

Barbara Mildenberger-Sandbrink
Dr. med.

Die Bedeutung von subklinischen Herpes simplex-Virus-Infektionen der Cervix im Hinblick auf den Cervixfaktor als Sterilitätsursache

Geboren am 06. 01. 1966 in Siegen
Reifeprüfung am 12. 06. 1985 in Wiesbaden
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis SS 1995
Physikum am 20. 03. 1991 in Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 21. 11. 1995 an der Universität Heidelberg

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

Genitale *Herpes simplex*-Virus (HSV)-Erkrankungen sind weltweit verbreitet. Durch die Fähigkeit des Virus, lebenslang im Körper zu persistieren ohne symptomatisch zu werden, liegt die Durchseuchungsrate weit über der Prävalenz an symptomatischen Patienten. Neben rezidivierenden, schmerzvollen Genitalläsionen, systemischen Komplikationen und erheblichen psychosozialen Einschränkungen spielen genitale HSV-Erkrankungen vor allem durch die Gefahr von ernstesten neonatalen Infektionen eine wichtige Rolle in der Geburtshilfe. Inwieweit (asymptomatische) HSV-Infektionen der Cervix über eine Einschränkung der Cervixfunktion an einer Sterilitätsproblematik beteiligt sind, ist bisher nicht bekannt. Daher sollte im Rahmen der vorliegenden Dissertation in einer größeren Studie der Einfluß einer *asymptomatischen HSV-Infektion im Cervixbereich* auf den *Cervixfaktor*, der die Funktion der Cervix charakterisiert, untersucht werden.

Das gesamte untersuchte Patientenkollektiv umfaßte *1264 Paare* mit einer Dauer des unerfüllten Kinderwunsches von 4 Jahren im Median (1-25 Jahre). Von diesen wurden 892 Patientinnen mittels *Zellkultur* und 372 Patientinnen mittels *EIA* (Enzymimmunoassay) auf HSV im Cervixabstrich untersucht. Alle Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung asymptomatisch hinsichtlich einer Genitalinfektion. Neben der Erhebung umfangreicher anamnestischer Daten sowie einer Abklärung der verschiedenen anderen Sterilitätsfaktoren bei der Frau (*hormoneller, Uterus- und Tubenfaktor*) erfolgte bei beiden Partnern eine *klinische Untersuchung*. Zur Beurteilung des *Cervixfaktors* wurde den Frauen unter hormonell standardisierten Bedingungen *Cervixmucus* (CM) abgenommen und nach klassischen Kriterien beurteilt. So wurden die Parameter *Spinnbarkeit, Farnkrautphänomen, Menge, Viskosität* und *Zellularität* untersucht, außerdem wurde die *Weite des Os externum* bestimmt. Hieraus errechneten wir den *Cervixindex nach Insler* und den *Cervixscore nach Moghissi*. Außerdem wurde die Penetrabilität des Cervicalmucus *in vitro* mit dem *Spermien-Cervicalmucus-Penetrationstest* (SCMPT) geprüft. Der SCMPT wurde neben der Untersuchung des frischen CM der Frau mit dem Sperma des Partners auch im *gekreuzten Ansatz* mit Donorsperma durchgeführt, um mögliche andrologische Faktoren als Ursache für ein eingeschränktes Ergebnis zu berücksichtigen. Die Spermien-CM-Interaktion *in vivo* wurde mittels Postcoitaltest (PCT), in den meisten Fällen einige Tage später im gleichen Zyklus, untersucht. Die potentielle Interferenz von HSV mit anderen Keimen wurde anhand eines ausführlichen, gleichzeitig mit der HSV-Diagnostik durchgeführten, *mikrobiellen Screenings* der Genitalsekrete von Frau und Mann untersucht. Um eine Vergleichbarkeit der genannten

Untersuchungen zu gewährleisten, wurden alle *in vitro* Untersuchungen (Qualität des CM, SCMPT, mikrobielles Screening) am gleichen Tag durchgeführt.

Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr wurde die Zahl der eingetretenen Schwangerschaften erfaßt und, soweit möglich, deren Verlauf und Ausgang dokumentiert.

