

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag -

**Klinische und anamnestische Befunde bei infertilen Männern mit und ohne
Spermienantikörper**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur
Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Inga Stauber
aus Münster
2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. V. Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. S. von Eckardstein

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Reproduktionsmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. E. Nieschlag
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. S. von Eckardstein

ZUSAMMENFASSUNG

Stauber, Inga

Klinische und anamnestische Befunde bei infertilen Männern mit und ohne Spermienantikörper

Das Auftreten von Spermienantikörpern im Seminalplasma scheint mit einer Beeinträchtigung der Fertilität assoziiert zu sein. Der genaue Mechanismus, der zu einer Autoimmunreaktion gegen Spermien führt, konnte bislang nicht geklärt werden.

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurde geprüft, ob die in der andrologischen Sprechstunde erhobene Anamnese von 504 Männern mit Fertilitätsstörungen relevante Hinweise auf den Nachweis von Spermienantikörpern im Seminalplasma gibt und eine Identifikation von Risikofaktoren ermöglicht. Es wurden 299 Patienten mit positivem Spermienantikörper-Titer in der Ejakulatanalyse (mittels Gemischtem-Antiglobulin-Reaktionstest = MAR-Test) 205 Kontrollen mit negativem MAR-Titer gegenübergestellt. Bei Patienten mit deutlich erhöhtem Spermienantikörper-Titer (MAR-Titer \geq 50%) konnte eine signifikante Häufung von Spermatozelen nachgewiesen werden, so dass möglicherweise Affektionen des Nebenhodens von Bedeutung für die Pathogenese von Spermienantikörpern sind. Zur genaueren Untersuchung dieses Aspektes bedarf es kontrollierter klinischer Studien sowie weiterführender experimenteller Ansätze.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.03.2007

1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
2	PATIENTEN UND METHODEN	5
	2.1 Identifikation des Patienten- und Kontrollkollektives	5
	2.2 Methoden	9
	2.2.1 Ejakulatanalyse	9
	2.2.1.1 Nachweis von Spermien-Autoantikörpern	9
	2.2.1.2 Makroskopische Untersuchung des Ejakulates	12
	2.2.1.3 Mikroskopische Untersuchungen des Ejakulates	13
	2.2.1.4 Nachweis von Chlamydien im Seminalplasma	16
	2.2.2 Anamneseerhebung	18
	2.2.3 Somatische Untersuchung	22
	2.2.4 Sonographische Untersuchung von Hoden und Nebenhoden	24
	2.2.5 Statistische Auswertung	27
3	ERGEBNISSE	30
	3.1 Patienten	30
	3.2 Ejakulatparameter und MAR	31
	3.2.1 Spermienkonzentration	31
	3.2.2 Spermienmotilität	32
	3.3 Anamnese	34
	3.3.1 Vorerkrankungen	34
	3.3.2 Konzentration von Leukozyten und Rundzellen im Ejakulat und Chlamydien serologie	44
	3.3.3 Hodenoperationen	45
	3.4 Ultraschallbefund des Hodens	48
	3.5 Ultraschallbefund des Nebenhodens und MAR	49
4	DISKUSSION	52
	4.1 Problematik retrospektiver Erhebungen	52
	4.2 Vorkommen und klinische Bedeutung von Spermienantikörpern	53

4.2.1	Lokalisation	53
4.2.2	Methodische Probleme	56
4.2.3	Immunologische Typen von Spermiantikörpern.....	57
4.3	Theorien zur Pathogenese von Spermiantikörpern.....	57
4.3.1	Allgemeine Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen	58
4.3.1	Einfluß allgemein entzündlicher Erkrankungen	60
4.3.3	Störung lokal protektiver Faktoren.....	61
4.3.3.1	Blut-Hoden-Schranke.....	61
4.3.3.1.1	Operative Eingriffe am Hoden	61
4.3.3.1.2	Störung der Durchblutung	62
4.3.3.2	Nebenhoden und ableitende Samenwegen.....	64
4.3.3.2.1	Obstruktionen	64
4.3.3.2.2	Infektionen.....	65
4.3.4	Leukozyten- und Rundzellkonzentrationen im Ejakulat	66
4.3.5	Chlamydien im Ejakulat.....	68
4.3.6	Spermatozele des Nebenhodens	70
4.4	Konsequenzen für das klinische Vorgehen.....	72
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	73
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	74
7	LEBENS LAUF	89
8	DANKSAGUNG	90
9	ANHANG.....	I
9.1	Abkürzungsverzeichnis	I
9.2	Tabellenverzeichnis.....	II
9.3	Abbildungsverzeichnis	III

1 Einleitung und Fragestellung

Die Forschung über Spermienantikörper begann 1899, als diese Landsteiner und 1900 Metalnikoff unabhängig voneinander nachweisen konnten. Während Landsteiner berichtete, dass Spermien nach Injektion in eine fremde Spezies antigenes Potential zeigten, fand Metalnikoff kurz darauf, dass eine antigene Wirkung sich ebenfalls nach Injektion in die gleiche Spezies erzielen ließ (Li, 1974).

Diese frühen Untersuchungen führten zu den Überlegungen, dass Spermienantikörper, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, eine mögliche Ursache für Infertilität sein könnten. Im Jahre 1954 beschrieben Rümke und Wilson unabhängig voneinander das spontane Auftreten von Autoantikörpern gegen Spermatozoen im Seminalplasma und im Serum infertiler Männer (Rümke, 1954; Wilson 1954). Seit diesen anfänglichen Studien sind zahlreiche zum Teil widersprüchliche Veröffentlichungen über die Ätiologie und die Bedeutung für die Fertilität erschienen. Diese Widersprüche beruhen z.T. darauf, dass sehr unterschiedliche Nachweismethoden für Spermienantikörper verwendet werden. Als sensitive Testmethode stehen u.a. der gemischte Antiglobulinreaktionstest (MAR) oder Immunobead-Test (IBT) zum Nachweis lokaler Spermienantikörper im Seminalplasma sowie der Tray-Agglutination-Test (TAT) zum Nachweis systemischer Spermienantikörper zur Verfügung (Mazumdar et al., 1998). Daneben kommen häufig ungeeignete Methoden wie der ELISA zum Einsatz.

Klinische Relevanz für die Fertilität konnte im wesentlichen für das Vorkommen von Autoantikörpern im Seminalplasma gezeigt werden (Kohl et al., 1992; Andreou et al., 1995; Abshagen et al., 1998).

In einem gesunden Organismus werden Spermien durch verschiedene anatomische und physikalische Mechanismen geschützt.

Eine Form des mechanischen Schutzes stellt die Blut-Hoden-Schranke dar, bestehend aus „tight junctions“ zwischen den Sertoli-Zellen im tubulären Kompartiment des Hodens. Sie übernimmt eine Barrierefunktion zwischen den Keimzellen und den immunkompetenten Zellen.

Eine ähnliche physikalische Blockade wie die der Bluthodenschranke bilden die Zellverbände („tight junctions“) des Nebenhodenganges, die zwar nicht die gleiche Undurchlässigkeit aufweisen wie die Blut-Hoden-Schranke, aber die Spermien dennoch weitestgehend von den zirkulierenden Zellen des Immunsystems abschirmen.

Der genaue Mechanismus, der zur Autoimmunreaktion gegen Spermien führt, konnte bislang nicht geklärt werden. Eine Hypothese zur Ätiologie besagt einen Zusammenbruch lokal-protektiver Faktoren (Ohl, 1995 et al.; Hinting et al., 1995). In diesem Zusammenhang wird dem Rete testis als dem Träger der Blut-Hoden-Schranke große Bedeutung beigemessen (Marshburn et al., 1994). Dessen Funktion kann in Folge einer Entzündung, eines Traumas oder eines operativen Eingriffes in seiner Funktion beeinträchtigt werden (Poulton et al., 1996).

Alternativ wird postuliert, dass ein Abnehmen immunsuppressiver Faktoren im Seminalplasma, z.B. durch Obstruktion des Nebenhodens, die Antikörperbildung begünstigt (Witkin et al., 1988; Marshburn et al., 1994). Es wird angenommen, dass CD 8 -Lymphozyten (Suppressor-Zellen) im Epithel der Epididymis und lösliche CD 8 -Aktivatoren (Prostaglandine) im Sperma, eine bedeutende Rolle für den Schutz der Spermatozoen vor einer Zerstörung durch das körpereigene Immunsystem spielen und ein Abfall dieser Zellen bzw. Moleküle eine Spermiantikörperbildung begünstigt (Witkin, 1988; Luckas et al., 1998).

Zusätzlich besteht die Theorie einer allgemeinen Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen. Diese Hypothese wird durch Studien belegt, die zeigen, dass Patienten mit seminalen Spermiantikörpern des Typs IgA und ebenfalls Patienten mit Serum-Spermiantikörpern eine signifikante Häufung von Thyreoglobulinantikörpern haben (Paschke et al., 1994). Baker et al. (1985) konnten eine signifikante Häufung von mikrosomalen Schilddrüsenantikörpern in einer Studie bei Patienten mit Serum - Spermiantikörpern beobachten.

