

Mirjam Silke Reuland, B.A./Stanford University, USA
Dr. med.

Das Humane Zytomegalievirus in Sperma und Zervikalmukus subfertiler Paare – Prävalenz, Partnerübereinstimmung, infertilitätsrelevante Wirkung und Helfervirusrolle

Geboren am 11.05.1973 in Villingen-Schwenningen
Staatsexamen am 25.11.2004 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

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

Zahlreiche Arten von Viren wurden im menschlichen Genitaltrakt nachgewiesen. Erstaunlicherweise wurde ihre dortige Relevanz jedoch wissenschaftlich wenig untersucht. Auch klinisch spielen Viren hier eine untergeordnete Rolle. Die Datenlage zum Humanen Zytomegalievirus (HCMV) ist besonders lückenhaft.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher vier Fragen über das HCMV im Genitaltrakt untersucht: Prävalenz (genital und im serologischen Screening), Partnerübereinstimmung, Infertilitätsrelevanz und Helfervirus-rolle für das Adeno-assoziierte Virus (AAV).

Die Prävalenz des HCMV in unserem großen Kollektiv 182 subfertiler Paare wurde mittels einer eigens optimierten „nested-PCR“ bestimmt sowie durch eine IgG-Antikörper-Serologie (IgG-AK) ergänzt. Sie war hoch. 7,7 % (12/156) der Frauen wiesen in der PCR ihres Zervikalabstrichs HCMV-positive Befunde auf, 6,5% (11/170) der Männer in der PCR ihres Spermas. Serologisch ließen sich bei 43,3 % (78/180) der Frauen und bei 32,8% (58/177) der Männer HCMV-IgG-AK nachweisen (IgM-AK 1,7% für die Frauen und 0,6% für die Männer).

Um zu ermitteln, ob die klinisch weniger aufwändige HCMV-Serologie geeignet ist als Screening für HCMV im Genitaltrakt, wurde die Vorhersagekraft der serologischen IgG-AK-Bestimmung für den lokalen HCMV-PCR-Nachweis bestimmt. Die Übereinstimmung war schlecht: Sensitivität 53,8 % (Frau) bzw. 50,0 % (Mann); Spezifität 55,9 % bzw. 67,7 %; prädiktiver Wert eines positiven HCMV-IgG-AK-Ergebnisses 10,0% bzw. 10,7%. Für den Mann könnte sich dies durch die Blut-Hodenschranke erklären, die eine systemisch-serologische Immunreaktion verhindert. Für die Frau könnten dieser Diskrepanz z.B. wichtigere extragenitale Infektionsorte zugrunde liegen.

Hohen Prävalenzen liegt meist eine deutliche Infektiosität der Erreger zugrunde. Die sexuelle Übertragbarkeit des HCMV wird oft postuliert, obgleich sie nicht experimentell bewiesen ist. Entgegen dieses Postulats fanden wir keinen einzigen Fall einer Partnerübereinstimmung des PCR-Status im Genitalbereich zwischen den sexuell miteinander aktiven Partnern, obwohl in 14,5 % (22/152) der Fälle zumindest ein Partner HCMV-positiv testete. Wir fanden also keinen Hinweis auf eine sexuelle Übertragbarkeit (95%-Konfidenzintervall: 0,0% bis 14,8%). Auch die ausführliche Analyse wichtiger Alternativerklärungen für die fehlende Übereinstimmung lässt den Schluss einer *nachgewiesenen* sexuellen Übertragung nicht zu. Aufgrund der klinisch-praktischen Implikationen dieses Ergebnisses, das der gängigen Lehrmeinung widerspricht, empfehlen sich weitere Investigationen.

Für die IgG-AK-Positivität war die Partnerübereinstimmung mit 21,0% (37/176) signifikant höher als erwartet, so dass bei funktionierender Blut-Hoden-Schranke eher an einen

extragenitalen, in der Vergangenheit liegenden, wichtigen Übertragungsweg gedacht werden muss.

Viren und insbesondere auch HCMV stehen im Verdacht, Mitverursacher des unerfüllten Kinderwunschs zu sein. Dieser Verdacht wird durch die vorliegende Studie jedoch nicht gestützt. Es fand sich kein Einfluss der HCMV-PCR- bzw. HCMV-IgG-AK-Ergebnisse auf wichtige Parameter funktioneller Spermienqualität, die sämtlich an jeweils einem Untersuchungstag bestimmt wurden. Zu diesen Parametern zählte insbesondere die experimentell ermittelte Spermien-Zervikalmukus-Interaktion (SCMPT), die Ermittlung lokaler Anti-Spermatozoen-Antikörper der Klasse IgG und IgA anhand der Mixed Antiglobulin Reaction (MAR), die Rundzellendifferenzierung und Auszählung der Leukozyten im Sperma, die ausführliche Auswertung der Spermiogrammbefunde sowie die Analyse eines breiten Spektrums potentieller mikrobiologischer Begleitinfektionen im Ausstrich bzw. serologisch. Auch auf die Parameter der weiblichen Fertilität fand sich kein Einfluss. Im prospektiven Teil unserer Untersuchung fand sich kein Zusammenhang zwischen HCMV-Positivität und ausbleibendem Schwangerschaftserfolg innerhalb eines Jahres.

Die HCMV-PCR-positiven und -negativen Patienten waren sich in den im Rahmen der Studie umfangreich erhobenen anamnestisch-klinischen Parametern insgesamt sehr ähnlich. Es ist von keinen schwerwiegenden Konfundierungen auszugehen bezüglich der bei jeweils Mann und Frau gleichzeitig erhobenen Parameter Demographie, Anamnese und Befund, Therapie und Mikrobiologie sowie bei der Frau Zervixfaktor, Uterusfaktor und ovarieller Faktor, bzw. beim Mann Spermioogramm, MAR und seminale Leukozyten.

HCMV gilt als Helfervirus des AAV. Beide Viren verstärken sich gegenseitig. Da AAV als infertilitätsrelevant gilt, wurde die These untersucht, dass HCMV indirekt über das AAV einen Einfluss auf den Schwangerschaftserfolg haben könnte. Dies ist die erste Studie dieser Größenordnung, die den AAV- und HCMV-Status mittels PCR am gleichen Patientenkollektiv analysiert. Eine Häufung von AAV-HCMV-Koinfektionen war jedoch nicht nachweisbar, ebensowenig ein Einfluss einer Koinfektion auf den Schwangerschaftserfolg oder eine Infertilitätsrelevanz des AAV.

Die ausführliche statistische Auswertung wurde unter Berücksichtigung der Multiplizitätsproblematik durchgeführt. Interne und externe Validität der Daten war ausreichend gegeben, insbesondere auch durch sensitive und spezifische Nachweismethoden (z.B. optimierte PCR und rigorose Standardisierung der Untersuchungsbedingungen).

Die Diskussion der vier Themenkomplexe dieser Arbeit soll beitragen zum Verständnis der klinischen Relevanz des Humanen Zytomegalievirus, zur Verbesserung der Diagnostik sowie zur Wissenserweiterung über Ursachen des unerfüllten Kinderwunschs.