Von den untersuchten 892 *Cervixabstrichen auf HSV mit Zellkultur* waren 46 (5,2%) positiv. Die Nachweisrate einer subklinischen HSV-Infektion lag bei den mit *EIA untersuchten Cervicalabstrichen* mit 17,5% (65 von 372) höher. Aufgrund der guten Übereinstimmung der von uns mit Zellkultur bzw. EIA untersuchten Kollektive in den demographischen und medizinischen Merkmalen sind in erster Linie methodische Ursachen für diesen Befund anzunehmen, wie unspezifische Reaktionen des Materials mit dem EIA.

Generell fand sich, übereinstimmend für beide Nachweismethoden, keine Beziehung zwischen subklinischer HSV-Infektion und schlechter *Cervixmucusqualität*. So zeigten fast *alle Einzelparameter* des CM und die *beiden Cervixscores nach Inslar und Moghissi* keinen Zusammenhang zu einer asymptomatischen cervikalen HSV-Infektion; nur im Hinblick auf die Viskosität ergab sich bei einer der untersuchten Einteilungen eine mögliche Assoziation. Ein Zusammenhang zwischen *cervicalem pH-Wert* und HSV wurde nicht festgestellt. Insbesondere ergab sich auch kein Zusammenhang zwischen einer subklinischen HSV-Infektion und der *Penetrabilität* des CM, die als Parameter für die Interaktion zwischen CM und Spermien von wichtiger funktioneller Bedeutung ist und in der Sterilitätsdiagnostik eine hohe Aussagekraft hat. Die Ergebnisse des mikrobiellen Screenings im Cervixbereich sowie die Untersuchungen der *Leukozyten* wiesen ebenfalls keine signifikante Assoziation mit HSV auf, ebensowenig wie der *vaginale pH-Wert* (als potentieller Marker für eine mikrobielle Dysbalance).

In dem mit EIA untersuchten Patientenkollektiv fand sich eine signifikante Beziehung positiver HSV-Befunde mit soziodemographischen Kriterien.

Die *Schwangerschaftsrate* und der Verlauf der Schwangerschaft, im Hinblick auf Aborte, zeigte, sowohl im Zellkultur- wie im EIA-Kollektiv, keine Abhängigkeit von einer cervikalen HSV-Ausscheidung.

Bei 181 Paaren wurden zusätzlich *serologische Untersuchungen* beider Partner auf HSV-Antikörper vorgenommen. 157 (86,7%) der untersuchten Patientinnen waren positiv auf HSV-IgG, HSV-IgM war in keiner Probe eindeutig positiv. Ein signifikanter Zusammenhang der serologischen Befunde (HSV-IgG) mit dem Cervixfaktor (CM-Qualität und -Penetrabilität) bestand nicht. Serologische Befunde korrelierten auch nicht mit den mikrobiologischen Ergebnissen, ebensowenig wie im Hinblick auf die Schwangerschaftsrate. Bei den Männern ergab sich keine Assoziation mit Spermogramm-Befunden. Jedoch fand sich bei beiden Partnern ein Zusammenhang mit einigen demographischen Faktoren.

Es wurde des weiteren untersucht, inwieweit *andere, potentiell an einer Sterilität beteiligte Parameter* auf die *Cervixfunktion* einwirken. So konnte gezeigt werden, daß in unserer Studie der endogene *hormonelle Faktor* der Frau keinen Einfluß auf den durch orale Östrogene standardisierten Cervixfaktor hat. Bei den *allgemeinen Parametern* ergab sich als Nebenbefund ein signifikanter negativer Einfluß des Rauchens auf den Cervixfaktor; eine signifikante Abhängigkeit zum Alkoholkonsum und den von uns untersuchten sozialen Faktoren bestand nicht.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse dieser großen Studie mit 1264 Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch somit klar, daß *eine subklinische HSV-Infektion der Cervix nicht signifikant mit einer Einschränkung des Cervixfaktors*, hormonell optimale Bedingungen vorausgesetzt, in Zusammenhang steht.