

Oliver Nowak
Dr. med.

Seminalplasma – Immunmodulatorisches Potential bei Männern mit normalen und abnormen Spermioogramm-Befunden

Geboren am 10.11.1978 in Lahn-Gießen
(Staats-) Examen am 20.11.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Michael von Wolff

Es gibt zahlreiche Hinweise, dass neben der bekannten Regulation des menschlichen Endometriums durch die beiden Steroidhormone 17β -Östradiol und Progesteron, die über Proliferation und sekretorische Umwandlung zu einem befruchtungsfähigen Endometrium führen, auch immunmodulatorisch wirksame Faktoren wie Zytokine und Wachstumsfaktoren an physiologischen und pathophysiologischen Prozessen entscheidend beteiligt sind. Dabei ist bislang ungeklärt, ob humanes Seminalplasma, welches beim natürlichen Geschlechtsverkehr in den weiblichen Genitaltrakt eingebracht wird und selbst verschiedene Zytokine in unterschiedlicher Menge enthält, möglicherweise als „biologisches Stimulans“ und Initiator für regulatorische Vorgänge anzusehen ist, an deren Ende ein optimal auf die Implantation der Blastozyste etabliertes Endometrium steht. Weiterhin bleibt in diesem Zusammenhang zu hinterfragen, ob Seminalplasma bei Männern mit pathologischen Spermioogrammen durch ein suboptimales Priming des Endometriums als Ursache oder zumindest Teilaspekt für männliche Infertilität angesehen werden kann. Hierfür müssen zwei Fragestellungen geklärt werden. Erstens: Unterscheidet sich Seminalplasma gesunder Männer bezüglich seines Verteilungsmusters an Zytokinen und Wachstumsfaktoren von dem der infertilen Männer? Und Zweitens: Fällt die Antwort eines biologischen Systems auf einen Seminalplasmareiz im Vergleich beider Gruppen unterschiedlich aus?

In der vorliegenden Arbeit konnte qualitativ ein breites Spektrum von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (IL-6, IL-8, TNF-alpha, TGF- 1β , IL- 1β , VEGF und G-CSF) mittels Sandwich ELISA Verfahren im humanen Seminalplasma nachgewiesen werden. Jedoch scheint sich dabei kein einheitlicher Trend bezüglich der quantitativen Verteilung bei fertilen Männern - deren Fertilität anhand von repetitiv angefertigten Spermioogrammen mit Normozoospermie nachgewiesen sei – und infertilen Männern mit abnormen Spermioogramm-Befunden – wie der in unserem Fall vorgenommenen Gruppierung in Oligozoospermie, Asthenozoospermie und Oligo-Asthenozoospermie (OA-Syndrom) – erkennen zu lassen. Der Vergleich zwischen den Gruppen erbringt in den meisten Fällen keine signifikanten Konzentrationsunterschiede bezüglich des Zytokin- und Wachstumsfaktoren-Verteilungsmusters. Insgesamt scheinen damit diese Substanzen für die Routineuntersuchung in der andrologischen Sprechstunde und damit für die Diagnose „männliche Infertilität“ lediglich eine geringe Bedeutung zu haben und werden sich mit großer Wahrscheinlichkeit auch in Zukunft nicht etablieren.

Unter immunmodulatorischem Potential von Seminalplasma wird dessen Fähigkeit verstanden nach Kontakt mit einem biologischen System eine möglichst spezifische Reaktion auszulösen. Experimentell wurde dieses anhand eines für diese Arbeit entwickelten und etablierten Zellkulturmodells durch Bestimmung der Konzentrationen von IL-6, IL-8 und TNF-alpha als Antwort auf einen Seminalplasmareiz im Vergleich von fertilen und infertilen Männern bestimmt. Zur Qualitätssicherung wurde eine hinreichende Etablierung durchgeführt, die zeigt, dass ein gut funktionsfähiger Bioassay vorliegt. Die Erhöhung der

Assay Sensitivität mittels LPS scheint dabei bei einer Inkubationskonzentration von 100 ng LPS pro ml am effektivsten zu sein. Auch eine Stimulation mit 10%igem Seminalplasma zeigt in den Etablierungsversuchen die optimale Konzentration zur Durchführung der Versuche an. Insgesamt zeigen IL-6 und IL-8 im Bioassay ein stabiles und homogenes Verhalten, während TNF-alpha sich eher inhomogen und experimentell störanfällig darstellt. Die Analyse der drei untersuchten Faktoren IL-6, IL-8 und TNF-alpha, die in unseren Versuchen als Indikatorfaktoren fungieren, machen deutlich, dass Seminalplasma an sich einen durchaus potenten immunmodulatorischen Effekt auf ein biologisches System auszuüben scheint. Allerdings erzeugt der Vergleich zwischen Normozoospermie und Oligozoospermie, Asthenozoospermie sowie OA-Syndrom in keinem untersuchten Fall signifikant unterschiedliche Ergebnisse. Die hypothetische Vorstellung, dass Seminalplasma im Falle einer vorliegenden Infertilität möglicherweise einen Infertilitäts- oder Subfertilitätsfaktor darstellt, scheint sich hier nicht zu bestätigen. Allerdings kann aus dieser Erkenntnis auch ein klinischer Nutzen gezogen werden. Sollte sich durch klinische Studien bewahrheiten, dass Seminalplasma z.B. die Implantationsrate bei einer IVF-Behandlung erhöht, so kann Seminalplasma sowohl von fertilen als auch von Männern mit abnormen Spermioogramm-Befunden eingesetzt werden, ohne einen Nachteil befürchten zu müssen. Laut unseren Experimenten scheint nämlich Seminalplasma von Männern mit vorliegender Normozoospermie, Oligozoospermie, Asthenozoospermie oder OA-Syndrom sowohl hinsichtlich seines Zytokinmusters, als auch in seinem biologisch-immunmodulatorischem Potential als weitgehend qualitativ gleichwertig zu gelten.