Gut belegt ist, dass eine höhergradige Konzentration an Spermiantikörpern im Seminalplasma ein relevantes Fertilitätshindernis darstellt (Abshagen et al., 1998). In

der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sollte geprüft werden, inwieweit die Anamnese des Patienten geeignet ist, Patienten zu identifizieren, bei denen höhergradige Antikörper-Titer zu erwarten sind. Solche potentiellen Risikofaktoren wurden bisher in der Literatur nur wenig erörtert, stellen jedoch einen zusätzlichen Aspekt im Hinblick auf das Verständnis der Pathogenese dar.

In einer retrospektiven Datenerhebung sollte geprüft werden, ob die in der Sprechstunde erhobene Anamnese der Patienten relevante Hinweise auf den Nachweis von Spermiantikörpern im Seminalplasma gibt.

Neben der spezifischen Kinderwunschanamnese werden am Institut für Reproduktionsmedizin von allen Patienten Daten zu allgemein internistischen Erkrankungen sowie zum Auftreten von Allergien systematisch erfasst. Anhand dieser Daten konnte der Frage nachgegangen werden, ob und inwieweit das Vorliegen immunologisch bedingter Erkrankungen prädiktiv für den Nachweis von Spermiantikörpern ist. Angaben über Operationen innerhalb oder außerhalb des Genitaltraktes sowie Untersuchungsbefunde, wie z.B. sonographisch darstellbare Veränderungen des Hodens und Nebenhodens, wurden als Kovariablen erfasst.

Eine Identifikation von anamnestischen Risikofaktoren könnte nicht nur einen Schritt zum Verständnis der bisher wenig geklärten Pathogenese der immunologisch bedingten Infertilität beitragen, sondern auch eine schnellere Durchführung von speziellen Screeningtests ermöglichen. In einer Umfrage an Zentren, die Kinderwunsch-Behandlungen durchführen, wurde die Problematik eines fehlenden Untersuchungsstandards aufgezeigt (Krapez et al., 1998). In vielen Zentren wurde die Spermiantikörper-Untersuchung erst gar nicht durchgeführt, während andere Institute hingegen Testverfahren anboten, die untereinander in ihrer Methodik variierten (MAR, IBT, TAT) oder ungeeignet sind (ELISA). Als Konsequenz ergaben sich aufgrunddessen erhebliche Differenzen in der Interpretation der Ergebnisse und der resultierenden therapeutischen Interventionen.

Die Erkennung von Risikofaktoren aus der Patientenanamnese hätte verschiedene Vorteile. Betroffene Paare würden früher erkannt und es könnten schneller adäquate Therapieoptionen und erfolgversprechende Chancen auf Gravidität durch assistierte Reproduktion eröffnet werden (Clarke et al., 1997). Ein zusätzlicher Aspekt ist die Vermeidung eines kostenaufwendigen Screenings.

Durch die Erfassung spezieller Risikofaktoren könnten sich Perspektiven für zukünftige Präventionsansätze ergeben.

2 Patienten und Methoden

2.1. Identifikation des Patienten - und Kontrollkollektives

Mit Hilfe der Datenbank Winsperm, in der neben dem Untersuchungsdatum, Namen und Geburtsdatum der Patienten, Befunde der Spermioogramme, Hormonwerte und Befunde der sonographischen Untersuchung von Hoden und Nebenhoden registriert sind, wurden die Patienten mit positivem Spermienantikörper-Titer identifiziert.

Im Datenbanksystem Winsperm werden alle andrologisch relevanten Daten von Patienten prospektiv erfasst, so dass die Dokumentation für die Patientenakten überwiegend aus dieser Datenbank erfolgt. Diese einheitliche Datenerfassung ermöglicht eine „solide Analyse epidemiologischer und diagnostischer Daten und Therapieeffizienz“ (Paasch et al., 2000).

Zur Identifikation von Patienten mit Spermienantikörpern wurden aus der Datenbank alle Kinderwunschpatienten identifiziert und das Ergebnis der 1. Ejakulatanalyse herausgesucht. Aus dieser Gruppe wurden die Patienten identifiziert, die in der 1. Ejakulatanalyse entweder einen positiven IgG- oder IgA- oder IgG- und IgA- Nachweis ($\geq 10\%$ IgG bzw. IgA) zeigten. Die Gruppe umfasste 299 Männer, die im Zeitraum von November 1987 bis Oktober 2000 die Sprechstunde des Instituts für Reproduktionsmedizin der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster aufsuchten und das Kriterium der erhöhten Spermienantikörpertiter erfüllten.

Im nächsten Schritt wurden ebenfalls mit Hilfe der Datenbank Winsperm Kontrollen aus der Gruppe der Patienten mit Kinderwunsch identifiziert. Als Kontrollen wurden Patienten akzeptiert, die negative MAR-Titer d.h. $< 10\%$ IgG und /oder IgA (WHO, 1999) in der 1. Ejakulatanalyse aufwiesen und die zusätzlich in den Merkmalen „Alter“ (± 5 Jahre) und „Spermienkonzentration“ (< 20 Mio./ml ± 5 Mio./ml bzw. > 20 Mio./ml ± 10 Mio./ml) mit den Antikörper positiven Patienten übereinstimmten („matched pairs“). Das Matched-pairs-Design, d.h. die Zuordnung einer bzw. mehrerer Kontrollen zu einem Patienten mit weitgehender Übereinstimmung der Merkmale „Alter“ und

„Spermienkonzentration“, wird verwendet um eine Strukturgleichheit des Untersuchungskollektives zu erzielen.

205 Patienten wurden so als Kontrollen ausgesucht.

Für die weitere statistische Analyse wurde das Kollektiv der Antikörper positiven Patienten, in Abhängigkeit von der Höhe der MAR-IgG bzw. IgA-Antikörpertiter, in zwei Gruppen aufgeteilt.

Diese Einteilung in Gruppen entspricht der Klassifizierung der WHO, in der die Diagnose „immunologisch bedingte Infertilität“ bei AK-Titer zwischen 10 – 50 % als „verdächtig“ bzw. > 50 % als „wahrscheinlich“ bezeichnet wird (WHO, 1999).

In Gruppe I waren 257 Patienten, deren IgG- bzw. IgA-Titer < 50 % („positiv“) war (d.h. für die Fertilität irrelevant). Diese Gruppe schlüsselte sich auf in 116 Patienten mit MAR-IgG < 50 % und negativem MAR-IgA, 8 Patienten mit MAR-IgA < 50 % und negativem MAR-IgG und 133 Patienten mit MAR-IgG *und* -IgA < 50 %.

42 Patienten bildeten die Gruppe II mit der Titerstufe IgG *oder* IgA oder IgG *und* IgA \geq 50 % („stark positiv“) (d.h. mit einer Fertilitätseinschränkung assoziiert) (Abshagen et al. 1998). In Untergruppen unterteilt bedeutete das: 26 Patienten mit MAR-IgG \geq 50 % sowie 16 Patienten mit MAR-IgG *und* -IgA \geq 50 %.

Zur statistischen Auswertung ließen sich demnach zwei Patientengruppen sowie eine Kontrollgruppe heranziehen (s. Tab.1).

Tab.1: Aufteilung des Patientenkollektives in Abhängigkeit vom MAR-Titer in Kontrollgruppe: MAR-Test negativ, Gruppe I: MAR-Test positiv (<50%), Gruppe II: MAR-Test stark positiv ($\geq 50\%$)

Gruppe	MAR - Test	Anzahl
Kontrollen	Negativ	205
I	IgG und IgA < 50 % (positiv)	257
II	IgG oder IgA oder IgG und IgA $\geq 50\%$ (stark positiv)	42

Für die weitere Auswertung wurden Einzelheiten der Anamnese, Befunde der körperlichen und sonographischen Untersuchung aus den Patientenakten des Archives entnommen und zusammen mit den Parametern der ersten durchgeführten Ejakulatuntersuchung und in Form von Excel-Tabellen registriert.

Die Tab.2 zeigt die genauere Aufschlüsselung des Vergleichs von Kontrollen mit Patienten in Abhängigkeit von der Höhe des Spermienantikörper-Titers.

Kontrollen und Patienten unterschieden sich im T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant hinsichtlich der Ejakulatparameter. Die Spermienkonzentration bei Patienten betrug \bar{x} 42.6 (x_{min} 0.5- x_{max} 431.6) Mill./ml, die der Kontrollen \bar{x} 47 (x_{min} 2.8- x_{max} 425) Mill./ml. Gleiches gilt für die Motilität, die bei Patienten \bar{x} 48.7% (± 10.5) und bei Kontrollen \bar{x} 48.8% (± 10.5) betrug.

Tab.2: Demographische Daten und Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermienantikörper. Angegeben sind $\bar{x} \pm s$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) bei normalverteilten Parametern bzw. Median, Minimum und Maximum x ($x_{\min} - x_{\max}$) bei nicht normalverteilten Werten. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten im T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test werden durch das p und das Signifikanz-Niveau angegeben (n.s. nicht signifikant).

