

Catrin Fischer  
Dr. med.

## **Untersuchungen zum Energiemetabolismus der Spermien am Beispiel der Creatinkinase bei subfertilen Männern**

Geboren am 07.03.1969 in Hamburg  
Reifeprüfung am 08.06.1988 in Hamburg  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1988/1989 bis WS 1995/1996  
Physikum am 13.09.1990 an der Universität Hamburg  
Klinisches Studium in Hamburg und Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heilbronn  
Staatsexamen am 14.11.1995 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. W. Eggert-Kruse

Die Creatinkinase (CK) und die Lactatdehydrogenase (LDH) sind wichtige Enzyme im Energiestoffwechsel der Zellen. Der Stellenwert dieser Enzyme im Bezug auf die Spermienqualität wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In dieser prospektiven Studie wurde geprüft, ob die CK- und die LDH-Konzentrationen im Seminalplasma die Spermienqualität, unter besonderer Berücksichtigung der Spermienfunktion, beeinflussen. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen den Enzymkonzentrationen und subklinischen Infektionen, die durch erhöhte Leukozytenzahlen im Ejakulat diagnostiziert werden können, dem Auftreten von lokalen Antispermatozoenantikörpern (ASA) und der Fertilität untersucht. 199 asymptomatische Paare mit im Median 3-jährigem Kinderwunsch wurden einer ausführlichen Sterilitätsdiagnostik unterzogen. Diese bestand aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, mikrobiologischer Diagnostik von Cervixabstrich und Ejakulat, Spermogramm, Postkoitaltest (PCT) und Spermien-Cervikalmucus-Penetrationstest (SCMPT) in-vitro. Der PCT und der SCMPT prüfen die funktionelle Spermienqualität durch Beobachtung der Penetrationsfähigkeit der Spermien in den Cervikalmucus. Im SCMPT wurden Testansätze mit dem Cervikalmucus und den Spermien der beiden Partner, sowie gekreuzte Testansätze mit dem Cervikalmucus der Frau und Donorspermien sowie mit Spermien des Mannes und Donormucus angelegt. Die eintretenden Schwangerschaften wurden registriert und in die Auswertung einbezogen. Die Enzymbestimmungen erfolgten in photometrischen enzymatischen Tests. Zur Bestimmung der Leukozytenrate wurde eine immunocytochemische Methode verwandt, in der die Rundzellen differenziert wurden. Außerdem wurde ein Leukozyten-Screening mit einem kommerziellen Testkit (Cytur-Test®) durchgeführt und mit den Ergebnissen der immunocytochemischen Färbung verglichen. Die ASA der Klassen IgG und IgA wurden mit Hilfe der Mixed-Antiglobulin-Reaktion (MAR) nachgewiesen.

Die Gesamt-CK im Seminalplasma lag im Median bei 462 U/l, die Werte streuten zwischen 87 und 1840 U/l. Die Spermogrammparametern waren unabhängig der CK-Konzentration im Seminalplasma. Es bestand kein deutlicher Zusammenhang zwischen lokalen ASA und der CK. Es konnte keine Korrelation zwischen den Ergebnissen des PCT und des SCMPT, die die funktionelle Spermienqualität prüfen, und der CK im

Seminalplasma festgestellt werden. Dieses galt ebenso für die spätere Fertilität unter gleichzeitiger Berücksichtigung weiblicher Fertilitätsparameter.

Dagegen zeigten sich im Median höhere Enzymaktivitäten bei Nichtrauchern als bei Rauchern ( $p < 0,002$ ). Außerdem fand sich eine negative Korrelation zwischen einem erhöhten Leukozytenanteil an den Rundzellen im Ejakulat und der CK im Seminalplasma ( $r -0,27$ ;  $p < 0,05$ ). Dieser Zusammenhang läßt eine Beeinflussung der CK im Seminalplasma durch subklinische Entzündungen vermuten.

Die Bestimmung der CK im Seminalplasma ließ in unserer Studie weder einen Einfluß auf die Spermienmotilität noch die funktionelle Qualität der Spermien erkennen. Zudem stand die Höhe der CK im Seminalplasma in keiner relevanten Beziehung zur Graviditätsrate. Die Bestimmung der Gesamt-CK im Seminalplasma in dieser Form gibt in der Routinediagnostik keine nennenswerten Zusatzinformationen im Hinblick auf die Fertilität bzw. Fertilitätsstörungen und kann deshalb nicht empfohlen werden.

Die Werte der Gesamt-LDH im Seminalplasma lagen zwischen 665 und 6670 U/l bei einem Median von 2325 U/l. Die LDH-Konzentration korrelierte signifikant mit der CK-Konzentration im Seminalplasma ( $r = 0,5$  ;  $p = 0,0001$ ).

Ein signifikanter Zusammenhang bestand ebenfalls zwischen der LDH-Konzentration im Seminalplasma und der Spermienanzahl. So war die LDH-Konzentration im Median niedriger (2020 U/l; Range: 665-3915 U/l) bei einer erniedrigten Anzahl an Spermien ( $< 40 \times 10^6$ / ml) als bei einer Spermienkonzentration  $\geq 40 \times 10^6$ / ml (Median: 2585 U/l; Range: 762-6670 U/l). Die Motilität der Spermien stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit der LDH. Die Ergebnisse des PCT blieben von der LDH-Aktivität ebenfalls unbeeinflusst. Allerdings zeigte sich im SCMPT bei geringerer Spermienqualität (Score  $< 6$ ) im gekreuzten Testansatz (mit Donormukus) eine niedrigere LDH-Konzentration im Seminalplasma ( $p < 0,05$  im Wilcoxon-Test). Dieser Zusammenhang konnte im SCMPT-Testansatz des Paares nicht bestätigt werden. Das Vorkommen von lokalen ASA beeinflusste die LDH-Konzentration im Seminalplasma nicht. Ebenso war die Graviditätsrate unabhängig von der Höhe der LDH-Konzentration.

Wie die CK wurde auch dieses Enzym durch Nikotinkonsum beeinflusst und wurde bei Rauchern in niedrigeren Konzentrationen nachgewiesen als bei Nichtrauchern ( $p < 0,01$ ). Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen der Enzymaktivität und einem erhöhten Leukozytenanteil an den Rundzellen festgestellt werden. Prozentuale Leukozytenanteile an den Rundzellen  $\geq 10\%$  und  $\geq 15\%$  gingen mit im Median niedrigeren LDH-Werten einher (1565 U/l bzw. 1505 U/l ) als geringere Leukozytenanteile (2325 U/l bzw. 2315 U/l).

Insgesamt konnten durch die Bestimmung der Gesamt-LDH-Konzentration im Seminalplasma keine zusätzlichen Informationen über den Fertilitätsstatus des Mannes gewonnen werden, so daß diese Untersuchung im Routinealltag der Sterilitätsdiagnostik in dieser Form nicht gerechtfertigt ist.

Die zusätzlich zu den oben genannten Enzymbestimmungen eingesetzte Methode des Leukozytenscreenings im Ejakulat zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen des immunocytochemischen Leukozytennachweises ( $p < 0,001$ ). Ein Screeningverfahren für Leukozyten kann in der Routinediagnostik durchaus empfohlen werden, wobei bei positiven Ergebnissen eine differenzierte Untersuchung angeschlossen werden sollte.