

Wiebe Junkers, geb. Johannsen

Dr. med.

Prüfung eines möglichen Zusammenhangs wichtiger andrologischer Parameter mit einer Konzeption im Spontanzklus, nach Insemination und In-vitro-Fertilisation bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch

Geboren am 24.04.1978 in Heidelberg

Reifeprüfung am 19.06.1997 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04

Physikum am 16.09.1999 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Kiel

Staatsexamen am 05.05.2004 an der Universität Kiel

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Die ungewollte Kinderlosigkeit betrifft inzwischen etwa 15% aller Partnerschaften. Dadurch nehmen immer mehr Paare Maßnahmen der assistierten Reproduktion in Anspruch, welche stetig weiterentwickelt werden. Die Möglichkeiten, einen Erfolg dieser Behandlungen im Voraus abzuschätzen, sind aber immer noch relativ begrenzt.

Diese prospektive Beobachtungsstudie umfasst 240 Paare, die in die Kinderwunschsprechstunde der Universitätsfrauenklinik Heidelberg kamen und denen nach ausführlicher Anamnese und Untersuchung beider Partner dort ein geeignetes Therapiekonzept empfohlen wurde. Für diese Studie wurden parallel zusätzliche Untersuchungen durchgeführt (neben dem Routinespermogramm Detektion von lokalen Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA) und von Leukozyten im Ejakulat sowie der Spermien-Cervixmucus-Penetrationstest (SCMPT) nach Kremer), deren Ergebnisse aber keinen Einfluss auf die Therapieempfehlung in der Sprechstunde hatten. Der Therapieplan

basierte stattdessen auf klinischen Faktoren und dem Patientenwunsch. Die untersuchten Parameter wurden dann in den beiden Gruppen der Schwangeren und Nicht-Schwangeren (Partnerschaften, in denen es innerhalb von zwölf Monaten zu einer Schwangerschaft kam bzw. solche, die trotz Behandlung kinderlos blieben) in einer statistischen Auswertung mittels Wilcoxon-Test, χ^2 -Test und Fisher's-Exact-Test miteinander verglichen. Hierzu wurden drei Kollektive gebildet (zum ersten das Gesamtkollektiv (Spontanzyklus und leichte hormonelle Stimulation), zweitens Patienten, welche mit Intrauterin-Insemination (IUI), sowie drittens die, welche mit In-vitro-Fertilisation (IVF) behandelt wurden). Subanalysen (wofür kleinere Gruppen nach Tubendurchgängigkeit, Zervix-pH-Wert und Spermogramm-Qualität gebildet wurden) sollten mögliche Ergebnisse erhärten. Das Ejakulat wurde unmittelbar nach Verflüssigung auf Menge, pH-Wert, Spermienanzahl, -motilität, -morphologie und -vitalität mikroskopisch untersucht. Lokale ASA im Ejakulat wurden mit Hilfe der Mixed-Antiglobulin-Reaktion in solche der Klassen IgA und IgG differenziert. Die Leukozyten im Ejakulat wurden mittels eines monoklonalen Antikörpers gegen das humane Leukozytenantigen nachgewiesen, wodurch eine gute Differenzierung zu unreifen Spermiovorstufen möglich war. Die Spermien-Zervixmucus-Interaktion wurde mit Hilfe des SCMPT nach Kremer überprüft, wobei auch gekreuzte Ansätze mit Ejakulat bzw. Mucus fertilen Donoren/-innen einbezogen wurden.

Wenn eine Schwangerschaft im spontanen oder hormonell stimulierten Zyklus (ohne assistierte Reproduktion) auftrat, lag die Spermienanzahl stets über 7 Mio./ml Ejakulat und die Spermiengesamtzahl über 12,6 Mio. Der Anteil IgA-besetzter Spermatozoen war signifikant niedriger ($p < 0,03$) als in den Partnerschaften, in denen es zu keiner Schwangerschaft kam. Ebenso war die Leukozytenkonzentration unter den Paaren, bei denen es zu einer Schwangerschaft gekommen war, signifikant niedriger ($p < 0,03$). Auch der SCMPT fiel signifikant besser aus in Partnerschaften, in denen eine Schwangerschaft eintrat ($p < 0,04$). Eine Schwangerschaft nach Insemination ist in 24 der 104 (23,1%) Partnerschaften eingetreten, welche diese Behandlung erhalten hatten. Hier zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang mit den Ergebnissen der untersuchten Parameter. Die Spermienanzahl lag jedoch in der fertilen Gruppe stets bei mindestens 28 Mio./ml. Ejakulat, die propulsive Motilität unmittelbar nach Verflüssigung bei mindestens 5%, die Gesamtspermienzahl (TSC) bei mindestens 36 Mio. und die Gesamtanzahl propulsiv motiler Spermien (TMSC) bei mindestens 1,8 Mio. Spermien. Bei lokalen ASA auf über 17 % der Spermatozoen kam es zu keiner Schwangerschaft nach Insemination. Ebenso trat keine Schwangerschaft durch IUI bei Leukozytenkonzentrationen über 16 % an den Rundzellen im Ejakulat ein. Die SCMPT-

Ergebnisse sind dagegen in der fertilen und der nicht-fertilen Gruppe ähnlich. Eine Schwangerschaft nach IVF trat bei 46,7% (28/60) der Paare ein, die diese Therapie wählten. Hierbei war die Spermienanzahl in der Gruppe der Schwangeren signifikant höher ($p < 0,02$), die Propulsivmotilität lag stets bei $\geq 5\%$, der TSC bei ≥ 30 Mio. und der TMSC bei $\geq 6,9$ Mio. Spermien. Der Anteil lokaler ASA war in der fertilen und der nicht-fertilen Gruppe ähnlich. Bei einer Leukozytenkonzentration von $>16\%$ der Rundzellen im Ejakulat kam es zu keiner Schwangerschaft durch IVF. Die SCMPT-Ergebnisse im Ansatz Ejakulat/Donormucus waren in der fertilen Gruppe signifikant besser ($p < 0,05$).

Zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Spontankonzeption trotz mehrjährigen Kinderwunsches scheint die Untersuchung des Ejakulates auf lokale ASA sowie auf Leukozyten wie auch die Durchführung des gekreuzten SCMPTs geeignet. Die Insemination könnte auch bei schlechtem SCMPT-Ergebnis und eingeschränktem Spermioogramm eine geeignete Therapieoption zu sein, die IVF-Behandlung auch bei Paaren mit immunologisch bedingter Sterilität. Um eine bessere Beratung über infrage kommende Therapieoptionen zu erreichen, sollten nach Möglichkeit zusätzlich zum Spermioogramm die Untersuchung des Ejakulats auf lokale ASA und Leukozyten sowie ein SCMPT zur Überprüfung der funktionelle Spermienqualität durchgeführt werden.

Zur Sicherung dieser Ergebnisse müssen jedoch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen (insbesondere in der IVF-Gruppe) folgen.