	Kontrollen n=205 MAR-Titer neg.	Patienten n=299 MAR-Titer pos.	p=0.05
Alter (Jahre)	34. 8 \pm 5.9	35.7 \pm 6.4	0.14 n.s.
Kinderwunschdauer (Jahre)	3.3 \pm 2.7	3.2 \pm 2.9	0.57 n.s.
Ejakulatparameter			
Spermienkonzentration (Mill./ml)	2.8-47-425	0.5-43-431.6	0.34 n.s.
Progressiv motile Spermien (% A+B)	48.8 \pm 10.5	48.7 \pm 10.5	0.94 n.s.
Hodenparameter			
Sonographisches Hodenvolumen (ml)	47.1 \pm 15.3	46 \pm 14.3	0.36 n.s.

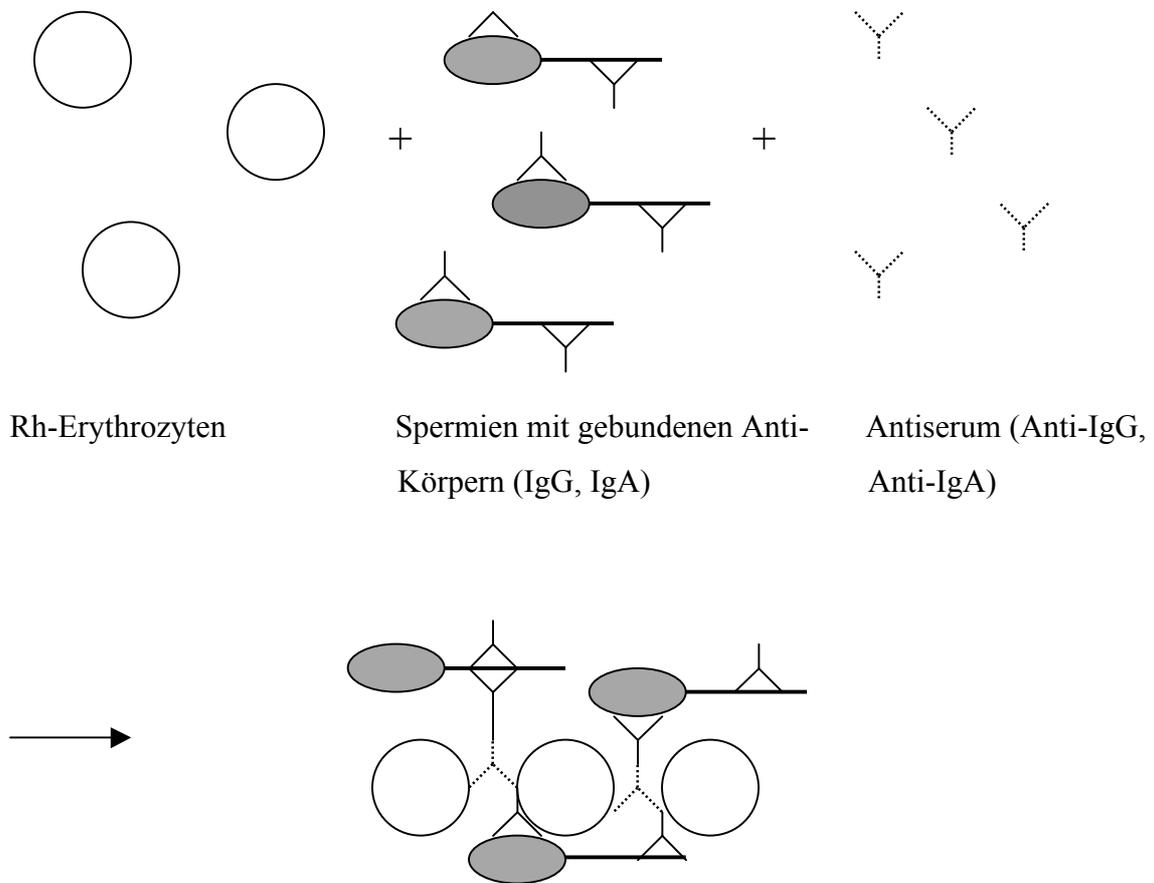
Alter, durchschnittliche Dauer des Kinderwunsches, Ejakulatparameter (Spermienkonzentration und -motilität) und Hodenvolumina unterschieden sich zwischen Kontrollen und Patienten mit positiven und stark positiven Antikörpertitern nicht signifikant im T-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test.

2.2 Methoden

2.2.1 Ejakulatanalyse

2.2.1.1 Nachweis von Spermien-Autoantikörpern

Der Nachweis von Spermien-Autoantikörpern erfolgte mit dem MAR-Test aus dem Ejakulat. Dem Test liegt folgendes Prinzip zugrunde: Gewaschene, mit Anti-D (Rh 0) inkubierte Rh-positive Erythrozyten werden mit Spermien und Antiserum gegen Human-IgG bzw. Human-IgA auf einen Objektträger gebracht. Bei Vorhandensein von Antikörpern auf der Spermienoberfläche kommt es zur Agglutination der Spermien mit den Erythrozyten. Ursache dieser Antikörperreaktion ist die Bindung der Antikörper gegen Human-IgG bzw. Human-IgA aus dem Antiserum mit den vorhandenen IgG bzw. IgA beladenden Spermien.



Bindung der Antikörper gegen Human-IgG bzw. Human-IgA aus dem Antiserum mit den vorhandenen IgG bzw. IgA beladenden Spermien (Agglutininierung)

Abb.1: Prinzip des MAR-Testes

Reagenzien:

1. P.B.S. Dulbecco's Puffer 1× (Gibco Batch No 12 F0363 100 ml)
2. Erythrozytenkonzentrat Gruppe "0" Rhesus positiv Typ R1R2 (CcDdEe) für Laborgebrauch
3. Anti-D (Rh 0), congl. Rhesocit 10 ml (Behringwerke AG, Marburg, ORRA 20/21)
4. Anti-Human-IgG-Antiserum (γ -Kette) 1 ml (Behringwerke AG, Marburg, BRD ORCM 04/05)
5. Anti-Human-IgA-Antiserum (α -Kette) 1 ml (Behringwerke AG, Marburg, BRD ORCI 04/05)

Präparation der Erythrozyten:

Vom gemischten Erythrozytenkonzentrat werden 2x2 ml mit je 5 ml PBS Puffer gemischt und 10 Minuten bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird mittels einer Pasteurpipette abgehoben und verworfen, der Waschvorgang wird zweimal wiederholt. 2 ml Rhesocit werden mit 8 ml P.B.S. Puffer verdünnt (Verdünnung Rhesocit 1:5). Im Folgenden werden die gewaschenen Erythrozyten mit PBS Puffer auf einen Hämatokrit von 50% eingestellt. 5 ml Erythrozytensuspension (Hämatokrit 50%) werden mit 10 ml Rhesocit (Verdünnung Rhesocit 1:5) 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Diese Erythrozyten-Anti-D-Lösung wird 10 Minuten bei 1200 U/min zentrifugiert, der Überstand wird abgehoben und verworfen. Die Lösung wird zweimal mit PBS Puffer gewaschen (s.o.).

Die gewaschene Erythrozyten-Anti-D-Lösung wird mit PBS Puffer auf einen Hämatokrit von 20% eingestellt.

Testansatz:

5 μ l gewaschene Erythrozyten-Anti-D-Lösung werden mit 5 μ l Patientenspermien und 5 μ l Antiserum (IgG oder IgA) auf einem Objektträger inkubiert.

Auswertung:

Nach 10 Minuten werden bei 400facher Vergrößerung 2×100 progressiv motile Spermien ausgezählt und die Relation der agglutinierten zu den frei beweglichen ermittelt. Keine Berücksichtigung finden Spermien ohne oder mit lokaler Motilität. Bei

Agglutination von 10% oder mehr der ausgezählten Spermien wird der Test als positiv bewertet. Gemäß den Kriterien der WHO (WHO, 1999) wird das Ergebnis des MAR - Testes in dieser Studie wie in Tab. 3 dargestellt klassifiziert:

Tab. 3 : Klassifizierung des MAR Titers in 3 Titerstufen (WHO, 1999)

MAR- Test	Klassifizierung	Klinische Bewertung nach WHO
< 10% gebundener Spermien	negativ	Keine immunologisch bedingte Infertilität
10 – 50% gebundener Spermien	positiv	Auf immunologische Infertilität verdächtig
> 50% gebundener Spermien	stark positiv	Immunologische Infertilität wahrscheinlich

2.2.1.2 Makroskopische Untersuchung des Ejakulates

Die makroskopische Untersuchung des Ejakulates erfolgte gemäß den Richtlinien des WHO- Laborhandbuches (WHO, 1999).

Gewinnung:

Der Patient gewinnt nach einer Karenzzeit von mindestens 48 h und maximal 7 Tagen durch Masturbation das gesamte Ejakulat in ein steriles graduiertes Glasgefäß.

