

Karin Schmidt-Thieme
Dr. med.

Bedeutung der ^{31}P -in-vivo-Magnetresonanz-Spektroskopie des Hodens im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch

Geboren am 24.02.1968 in Karlsruhe
Reifeprüfung am 20.05.1987 in Karlsruhe
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1989 bis zum WS 1995/96
Physikum am 20.03.1991 an der Ruprecht-Karls-Universität
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 19.04.1996 an der Ruprecht-Karls-Universität

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

Die Vielfalt der möglichen Sterilitätsfaktoren bei Mann und Frau erfordert eine umfassende paarbezogene Sterilitätsabklärung unter Berücksichtigung gynäkologischer und andrologischer Parameter. Die diagnostischen Möglichkeiten auf andrologischem Gebiet sind jedoch noch sehr begrenzt. Mit der in-vivo ^{31}P -NMR-Spektroskopie (nuclear magnetic resonance) des Hodens bietet sich ein Verfahren zur nicht-invasiven Untersuchung und Beurteilung der Stoffwechselfvorgänge des Hodens. Diese Methode nutzt die Wechselwirkung zwischen dem magnetischen Moment (Kernspin) des ^{31}P -Atoms und einem äußeren Magnetfeld B_0 . Mit Hilfe eines Hochfrequenzsenders können einzelne Atomkerne angeregt werden, elektromagnetische Energie zu absorbieren. Diese Absorption kann als Resonanzsignal registriert werden und ergibt ein Kernresonanzspektrum, das alle ^{31}P -haltigen Stoffe darstellt. Erstmals wurden in dieser prospektiven Pilotstudie in-vivo ^{31}P -NMR-Spektroskopien des Hodens bei 62 Männern mit unerfülltem Kinderwunsch (Median: 4 Jahre) durchgeführt. Zur Überprüfung der klinischen Relevanz dieser neuen Methode im Rahmen der Sterilitätsdiagnostik fand zum ersten Mal eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kernresonanzspektroskopie des Hodens mit den Befunden der ausführlichen Sterilitätsdiagnostik statt.

Die Messungen erfolgten an einem Kernspintomographen der Firma Siemens (Magnetom SP, 1,5 Tesla) mit einer speziell angepaßten $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ Oberflächenspule. Die Gesamtbeurteilung der Spektren wurde in einem Subkollektiv durch eine differenzierte, computerisierte Bestimmung der relativen Menge von Phosphomonoester (PM), Phosphodiester (PD) und β -Adenosintriphosphat (β -ATP) sowie der PM- und PD-Ratios (Quotienten aus PM-Peak bzw. PD-Peak/ β -ATP-Peak) ergänzt. Eine Berücksichtigung von Einflußfaktoren auf die Spermienqualität konnte durch mikrobiologische Untersuchungen, immunzytochemische Rundzellendifferenzierung, Bestimmung von lokalen Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA) im Sperma und Hormonbestimmungen im Serum erreicht werden. Die funktionelle Spermienkapazität ließ sich durch Testung der Spermien-Cervikalmukus (CM)-Interaktion in-vivo mittels Postcoitaltest (PCT) und in-vitro durch den standardisierten Spermien-Cervikalmukus-Penetrationstest (SCMPT) – sowohl mit CM der Partnerin als auch mit CM einer fertilen Donorin als Penetrationsmedien – ermitteln. Auch die Befunde der Sterilitätsdiagnostik der Partnerin wurden in dieser Studie berücksichtigt. Schwangerschaften wurden 6 Monate nach der NMR-Spektroskopie des Hodens erhoben. Zur statistischen Auswertung wurden der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact-Test, der Wilcoxon Rangtest sowie der Spearman-Rank-Test zur Überprüfung ordinal skaliertter Merkmale verwendet.

