

Kristina Häcker  
Dr. med.

### **Klinische Bedeutung der mikrobiellen Besiedlung des unteren Genitaltraktes bei asymptomatischen Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch**

Geboren am 30.09.1963 in Heidelberg  
Reifeprüfung am 06.06.1983 in Sandhausen  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1983 bis WS 1991  
Physikum am 11.09.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Bruchsal  
Staatsexamen am 07.12.1990 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Frau Priv.-Doz. Dr. med. W. Eggert-Kruse

Mikroorganismen werden als Störfaktoren der Spermien-Zervixmukus-Interaktion (SCMI) und der Fertilität diskutiert. Insbesondere bestehen Kontroversen über die klinische Relevanz potentiell (pot.) pathogener Keime im Genitaltrakt asymptomatischer Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und über den Nutzen einer gezielten antibiotischen Therapie. Daher wurde in der vorliegenden Studie bei 1003 zufällig ausgewählten Paaren, die keinerlei Zeichen einer Genitalinfektion aufwiesen, gleichzeitig bei beiden Partnern ein breites mikrobielles Screening durchgeführt und die Befunde mit der Qualität des Zervixmukus (CM) und der Spermien sowie der SCMI in vivo und in vitro in Beziehung gesetzt. Die Untersuchungen erfolgten eingebettet in eine detaillierte Basisdiagnostik (Anamnese, klinische Untersuchungen sowie Abklärung des endokrinen, Tuben-, Zervix- und andrologischen Faktors). Das Alter der Patientinnen betrug im Median 30 Jahre, das der Patienten 33 Jahre. Im Median bestand 5 Jahre unerfüllter Kinderwunsch. Zum mikrobiellen Screening wurden in Zyklusmitte bei den Frauen Abstriche aus dem Zervikalkanal (CK) auf das Vorhandensein von Mykoplasmen, pot. pathogenen aeroben und anaeroben Keimen sowie Bakterien der Standortflora, endozervikales Material auf *Chlamydia trachomatis* sowie Herpes-simplex-Viren (HSV) und Vaginalabstriche auf Pilze untersucht. Im Ejakulat wurde gleichzeitig nach Mykoplasmen, aeroben und anaeroben Bakterien gefahndet. Zusätzlich wurde im Serum beider Partner nach Chlamydien-IgG-Antikörpern (Chlam. Ak.) gesucht. Aus dem Ejakulat wurde ein Spermogramm erstellt (Volumen, pH, Spermienanzahl, -motilität, -morphologie, -vitalität). Zur Abschätzung der CM-Qualität wurden Menge, Spinnbarkeit, Farnkrautverhalten, Viskosität und Zellularität bestimmt

und im Zervixindex (CI) zusammengefaßt. Aus diesen Ejakulaten/CM wurde außerdem ein in vitro Spermien-Zervixmucus-Penetrationstest (SCMPT) unter standardisierten Bedingungen durchgeführt, es wurden Eindringtiefe, Anzahl der Spermien und deren Motilitätsindex mehrfach in einem Beobachtungszeitraum von insgesamt 6 Stunden bestimmt. Zusätzlich wurde der SCMPT mit Donor-CM und Donorsperma in gekreuzten Ansätzen parallel durchgeführt. Die SCMI in vivo wurde durch einen Postkoitaltest (PCT) untersucht. Im Hinblick auf die spätere Fertilität wurde in einem Teilkollektiv von 261 asymptomatischen Paaren, die im Ejakulat und/oder der Zervix einen pot. pathogenen Keimbefund aufwiesen, randomisiert entweder eine gezielte Antibiotikabehandlung durchgeführt oder aber nicht therapiert. Außerdem wurden in dieser Arbeit im in vitro SCMI-Testansatz Keimsuspensionen von *Escherichia (E.) coli*, *Proteus mirabilis*, Enterokokken, *Staphylococcus (S.) epidermidis*,  $\beta$ -hämolyisierenden (häm.) Streptokokken der Gruppe (Gr.) B und *Staphylococcus (S.) aureus* in verschiedenen Konzentrationen zugegeben und die Ergebnisse mit denen der Kontrollen ohne Keimzusatz verglichen (n=152 Ansätze). Wenn das Paar als „mikrobielle Einheit“ betrachtet wurde, zeigte die Mehrzahl der Paare eine Besiedlung des unteren Genitaltraktes, nur 9% der Ejakulat- und 12% der CK-Abstriche waren in den verschiedenen Kulturen steril. Aerobier wurden bei 55% der Patientinnen und 88% der Patienten nachgewiesen.