Aussehen:

Die Probe wird gut gemischt und nach Verflüssigung oder innerhalb einer Stunde nach Ejakulation durch einfache Inspektion bei Zimmertemperatur beurteilt. Eine normale Probe ist grau-opaleszent und von homogener Konsistenz.

Volumen:

Das Volumen des Ejakulates wird mittels des graduierten Zylinders gemessen. Das normale Volumen beträgt 2 ml oder mehr.

Konsistenz:

Die Konsistenz wird durch das Einführen eines Glasstabes und durch Beobachtung der Fadenlänge beurteilt, die sich bei Herausziehen des Glasstabes bildete. Bei normaler Konsistenz ist die Fadenlänge nicht länger als 2 cm.

PH-Wert:

Ein Ejakultropfen wird gleichmäßig auf pH-Papier (Messbereich pH 6,43-10,0) gestrichen. Nach 30 Sekunden wird der pH-Wert durch Vergleich mit dem Kallibrationsstreifen ermittelt. Der pH-Wert einer normalen Probe liegt innerhalb einer Stunde nach Ejakulation bei 7,2-7,8.

2.2.1.3 Mikroskopische Untersuchung des Ejakulates

Während der mikroskopischen Untersuchung der Probe werden aus dem Nativpräparat Spermienkonzentration und -motilität quantitativ sowie das Vorhandensein von Agglutination der Spermien semiquantitativ ermittelt. Die weiteren zellulären Elemente werden nach Bakterien, Rundzellen und Leukozyten differenziert.

Berechnung der Spermienkonzentration:

Die Konzentration der Spermien in der Ejakulatprobe wird mittels Hämozytometer - (Zählkammer-) Methode bestimmt. Zunächst werden 50 µl verflüssigtes Ejakulat zu 950 µl Verdünnungsmedium (bestehend aus 50g NaHCO₃, 10 ml 35%iges Formalin und Aqua destillata ad 1000 ml) zugesetzt und gründlich durchmischt. So erhält man eine 1:20 verdünnte Probe. Zeigt die vorläufige Ejakulatuntersuchung eine überproportional hohe oder niedrige Spermienkonzentration wird die Verdünnung der Probe entsprechend angepasst, d.h. für Proben mit weniger als 20×10^6 Spermatozoen/ml wird eine Verdünnung von 1:10, für Proben mit mehr als 100×10^6 Spermatozoen/ml eine Verdünnung von 1:50 gewählt. Anschließend wird ein Tropfen (10-20 µl) der verdünnten und erneut durchmischten Probe in beide Kammern des Neubauer – Zählkammer übertragen und mit einem Deckglas abgedeckt. Die Zählkammer wird zum

Schutz vor Austrocknung des Präparates für 5 Minuten in einer feuchten Kammer stehengelassen, so dass sich Zellen absetzen können. Bei 400-facher Vergrößerung werden die Spermien im Phasenkontrastmikroskop gezählt, wobei nur morphologisch ausgereifte Keimzellen berücksichtigt werden.

Der Vorgang der Zählung verläuft folgendermaßen :

Das zentrale Feld einer Neubauer-Zählkammer besteht aus 25 großen, quadratischen Feldern, wovon jedes wiederum in 16 kleine Quadrate aufgeteilt ist. Bei Proben mit weniger als 10 Spermien pro Feld wird das ganze Raster (25 Felder) ausgezählt, bei Proben mit 10-40 Spermatozoen pro Quadrat werden 10 Felder ausgezählt und bei Proben mit mehr als 40 Spermien pro Feld werden 5 Felder ausgezählt. Samenzellen, die auf den Begrenzungslinien liegen, werden nur dann für das entsprechende Quadrat mitgezählt, wenn sie sich auf der oberen oder linken Begrenzungslinie befinden. Um die Spermienkonzentration in Ausgangs-Ejakulatprobe in Mill./ml zu errechnen, wird die Zahl der Spermien durch den der Verdünnung entsprechenden Konversionsfaktor geteilt. Eine normale Spermienkonzentration liegt bei 20 Mill./ml oder mehr.

Motilität:

Die Beurteilung der Spermienmotilität ist für die untersuchte Fragestellung deshalb besonders relevant, da bei Patienten mit Spermienantikörpern häufig eine Verminderung der Motilität gefunden wird.

Ein konstantes Ejakulatvolumen (nicht mehr als 10 μ l) wird mittels einer Mikropipette auf einen sauberen Objektträger aufgebracht und mit einem Deckglas (22×22 mm) abgedeckt. Dadurch wird sichergestellt, dass die Analyse stets in einer Präparation von gleicher Tiefe (d.h. ungefähr 20 μ m) ausgeführt wird. Bei dieser Tiefe ist die freie drehende Bewegung der normalen Spermatozoen gewährleistet. Nach einer Minute wird das Präparat bei Zimmertemperatur auf einem gewärmten Mikroskoptisch (37°C) bei einer Vergrößerung von 400-600× unter dem Phasenkontrastmikroskop untersucht. Anschließend wird das mikroskopische Blickfeld systematisch untersucht und die Motilität eines jeden Spermatozoons klassifiziert. Die Kategorien der Spermienmotilität werden mit „a“, „b“, „c“ oder „d“ bezeichnet :

„a“, wenn das Spermatozoon eine schnelle progressive Beweglichkeit aufweist (d.h. $\geq 25 \mu$ m/s bei 37°C oder $\geq 20 \mu$ m/s bei 20°C);

„b“, wenn es eine langsame oder träge progressive Beweglichkeit hat (d.h. ≥ 5 und $< 25 \mu\text{m/s}$ bei 37°C);

„c“, wenn es eine nichtprogressive Beweglichkeit zeigt (< 5);

„d“, wenn es immotil ist.

Die Anzahl der Spermatozoen in jeder Kategorie wird mittels eines Laborzählers festgehalten.

Es werden 2×100 aufeinander folgende Spermatozoen klassifiziert und der Mittelwert für jede Kategorie prozentual angegeben. Eine normale Motilität liegt vor, wenn $\geq 50\%$ der Spermien Vorwärtsbeweglichkeit zeigen (d.h. Kategorie „a“ und „b“) oder $\geq 25\%$ der Spermien schnelle lineare Beweglichkeit aufweisen (d.h. Kategorie „a“ innerhalb von 60 Minuten nach Probengewinnung).

Konzentration anderer zellulärer Elemente:

Bei Berechnung der Spermienkonzentration werden zusätzlich die Konzentrationen andersartiger Zellen (sog. Rundzellen) ermittelt. Hierbei kann es sich um Spermatogonien, Leukozyten, Lymphozyten oder Epithelzellen aus dem Urogenitaltrakt handeln. Zur Differentialdiagnostik von entzündlichen Erkrankungen der Samenwege erfolgt eine Differenzierung polymorphkerniger Leukozyten durch die Peroxidasereaktion. Leukozyten unterscheiden sich von anderen Rundzellen, wie Lymphozyten oder unreifen Keimzellen (Spermatiden, Spermatozyten und Spermatogonien) durch das Vorhandensein von Peroxidase. In einer normalen Probe sollte die Konzentration der peroxidasepositiven Zellen 10^6 /ml nicht überschreiten. Die der peroxidase-negativen Rundzellen sollte unter 10^7 /ml betragen.

Agglutination von Spermien:

Auch das Auftreten von Agglutinationen kann ein Hinweis auf das Vorliegen von Spermienantikörpern sein. Spezifische Agglutinationen beschreiben das Aneinanderheften von Spermien: Kopf an Kopf, Schwanz an Schwanz oder gemischt. Die Verklumpung immotiler Spermien miteinander oder das Haften von motilen Spermien an Schleimfäden, andersartiger Zellen oder an Debris, wird als unspezifische Agglutination bezeichnet. Es wird der prozentuale Anteil der Agglutination motiler Spermatozoen bestimmt.

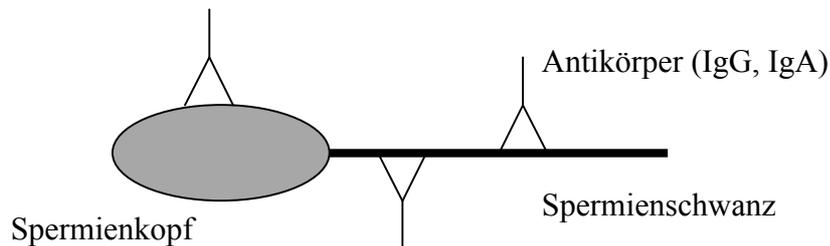


Abb.2: Verschiedene Lokalisationen von Spermienantikörpern

2.2.1.4 Nachweis von Chlamydien im Seminalplasma

Chlamydia trachomatis gehört zu den weltweit am häufigsten sexuell übertragenen Erregern von Infektionen des Urogenitaltraktes mit häufig asymptomatischem Infektionsverlauf. Beim Mann können die Erreger nach nicht ausgeheilter Urethritis in den Nebenhoden und die Prostata ascendieren. In diesem Zusammenhang wird eine resultierende Einschränkung der Fertilität diskutiert.

