bijna iedere geovuleerde eicel ook een (gezond) embryo op. Men kan zich afvragen waarom dat de mens niet beschoren is en waarom de mens 1. zulke grote aantallen abnormale embryo's produceert, om die vervolgens 2. door een "streng" "screenings- en selectieproces" weer te lozen.

Het laat zich denken dat er paren zijn die domweg niet in staat zijn –alles verder op zich normaal zijnde– om een normale en levensvatbare zygote, die zich normaal tot placenta en embryo ontwikkelt– tot stand te brengen. Zulke paren zijn infertiel “e causa ignota”: we weten niet waarom. Wat ook mogelijk is, is dat er wel degelijk een levensvatbare zygote gevormd wordt, maar dat die zygote niet goed implantaert of niet goed geadsorbeerd wordt. Dit komt bij andere soorten frequent voor (Coopersmith & Lenington, 1996), met name in situaties waarin er teveel stress is, zoals bij bedreiging door roofdieren, gebrek aan voedsel of slechte klimatologische omstandigheden (Bronson & Heideman, 1994). Ook bij de mens heeft stress een duidelijk negatieve invloed op de voortplanting (Xiao & Ferin, 1997); wellicht spelen er processen analoog aan die bij sommige diersoorten een rol.

### Psychosociale factoren

Hiermee komen wij op het gebied van de psychosociale invloeden op de voortplanting. Die zijn er vele, maar de meeste vallen buiten het bestek van dit artikel omdat ze samen gaan met of aanleiding geven tot verifieerbare afwijkingen zoals anovulatie of “geen zin in seks” (Beems, 1997). Over allerlei fenomenen die tot verminderde zin in seks leiden, bijvoorbeeld depressie (Phillips & Slaughter, 2000) of bepaalde geneesmiddelen (Moors, 1991), kunnen we kort zijn: dat zijn geen “causa ignota”. Maar met (zin in) seks wel bevruchting? Is de ene vrijpartij –wat de totstandbrenging van zwangerschap betreft– vergelijkbaar met de andere? Moet je “het” vaak doen, of juist niet? Is er in dat verband een “optimum”? Vergroot het vrouwelijke orgasme de kans op bevruchting? Vergroot vreemdgaan de kans op zwangerschap?

Over dit soort vragen wordt veel gespeculeerd, maar duidelijke antwoorden zijn er niet. Fysiologische waarnemingen tonen wel aan dat het vrouwelijke orgasme de opname en retentie van sperma vergroot, maar of dat ook tot een vergrote kans op zwangerschap leidt? Ook toont de evolutionaire psychologie aan dat de kans op een orgasme bij de vrouw groter is wanneer zij vreemdgaat dan wanneer zij “het” braaf met haar eigen partner doet, maar dat is niet verwonderlijk. Vreemdgaan is immers spannend want verboden, en je (instant) partner moet wel heel aantrekkelijk zijn of over andere waardevolle eigenschappen/middelen (genen! (Fisher, 1958)) beschikken (Buss, 1999), anders deed je het niet. En of het vrouwelijke orgasme fysiologisch van belang is, dan wel alleen psychologisch (een orgasme is prettig en verhoogt dus de zin in seks en daarmee de kans op bevruchting) blijft de vraag. Er bestaan aanwijzingen dat onbeschermd vreemdgaan een significant grotere kans op zwangerschap geeft dan seks binnen de vaste relatie (Beems, 1997), maar of dat door het vrouwelijke orgasme komt, door een invloed van de coïtus op het optreden van ovulatie (zoals bij de meeste zoogdieren; (Milligan, 1982)), door een betere zaadkwaliteit (omdat de mannelijke partner zo’n goede “dekhengst” is die er geen been in ziet om “het” met reeds gebonden vrouwen te doen), daarover zijn de meningen verdeeld.

### Subfertiliteit e causa ignota

Wij kunnen nu eenmaal niet in alle gevallen precies weten welke van de vele factoren die kunnen interfereren met de fertiliteit, in een speciaal koppel de oorzaak van het uitblijven van een zwangerschap is. Bij onderzoek lijkt alles (alles? Echt alles? Immers, zei niet reeds Brecht (Dreigroschenoper): “Man sehet Die im Lichte; Die im Dunkel sieht man nicht”?) normaal, maar is het kennelijk niet. Er is (nog?) geen verklaring. De vraag die zich hier opdringt is dan ook: mogen wij redelijkerwijze aannemen dat de gewenste verklaring er ooit zal komen of hebben wij hier te maken met een fenomeen dat men, net als de verschijnselen op atomair niveau, slechts in statistische termen kan beschrijven zonder over een individueel geval iets zeker te weten? Met andere woorden: is de term “onverklaarde subfertiliteit” wel juist? Simpelweg omdat het adjectief “onverklaarde”, wellicht ten onrechte, suggereert dat wat nu nog onverklaard is, ooit verklaard zal worden?

De verwachtingsvolle diagnose “onverklaarde subfertiliteit” zou wellicht beter herdoopt kunnen worden in subfertiliteit “e causa ignota”; dat wil zeggen subfertiliteit met onbekende oorzaak. Niet: wij kunnen het nog niet verklaren, maar, eerlijker: wij weten het niet.

“Ik weet het niet” is echter een moeilijke zin voor sommige artsen, zo bleek uit een recentelijk onderzoek van ons (Batstra, Van de Wiel & Schuiling, 2003). Aan zes voortplantingsdeskundigen werden elf vragen voorgelegd over vrouwelijke en acht over mannelijke “onverklaarde subfertiliteit”. De vragen waren gebaseerd op een kort literatuuronderzoek naar mogelijke oorzaken van subfertiliteit.