Pot. pathogene aerobe Keime wiesen 31% der Frauen in der Zervix und 50% der Männer im Sperma auf. Pot. pathogene Anaerobier fanden sich bei 9% der Frauen und 18% der Männer. Enterokokken waren die sowohl bei den Frauen (17,2%) als auch bei den Männern (31,4%) am häufigsten isolierten pot. pathogenen Mikroorganismen, aus den CK-Abstrichen wurden weiterhin häufig isoliert:  $\beta$ -häm. Streptokokken (9,9%) Gr. B, *E. coli* (7,8%) und *Pseudomonas aeruginosa* (5,8%), aus den Ejakulaten *E. coli* (7,8%),  $\beta$ -häm. Streptokokken Gr. B (6,9%) und *Proteus sp.* (5,7%). *Mycoplasma (M.) hominis* und/oder *Ureaplasma (U.) urealyticum* wurden aus 11,8% der CK- und 17,6% der Ejakulatabstriche isoliert. Pilze, am häufigsten *Candida albicans* wurden in 10% der Vaginalabstriche gefunden. In der Endozervix wurde bei 5,1% der Patientinnen HSV nachgewiesen. *Chlamydia trachomatis* war mit einer Prävalenz von 1,6% in den McCoy-Zellkulturen selten. Die Parameter des Spermioграмms, wie Ejakulatvolumen (Median 3ml), Spermienanzahl (Median 44 Mio./ml), Progressivmotilität (Median 40%), Morphologie, Vitalität, Fruktosegehalt, Rundzellzahl und pH standen in keinem deutlichen Zusammenhang mit der mikrobiellen Besiedlung der Ejakulate. Zwischen dem Keimspektrum im unteren weiblichen Genitaltrakt und dem unter den hier vorliegenden, kontrollierten endokrinen Bedingungen bestimmten CI (Median 11, pH 7,0) bestand kein deutlicher Zusammenhang. Ein vaginaler pH >5 war häufig assoziiert mit dem Nachweis von *M. hominis* und *Gardnerella vaginalis* sowie pot. pathogenen anaeroben Keimen, z. B. *Bacteroides sp.*. Erhöhte Chlam. Ak.-Titer im Serum standen in einem signifikanten Zusammenhang mit einem pathologischen Tubenfaktor. Die PCT-Ergebnisse bei 921 untersuchten Paaren (18,6% sehr gut, 31,6% leicht eingeschränkt, 26,0% stark eingeschränkt, 23,8% negativ) waren unabhängig vom mikrobiellen Besiedlungsmuster des CK und des Ejakulats. Bei 1001 Paaren wurde der SCMPT durchgeführt (Ergebnis in 29,2% sehr gut, 19,7% gut, 25,9% eingeschränkt, 25,1% schlecht). Ein

klinisch relevanter Zusammenhang zwischen SCMP-Resultat und mikrobieller Besiedlung wurde nicht deutlich. Dies konnte sowohl bei Testung von Sperma des Patienten/CM der Partnerin als auch beim gekreuzten Ansatz mit Donorsperma (n=877) und Donor-CM (n=992) gezeigt werden. Im Kollektiv der 261 Paare, bei denen der Einfluß einer gezielten antibiotischen Therapie auf die spätere Fertilität unter in vivo Bedingungen analysiert wurde, stellte sich innerhalb von 6 Monaten bei 18% der Paare eine Schwangerschaft ein. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Schwangerschaftsrate in der behandelten Gruppe im Vergleich zum nicht behandelten Kollektiv festgestellt werden. Durch in vitro Untersuchungen wurde der geringe Einfluß von *E. coli*, *S. epidermidis*,  $\beta$ -häm. Streptokokken Gr. B, Enterokokken und *S. aureus* auf die SCMI bestätigt, wobei nach Bakterienzusatz keine relevant schlechteren Testergebnisse erzielt wurden als bei den Kontrollen ohne Keimzusatz. Eine Ausnahme bildete *Proteus mirabilis* bei Zusatz der Bakteriensuspension, nicht jedoch der filtrierten Lösung. Insgesamt zeigte sich, daß die klinische Relevanz von pot. pathogenen Keimen in der Zervix und/oder im Ejakulat von asymptomatischen Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch gering ist.