Mittels eines rekombinanten Enzymimmunoassays (rELISA) läßt sich ein indirekter, quantitativer Nachweis von spezifischen IgA-Antikörpern gegen ein Chlamydien-Lipopolysaccharid führen.

Der Chlamydien-Titer wird im Seminalplasma bestimmt.

Testprinzip:

In einer Antigen-Antikörper-Reaktion binden die Chlamydien-spezifischen Antikörper aus der Patientenprobe an eine mit Chlamydien-spezifischem, rekombinantem LPS-Fragment (Antigen) beschichtete Mikrotiterplatte. Im nächsten Schritt bindet das Peroxidase-gekoppelte Anti-Human-IgA an die IgA-Antikörper. Die gebildeten Komplexe werden mit TMB-Substrat inkubiert; durch anschließende Zugabe von Schwefelsäure wird die Reaktion beendet und die Lösung photometrisch ausgewertet.

Reagenzien:

1. Mikrotiterplatte: 12 Teststreifen à 8 Vertiefungen, beschichtet mit Chlamydien-spezifischem, rekombinanten LPS (Lipopolysaccharid)-Fragment
2. negative Kontrolle: 2 Fläschchen à 0,75 ml, humanes Serum, blau gefärbt, enthält Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat
3. positive Kontrolle: 2 Fläschchen à 0,75 ml, humanes Serum, blau gefärbt, enthält Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat
4. Waschpuffer: 1 Flasche à 100 ml, PBS / Tween (10 ×), pH 7,2 -7,4, enthält ProClin™ 300
5. Probenverdünnungspuffer: 1 Flasche à 110 ml, PBS / Tween / NBCS, pH 7,0 -7,2, blau gefärbt, enthält ProClin™ 300
6. Konjugat: 3 Fläschchen à 5 ml, Ziege-Anti-Human-IgA-Antikörper, HRP-konjugiert, gelb gefärbt, enthält Phenol, ProClin™ 300 und Gentamycinsulfat
7. TMB-Substrat: 1 Fläschchen à 10 ml
8. Stopplösung: 2 Fläschchen à 14 ml, 0,5 M Schwefelsäure (H₂SO₄)

Ansetzen der Reagenzien:

1 Teil Waschpuffer (10×) wird mit 9 Teilen Aqua ad iniectabilia angesetzt. Für acht Vertiefungen werden 10 ml Waschpuffer benötigt.

Testansatz:

Zur Ermittlung des Leerwertes wird in die erste Vertiefung der Mikrotiterplatte 50 µl Probenverdünnungspuffer pipettiert. Anschließend wird in Doppelbestimmung jeweils 50 µl negative Kontrolle, dann in Einfachbestimmung die positive Kontrolle (50 µl), sowie fortlaufend auch in Einfachbestimmung die verdünnten Patientenproben (50 µl) pipettiert.

Danach werden die Mikrotitervertiefungen 60 min (± 2 min) bei 37°C (± 1°C) inkubiert. Nach Inkubation werden die Mikrotitervertiefungen dreimal mit jeweils 200 µl Waschpuffer gewaschen und anschließend auf Filterpapier ausgeklopft. Im Folgenden wird Konjugat (gelb gefärbt) in alle Vertiefungen pipettiert und erneut 60min (± 2 min) bei 37°C (± 1°C) inkubiert. Im Anschluß werden die Mikrotitervertiefungen erneut

gewaschen, in jede Vertiefung wird 50 µl TMB-Substrat pipettiert und 30min (\pm 2 min) bei 37°C (\pm 1°C) im Dunkeln inkubiert. Positive Proben erscheinen blau gefärbt.

Durch Zugabe von 100 µl Stopplösung in jede Vertiefung wird die Reaktion gestoppt und es erfolgt ein Farbumschlag von blau nach gelb.

Auswertung:

Die photometrische Auswertung erfolgt bei 450 nm (Ref. 620-630). Der Chlamydiennachweis in der Patientenprobe gilt als positiv, wenn der IgA-Titer \geq 1: 5 ist.

2.2.2 Anamneseerhebung

Die Erhebung der Anamnese erfolgt mittels eines Frageschemas, das in der Patientenakte bei der Erstuntersuchung vorgegeben ist. Dieses Schema blieb während des Zeitraumes der Datenerhebung unverändert. Die Daten wurden im Zeitraum der Auswertung von verschiedenen Untersuchern erhoben. Im Zeitraum der Patientendatenerhebung (Nov. 1987-Okt. 2000) belief sich die Zahl der verschiedenen Untersucher auf 20.

Die Anamnese umfasst eine kurze Familienanamnese, in der Krankheiten bei den Eltern und Geschwistern sowie die Zahl der Geschwister erfasst werden.

In der Partneranamnese werden vorangegangene Erkrankungen, Schwangerschaften, Zyklusstörungen und vorangegangene Kinderwunschbehandlungen bei der Frau erhoben.

Die Paaranamnese umfasst Fragen nach Beziehungs- bzw. Ehedauer, Dauer des Kinderwunsches, Art und Dauer der Kontrazeption sowie der Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs.

In der Eigenanamnese des Patienten wird nach folgenden Erkrankungen, deren Erstauftreten und Behandlung explizit gefragt: Allgemein internistische Vorerkrankungen sowie spezifische Erkrankungen des Genitaltraktes, Operationen außerhalb des Genitaltraktes, Hodenanomalien und Allergien.

Die erhobenen Daten des Patienten beinhalten zusätzlich Angaben bezüglich der Lebensführung: Regelmäßige oder aktuelle Medikamenteneinnahme, Nikotin- oder Alkoholkonsum sowie Art des Berufs und eventuelle sportlicher Aktivitäten.

Familienanamnese

Vater: _____ Geburtsjahr: _____ Alter: _____ Größe: _____

Mutter: _____ Geburtsjahr: _____ Alter: _____ Größe: _____

Geschwister: 1. _____ Verwandte mit Behinderungen: _____

2. _____ genet. Erkrankungen: _____

3. _____ Blutsverwandschaft: _____

Anamnese der Partnerin (anwesend ja /nein)

Schwangerschaften/Kinder: _____

Zyklus: _____ / _____

Aborte: _____

BTK/Follikulometrie:

Allgemeine Krankheiten:

Hormone:

Passage:

Endometriose:

Soziales:

Familienanamnese der Partnerin

Verwandte mit Behinderungen: _____ genet. Erkrankungen: _____ Blutsverwandschaft: _____

Vater: _____ Geburtsjahr/Alter: _____ Schwestern: _____

Mutter: _____ Geburtsjahr/Alter: _____ Brüder: _____

Paaranamnese: zusammen seit: _____ verheiratet seit: _____ KW seit: _____

Kontrazeption:

GV:

Anamnese des Patienten:

Nikotin:

Alkohol:

Sport:

Allergien:

Medikamente:

Noxen:

Beruf/Soziales:

Abb.3: Anamneseschema des Institutes für Reproduktionsmedizin

Für die statistische Auswertung der Daten wurden die anamnestisch erhobenen Vorerkrankungen in 9 Hauptgruppen zusammengefasst (Abb. 9). Die Gruppierung der Erkrankungen erfolgte in Anlehnung an die Einteilung des internistischen Lehrbuchs „Harrisons' s Principels of Internal Medicine“, 2004

Die Gruppe der schweren entzündlichen Erkrankungen umfasst Meningitis, Hepatitis B, Hepatitis C, Endocarditis lenta, Pneumonie, Tuberkulose, EBV-Infektion, Malaria, Typhus, Myokarditis und Polio.

In die Gruppe der Stoffwechselkrankheiten wurden Diabetes mellitus, Nephrolithiasis und Lactose-Intoleranz zusammengefasst.

Den autoimmunologisch bedingten Erkrankungen wurden Glomerulonephritis, Neurodermitis, chronische Polyarthritits, Sarkoidose, Multiple Sklerose, M. Basedow und Primär sklerosierende Cholangitis zugeordnet.

Die Gruppe der entzündlichen Darmerkrankungen beinhaltet M. Crohn sowie Colitis ulcerosa.

In die Gruppe der onkologischen Erkrankungen fallen Malignome des hämatogenen Systems: M.Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, Leukämien sowie extragenitale nicht hämatologische Lymphome z.B. Colon-Carcinome.

Zu den ausschließlich die Genitalregion betreffenden onkologischen Erkrankungen gehörten Hodenseminom, Hodenteratome und Nebenhodentumore.

Die Gruppe der urogenitalen Infektionen schloss die Nephritis, Orchitis, Urethritis, Epididymitis, Vesikulitis, Zystitis, Pyelonephritis, Prostatitis und Gonorrhoe mit ein, soweit der Patient eine klinische Manifestation oder eine entsprechende Behandlung angeben konnte. Klinisch inapparente Infektionen entgehen der anamnestischen Erfassung. Möglicherweise werden auch klassische Geschlechtskrankheiten wie

Gonorrhoe oder Syphilis von Patienten aus Scham nicht berichtet und werden somit in der Anamnese nicht erfasst.

In der letzten Hauptgruppe werden die Patienten mit einem Malescensus testis in der Anamnese zusammengefasst.