Die Spermienanzahl bei den hier untersuchten andrologischen Patienten lag im Median bei 19 Mio./ml, die progressive Spermienmotilität betrug 30 %. Bei der Gesamtbeurteilung der Spektren zeigten 20 Patienten ein gutes, 14 ein grenzwertiges und 28 ein schlechtes Ergebnis. Die computergestützte Auswertung der NMR-Spektren wies, bezogen auf den prozentualen Anteil am Gesamtspektrum, jeweils im Median einen Wert von 23,7 % für den Phosphomonoester-Peak (PM-Peak), 16,6 % für den Phosphodiester-Peak (PD-Peak) und 13,2 % für den β -Adenosintriphosphat-Peak (β -ATP-Peak) auf. Die PM-Ratio (PM/ β -ATP) betrug im Median 1,9, die PD-Ratio (PD/ β -ATP) 1,2. Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtbeurteilung der NMR-Spektren und den Standardparametern des Spermioграмms z.B. Spermienmotilität und Spermiovitalität ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,03$). Bei der differenzierten, computerisierten Analyse der einzelnen NMR-Parameter konnten im Hinblick auf die Progressivmotilität der Spermien und die Fructosekonzentration im Sperma Hinweise dafür gefunden werden, daß ein hoher PD-Peak mit einer herabgesetzten Spermienqualität korreliert. Ein signifikanter Zusammenhang der NMR-Parameter mit der funktionellen Spermienqualität konnte auch bei der in-vitro Testung (SCMPT) zur Prüfung der Migrationsfähigkeit der Spermien festgestellt werden. Patienten mit einer guten Gesamtbeurteilung des Hodenspektrums wiesen besonders im gekreuzten Ansatz (Sperma des Patienten und Donor-CM) in 58 % der Testansätze einen guten SCMPT-Score (≥ 7) auf, während bei schlechter Spektrenbeurteilung nur 17 % der Patienten einen entsprechenden SCMPT-Score erzielten ($p < 0,02$). Bei der differenzierten Spektrenauswertung korrelierte im Paaransatz besonders der PM-Peak mit dem Ergebnis des SCMPT ($r = 0,48$; $p < 0,03$) sowie mit der Spermiedichte im CM ($r = 0,62$; $p < 0,003$). Dieser Trend konnte im gekreuzten Testansatz mit CM einer fertilen Donorin bestätigt werden. Der PM-Peak zeigte auch hier mit $r = 0,57$ und $p < 0,01$ einen signifikanten Zusammenhang mit dem SCMPT-Score und korrelierte mit der mittleren Anzahl der in den Donor-CM migrierten Spermien nach einem Intervall von 6 Stunden ($r = 0,50$; $p < 0,02$). Bei der Überprüfung der funktionellen Spermienqualität in-vivo (PCT) war unter Berücksichtigung der kleinen Stichprobe kein signifikanter Zusammenhang mit den Phosphormetaboliten der ^{31}P -NMR-Hodenspektroskopie zu erkennen. Die NMR-Variablen wurden nicht signifikant durch die mikrobielle Kolonisation der Ejakulate oder durch die Leukozytenrate der Rundzellen (Median 2 %) beeinflusst. Hierbei ist zu beachten, daß nur asymptomatische Patienten ohne Hinweis auf Infektionen in die Studie aufgenommen wurden. Keine Beziehung bestand mit den lokalen Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA) der IgG und/oder IgA-Klasse. Bei Analyse der NMR-Hodenspektren von Patienten mit nachfolgend eingetretener Schwangerschaft der Partnerin war in dieser prospektiven Studie zu beobachten, daß ein hoher PM-Peak bzw. eine hohe PM-Ratio mit einer guten Fertilisierungskapazität vergesellschaftet war. Der PM-Peak bzw. die PM-Ratio ermöglichen bei Patienten mit einer reduzierten funktionellen Spermienqualität eine weitere Differenzierung und damit eine Aussage über die Fertilitätsprognose. Aufgrund des relativ kleinen Stichprobenumfangs dieser Pilotstudie sind die Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren und bedürfen der Bestätigung durch eine Kontrollstudie in einem größeren Kollektiv.

Die in-vivo Kernresonanzspektroskopie des Hodens kann, trotz aufwendiger Meßtechnik und hohem zeitlichen Aufwand, bei Patienten mit andrologischem Sterilitätsfaktor zusätzliche Informationen über den Hodenstoffwechsel und Hinweise auf die Fertilitätsprognose liefern, die mit den herkömmlichen standardmäßigen Spermauntersuchungen nicht zu erhalten sind.