Slechts twee van de elf vragen over vrouwelijke subfertiliteit (de rol van afgenomen pH-waarde in de vagina tijdens seksuele opwinding en de vraag of onbewuste angst voor zwangerschap mogelijk een rol zou kunnen spelen) werden door respectievelijk zes en twee artsen beantwoord met “ik weet het niet”. Op alle andere vragen/stellingen was het antwoord of “eens”, of “oneens”. Een verbazingwekkende zekerheid! Zo waren twee doktoren het eens en zes het oneens met de stelling dat het vrouwelijke orgasme een rol speelt. Twee van de artsen waren het eens met de stelling dat de seksuele aantrekkelijkheid van de partner een rol speelt; vier waren het hier faliekant mee oneens.

Voor de vragen met betrekking tot de mannelijke subfertiliteit gold iets dergelijks: één arts wist niet of “te weinig klaar-komen” (niet nader gedefinieerd) een slechte invloed heeft op de fertiliteit; twee denken van wel, drie denken van niet.

Wat moet men hiermee? Zijn dit oude volkswijsheden, vooroordelen, “zomaar” meningen of uitspraken gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek? En indien dit laatste het geval zou zijn, hoe is dan die zwart-wit tegenstelling (eens/oneens) te verklaren?

De voortplantingsgeneeskunde wordt nog immer geconfronteerd met het verschijnsel “onverklaarde subfertiliteit”. De combinatie van uitgesproken meningen van artsen en weinig overeenstemming in deze meningen is een aanwijzing dat op waarheid gebaseerde verklaringen voorlopig uit zullen blijven. Derhalve pleiten wij voor vervanging van de term “onverklaarde subfertiliteit” door “subfertiliteit met

onbekende oorzaak”:

When you know a thing, to hold that you know it, and when you do not know a thing, to allow that you do not know it - this is knowledge (Confucius, 551 BC – 479 BC).

## Literatuur

- Balen, A.H., & Jacobs, H.S. (2003). *Infertility in practice; Second edition*. London: Churchill Livingstone.
- Batstra, L., van de Wiel, H.B.M., & Schuiling, G.A. (2002). Opinions about ‘unexplained’ subfertility. *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 23, 211-214.
- Beems, D. (1997). What women want. *Psychology Today*, x, 11-15.
- Bronson, F.H., & Heideman, P.D. (1994). Seasonal regulation of reproduction in mammals. In E. Knobil & J.D. Neill (Eds.), *The physiology of Reproduction*, 2nd ed. (pp. 541-583). New York: Raven Press.
- Buss, D.M. (1999). *Evolutionary Psychology. The new science of the mind* (pp. 175-86). Boston: Allyn and Bacon.
- Carr, B.R., & Blackwell, R.E. (1998). *Textbook of Reproductive Medicine*, 2nd ed. Stamford: Appleton & Lange.
- Coopersmith, C.B., & Lenington, S. (1996). The relationship between pregnancy block and infanticide in house mice (*Mus musculus domesticus*) during lactational pregnancy. *Behavior*, 133, 1023-50.
- Edwards, R.G. (1986). Causes of embryonic loss in human pregnancy. *Human Reproduction*, 1, 185-98.
- El-Toukhy, T.A. (2002). Unexplained subfertility: a pragmatic approach. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 22, 239-242.
- Evers, J.L.H. (2002). Female subfertility, *Lancet*, 360, 151-159.
- Fisher, R.A. (1958). *The genetical theory of natural selection; 2nd ed.* New York: Dover.
- Mahadevan, M.M., & Fleetham, J. (1990). Relationship of a human oocyte scoring system to oocyte maturity and fertilizing capacity. *International Journal of Fertility*, 35, 240-4.
- Miller, J.F., Williamson, E., Glue, J. Gordon, Y.B., Grudzinskas, J.G., & Sykes, A. (1980). Fetal loss after implantation. *Lancet*, 8194, 554-556.
- Milligan, S.R. (1982). Induced ovulation in mammals. In C.A. Finn (Ed.), *Oxford Review in Reproductive Biology* (pp. 1-46). London: Clarendon Press.
- Moors, J.P.C. (1991). *Minder vruchtbaar?: Onderzoek en behandeling van mensen die moeilijk kinderen kunnen krijgen*. Houten/Antwerpen: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Phillips, R.L., & Slaughter, J.R. (2000). Depression and sexual desire. *American Family Physician*, 62, 782-786.
- Taylor, A. (2003). ABC of subfertility; Making a diagnosis. *British Medical Journal*, 327, 494-497.
- Xiao, E., & Ferin, M. (1997). Stress-related disturbances of the menstrual cycle. *Annals of Medicine*, 29, 215-219.

Drs. L. Batstra, psycholoog, Academisch Ziekenhuis Groningen, Afdeling Medische Psychologie; Prof. Dr. H.B.M. van de Wiel, psycholoog-seksuoloog NVVS, Academisch Ziekenhuis Groningen, hoofd afdeling Medische Psychologie; Prof. Dr. G.A. Schuiling, Academisch Ziekenhuis Groningen, Afdeling Humane Biologie  
Correspondentie naar: Laura Batstra, Afdeling PSB, Academisch Ziekenhuis Groningen, Postbus 30 001, 9700 RB Groningen, El: l.batstra@pbs.azg.nl; T: 050-3610018