Hodentraumen wurden aufgrund einer kleinen Fallzahl und ungenauer Angaben bezüglich der Art des Traumas in der Klassifizierung und statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

2.2.3 Somatische Untersuchung

Jeder Patient wird orientierend internistisch untersucht.

Die Untersuchung der Genitalorgane umfasst die Inspektion des äusseren Genitales, die Palpation von Hoden und ableitenden Samenwegen sowie die orchidometrische Bestimmung des Hodenvolumens. Der Ausschluß einer Varikozele erfolgt inspektorisch und palpatorisch vor und nach Valsalva-Manöver.

Im weiteren Verlauf erfolgt die routinemäßige Ultraschalluntersuchung der Skrotalorgane und die Ejakulatabgabe.

Somatischer Befund

Größe: _____ cm; Spannweite: _____ cm; Rumpflänge: _____ cm; Beinlänge: _____ cm Gewicht: _____ kg;
 Behaarung: _____ BMI: _____

feminin: Pubes: Tanner: I ___ II ___ III ___ IV ___ V
 spärlich viril:
 normal viril: Körperbau:
 kräftig viril: athlet.: _____
 pykn.: _____
 lept.: _____

Haut: _____
 Kopf: _____
 Zahnstatus: _____
 Hals: _____ Schilddrüse: _____ Halsumfang: _____ cm
 Thorax: _____
 Gynäkomastie Tanner: I ___ II ___ III ___ IV ___ V
 Lipomastie: _____
 Herz: _____ Puls: _____ /min.
 RR: _____ / _____ mmHg
 Lunge: _____
 Abdomen: _____
 Rücken/NL: _____
 Extremitäten: _____
 Lymphknoten (Leiste): _____
 Penis: _____
 Skrotum: _____
 Varikozele: I° _____ II° _____ III° _____
 Hodenvolumen (ml) palpatorisch: re. _____ li. _____
 Hodenvolumen (ml) Ultraschall: re. _____ li. _____
 Konsistenz: re. _____ li. _____
 Pendelhoden re. _____ li. _____
 Nebenhoden re. _____ li. _____
 Duct. def. re. _____ li. _____
 Prostata _____
 Ultraschall Anforderung: _____

Valsalva: _____
 Doppler: _____

BSG ___ / ___ mm/Std.

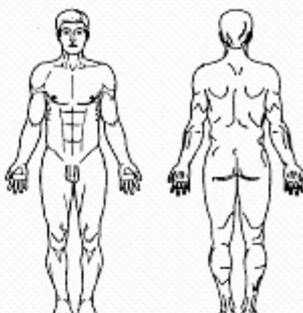
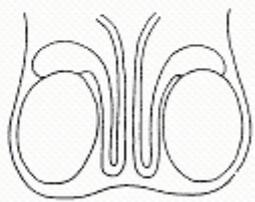



Abb.4: Schema der somatischen Untersuchung des Institutes für Reproduktionsmedizin

2.2.4 Sonographische Untersuchung von Hoden und Nebenhoden

Bei jedem Patienten beinhaltet die Erstuntersuchung eine Sonographie der Skrotalorgane. Die Skrotalsonographie wird mit einem 7,5 MHz-Sektorschallkopf (Siemens Sonoline versa pro, Siemens) durchgeführt. Sie ermöglicht die Objektivierung der palpatorisch erhobenen Hodenvolumenbestimmungen durch Messung des Hodenvolumens nach der Flächen-Längsdurchmesser-Berechnung (Behre et al., 1989). Desweiteren dient die Sonographie der Beurteilung der Textur von Hoden und Nebenhoden, d.h. der Beurteilung der Homogenität des Hodenparenchyms.

Die Befunde werden in einem standardisierten Untersuchungsbogen beschrieben: Seitengetrennt Größe (ml) und Binnenecho beider Hoden, Struktur und Größe des Nebenhodens, Durchmesser der venösen Gefäße des Plexus pampiniformis (mm) vor und nach Valsalvamanöver.

Institut für Reproduktionsmedizin der Westf. Wilhelms-Universität
 Direktor: Professor Dr. E. Nieschlag

Vorname:

Name:

Geb.Datum:

Anschrift:

Kostenträger:

Beruf/Arbeitgeber:

Diagnose:

Fragestellung:

Letzte Hoden-/Prostatasonographie:

Datum/Unterschrift:

Testis	Größe (re/li in ml)	Binnenechos
---------------	---------------------	-------------

Epididymis	Größe (re/li in mm)	Binnenechos
-------------------	---------------------	-------------

Gefäße

vor Valsalva (mm Durchmesser):

nach Valsalva (mm Durchmesser):

Doppleruntersuchung

Prostata	Größe	Binnenechos
-----------------	-------	-------------

Palpation:

Sonographie:

Beurteilung

Datum:

Unterschrift:

HB:SONOBLT4.TXT/04.01.1993

Abb.5: Untersuchungsbogen der Sonographie der Skrotalorgane des Institutes für Reproduktionsmedizin

Auffällige Befunde, die während der Skrotalsonographie erhoben wurden, sind:

- Hodentumore (in der Sonographie stellen sich diese als hypoechogene oder seltener hyperechogene Areale dar)
- Hämatome, Abszesse (stellen sich sonographisch unregelmässig begrenzt und als teils hypo- und hyperechogene Areale dar)
- Zysten (erscheinen in der Sonographie als glatt begrenzte, echofreie Areale)
- fibrotische Veränderungen (hyperechogene Areale), z.B. nach Mumpsorchitis oder Hodenbiopsien (s.Tab.4) oder im Rahmen einer testikulären Präkanzerose
- Hydrozelen, die als Begleithydrozelen nach Operationen, bei Hodentumoren oder chronischen und rezidivierenden Entzündungen der Testes oder des Nebenhodens auftreten (sonographisch erscheinen diese als areflexiver Randsaum um den Hoden).

Zu den sonographischen Veränderungen des Nebenhodens gehören:

- Spermatozelen, die infolge eines Traumas oder einer Entzündung entstehen können. Sonographisch handelt es sich um glatt begrenzte echofreie Areale, die zumeist im Nebenhodenkopf lokalisiert sind. Palpatorisch handelt es sich um prallelastische, kugelförmige Gebilde, sog. Samenretentionszysten, die mit eiweißreicher, spermienhaltiger Flüssigkeit gefüllt und vom Hodengewebe abgegrenzt sind (s. Tab.4)
- fibrotische Umwandlungen im Zusammenhang mit chronischen Epididymitiden (erscheinen sonographisch hyperechogen)
- die sehr seltenen Nebenhodentumore (erscheinen sonographisch als hyper-, hypoechogene oder gemischte Areale).

Tab.4: Systematik der ausgewerten sonographischen Befunde von Hoden und Nebenhoden

Organ	Befund	Klassifizierung
Hoden	Binnenstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • homogen, • inhomogen, • echoreiche Areale • abwesend, unilateral, • bilateral
	Hydrocelen	
Nebenhoden	Binnenstruktur	<ul style="list-style-type: none"> • homogen, • inhomogen, • echoreiche Areale • vorhanden/nicht vorhanden • vorhanden/nicht vorhanden
	Spermatozele	
	Nebenhodenvergrößerung	

2.2.5 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die in der Datenbank bestehenden Daten des untersuchten Patientenkollektives (Befunde der Ejakulatuntersuchung) sowie Befunde und Diagnosen aus den entsprechenden Patientenakten des Institutes für Reproduktionsmedizin herangezogen.

Die Datenverarbeitung erfolgte sowohl über den Zentralrechner der Westfälischen-Wilhelms-Universität als auch auf MBO Personal Computer.

Die erhobenen Daten wurden zunächst, mit Hilfe des Programmes Microsoft Excel '98, in Form von Tabellen gegliedert und anschließend zur statistischen Auswertung in das Tabellenformat des Programmes SPSS für Windows, Version 10.0.7, übertragen.

Mittels deskriptiver Statistik wurden die in den Daten enthaltenen Informationen in Tabellen und statistischen Maßzahlen zusammengefasst. Auf diese Weise wurden absolute und relative Häufigkeiten, Lagemaße wie arithmetischer Mittelwert, Median bzw. Minimum und Maximum sowie die Standardabweichung ($\pm s$) als Streuungsmaß ermittelt.

Um die Voraussetzung zur Verwendung von parametrischen Tests zu überprüfen, wurden die Daten zuvor auf ihre Normalverteilung geprüft (Kolmogoroff-Smirnof-Test). Die Normalverteilung ist eine stetige Verteilung mit dem Erwartungswert μ und der Varianz σ^2 als Parametern.

Zum statistischen Vergleich von Häufigkeitsverteilungen wurde der χ^2 -Test verwendet. Der χ^2 -Test für Kontingenztafeln dient zum Vergleich von Grundwahrscheinlichkeiten von Polynomialverteilungen. Hierbei wird anhand der Verbundwahrscheinlichkeiten geprüft, ob zwei Merkmale voneinander abhängig sind. Die tatsächlichen (gefundenen) Werte werden mit den erwarteten (für zufällige, unabhängige Verteilung errechneten) Werten verglichen und die Abweichung jeder Zahl zum χ^2 -Wert addiert. Wenn der χ^2 -Wert die Prüfgröße für zufällige Verteilung überschreitet, wird die Nullhypothese (zwei Merkmale sind unabhängig) verworfen und die Alternativhypothese (zwei Merkmale sind abhängig) mit der Irrtumswahrscheinlichkeit „p“ angenommen (Werner, 1984). Das Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) wird allgemein auf $p < 0.05$ festgesetzt.

Als ein parametrischer Test, d.h. zum Vergleich von Lagemassen kontinuierlich verteilter Variablen, wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Dieser Test prüft die Hypothesen über den Erwartungswert einer Normalverteilung und vergleicht die Mittelwerte in den jeweiligen Gruppen (Kontrollen vs. Patienten). Voraussetzung für die Anwendung dieses Testes ist, dass quantitative Merkmale vorliegen, beide Stichproben normalverteilt sind und die Varianzen der zu vergleichenden Normalverteilungen gleich groß sind.

Zum Vergleich von Lageparametern in mehr als 2 voneinander unabhängigen Stichproben (Kontrollen, Patientengruppe I, Patientengruppe II) wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Die Voraussetzungen sind identisch mit denen des T-Tests: gleiche Varianz und Normalverteilung. Mit der ANOVA läßt sich feststellen, ob signifikante Unterschiede des Mittelwertes und der Varianz zwischen den einzelnen Gruppen bestehen.

Nicht normalverteilte Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-Wilcoxon-Test verglichen. Dieser ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich unverbundener

Stichproben quantitativer Merkmale. Die Prüfgröße dieses Testes wird aus den Rangzahlen der Stichproben berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Die Kontroll- und Patientengruppen unterschieden sich im T-Test nicht signifikant in Alter und Dauer des Kinderwunsches (s. Tab.2 und Tab. 5).

Die 205 Personen der Kontrollgruppe hatten ein mittleres Alter von 34.8 ± 2.7 Jahre. 257 Untersuchte der Gruppe I hatten ein durchschnittliches Alter von 35.5 ± 6.5 Jahren und die 42 Patienten der Gruppe II waren im Mittel 36.7 ± 5.6 Jahre alt. Die durchschnittliche Dauer des Kinderwunsches der 504 Patienten belief sich auf 3.2 ± 2.8 Jahre. In der Gruppe der Kontrollen ergab sich eine mittlere Kinderwunschdauer von 3.3 ± 2.8 Jahren. Bei den 257 Untersuchten der Vergleichsgruppe I betrug der entsprechende Wert 3.2 ± 2.8 , während es bei den 42 Patienten der Vergleichsgruppe II 3.2 ± 3.2 Jahre waren.

Tab.5 : Demographische Daten und Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermienantikörper. Angegeben sind $\bar{x} \pm s$ bei normalverteilten Parametern. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten im T-Test werden durch das p ($p=0.05$) und das Signifikanzniveau angegeben.

	Kontrollen N=205 MAR-Titer negativ	Patienten N=299 MAR-Titer positiv	T-Test p=0.05
Alter (Jahre)	34.8 ± 5.9	35.7 ± 6.4	0.14 n.s.
Kinderwunschdauer (Jahre)	3.3 ± 2.7	3.2 ± 2.9	0.57 n.s.

3.2 Ejakulatparameter und MAR

3.2.1 Spermienkonzentration

Die Spermienkonzentration unterschied sich zwischen Patienten und Kontrollen im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant ($p > 0.05$) (Tab.5). 78.5% der Kontrollpatienten zeigten eine normale Spermienkonzentration von > 20 Mill./ml, 203/257 (78.9 %). Patienten der Vergleichsgruppe I und 29/42 (69 %) Patienten der Gruppe II wiesen ebenfalls eine normale Konzentration an Spermien auf (s. Abb. 6).

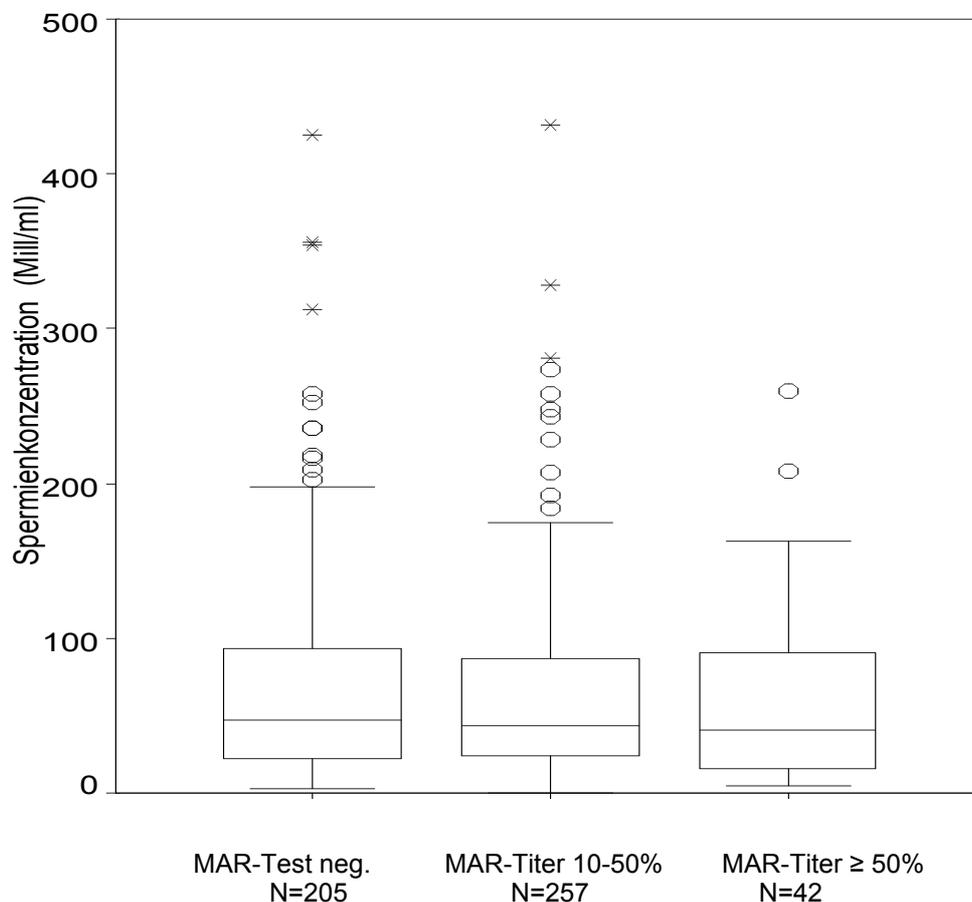


Abb.6 : Relative Verteilung der Spermienkonzentration (Mill./ml) in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N= 205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer $> 50\%$, N=42), Gesamtkollektiv N=504

Dargestellt sind — Median, Interquartilsabstand bzw. 25% und 75% Perzentile, | 5% bzw. 95% Perzentile, ○ Ausreißer, * Extremwerte

3.2.2 Spermienmotilität

Für die Motilität der Spermien, die über die Summe des relativen Anteils der Spermien der Motilitätskategorie „a“ und „b“ („a“= schnell progressiv, „b“= langsam oder träge progressiv; normalmotil, wenn $\geq 50\%$ Spermien Vorwärtsbeweglichkeit erkennbar „a“+ „b“) definiert wird, ergab sich im T-Test (Pat. Vs. Kontrollen) bzw. der ANOVA (Kontrollen vs. MAR $< 50\%$ vs. MAR $\geq 50\%$) kein signifikanter Unterschied der Spermienmotilitätswerte zwischen den Gruppen ($p > 0.05$). 100/205 (48.8%) Untersuchte der Kontrollgruppe hatten eine normale Motilität der Spermien, in der Gruppe I zeigten diese 129/257 (50.2%) Patienten. In der Gruppe II trafen die Kriterien der normalen Spermienmotilität auf 18/42 (42.8 %) Patienten zu (s.Abb. 7, 8).

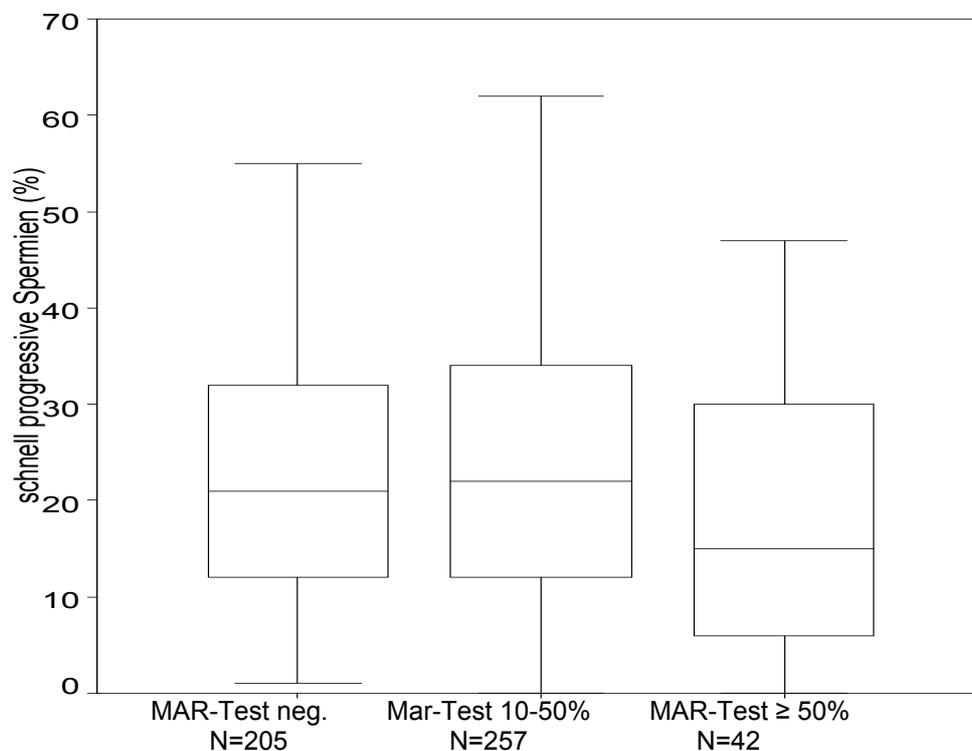


Abb.7: Relative Verteilung schnell progressiver Spermien in % (Motilitätskategorie a) in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer $\geq 50\%$, N=42), Gesamtkollektiv N=504

Dargestellt sind — Median, Interquartilsabstand bzw. 25% und 75% Perzentile, 5% bzw. 95% Perzentile

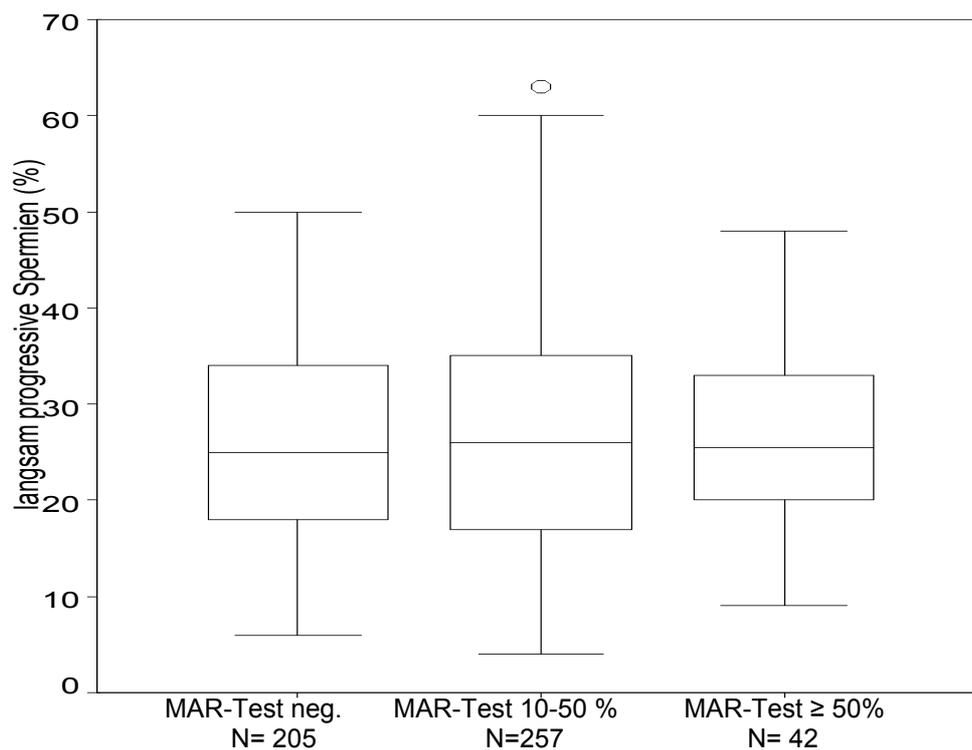


Abb.8: Relative Verteilung langsam progressiver Spermien in % (Motilitätskategorie b) in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), Gesamtkollektiv N=504

Dargestellt sind — Median, Interquartilsabstand bzw. 25% und 75% Perzentile, | 5% bzw. 95% Perzentile, ○ Ausreißer

3.3 Anamnese

3.3.1 Vorerkrankungen

Bei den 504 untersuchten Personen ergaben sich aus der Anamnese hinsichtlich der bisherigen Vorerkrankungen folgende Ergebnisse: 351/504 (69.6%) Untersuchte berichteten keinerlei Erkrankungen in der Vorgeschichte gehabt zu haben (s. Tab. 2, 5), d.h. 218/299 (72.9%) Patienten und 133/205 (64.9%) Kontrollen hatten diesbezüglich eine unauffällige Anamnese.

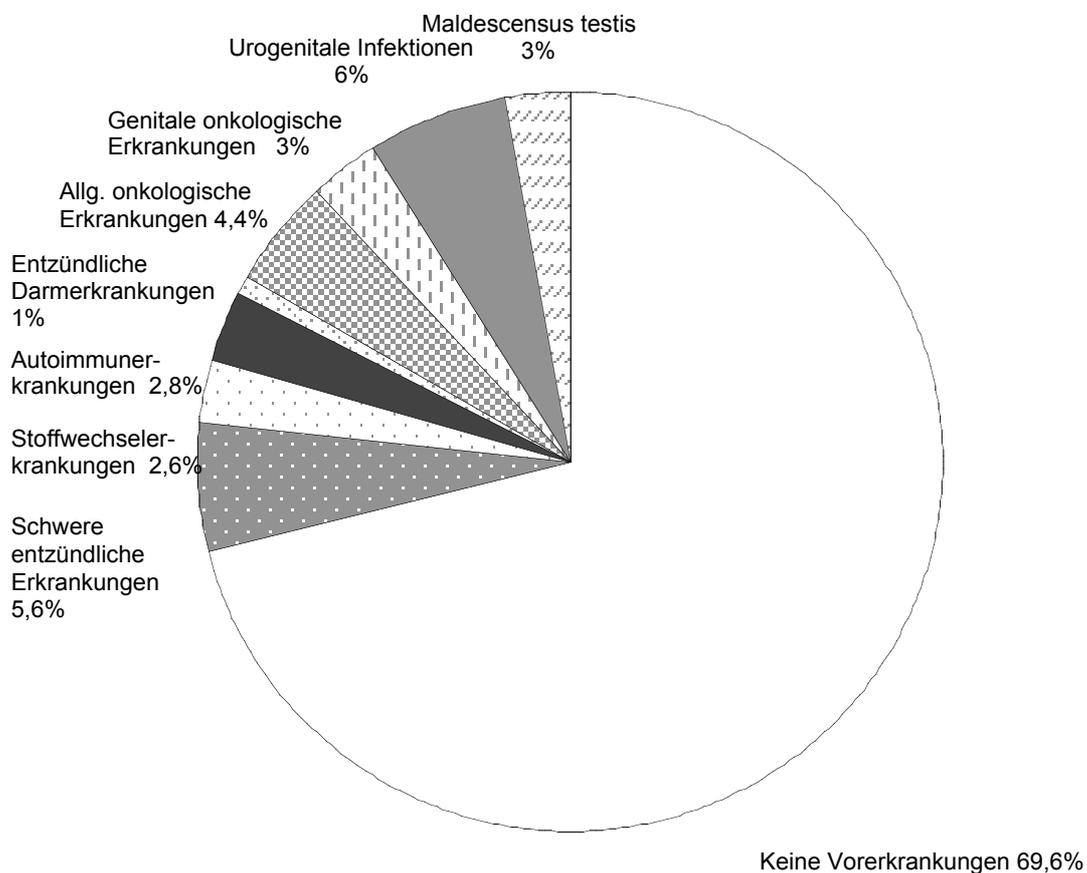


Abb.9: Prozentuale Verteilung der anamnestisch berichteten vorerkrankten bzw. gesunden Patienten des Gesamtkollektives N=504 mit Aufteilung der Vorerkrankungen in Untergruppen

Autoimmunologisch bedingte Erkrankungen wurden von 14/504 Untersuchten angegeben; darunter fielen 2/14 Fälle von Glomerulonephritis, 4/14 Neurodermitis, 1/14 primär chronische Polyarthritits, 4/14 Sarkoidose, 2/14 Multiple Sklerose, 1/14 M. Basedow und 1/14 Primär sklerosierende Cholangitis.

Von Autoimmunerkrankungen berichteten 7/205 (3.4%) Kontrollen gegenüber 8/299 (2.8%) Untersuchte der Patientengruppe. Es konnte im Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens der berichteten Erkrankung zwischen Kontroll- und Patientengruppe ermittelt werden.

Das Vorkommen von Autoimmunerkrankungen unterschied sich nicht zwischen den Patienten mit erhöhten Antikörpertitern (Gruppe I) und den Patienten mit extrem hohen Antikörpertitern (Gruppe II) (s. Abb.10).

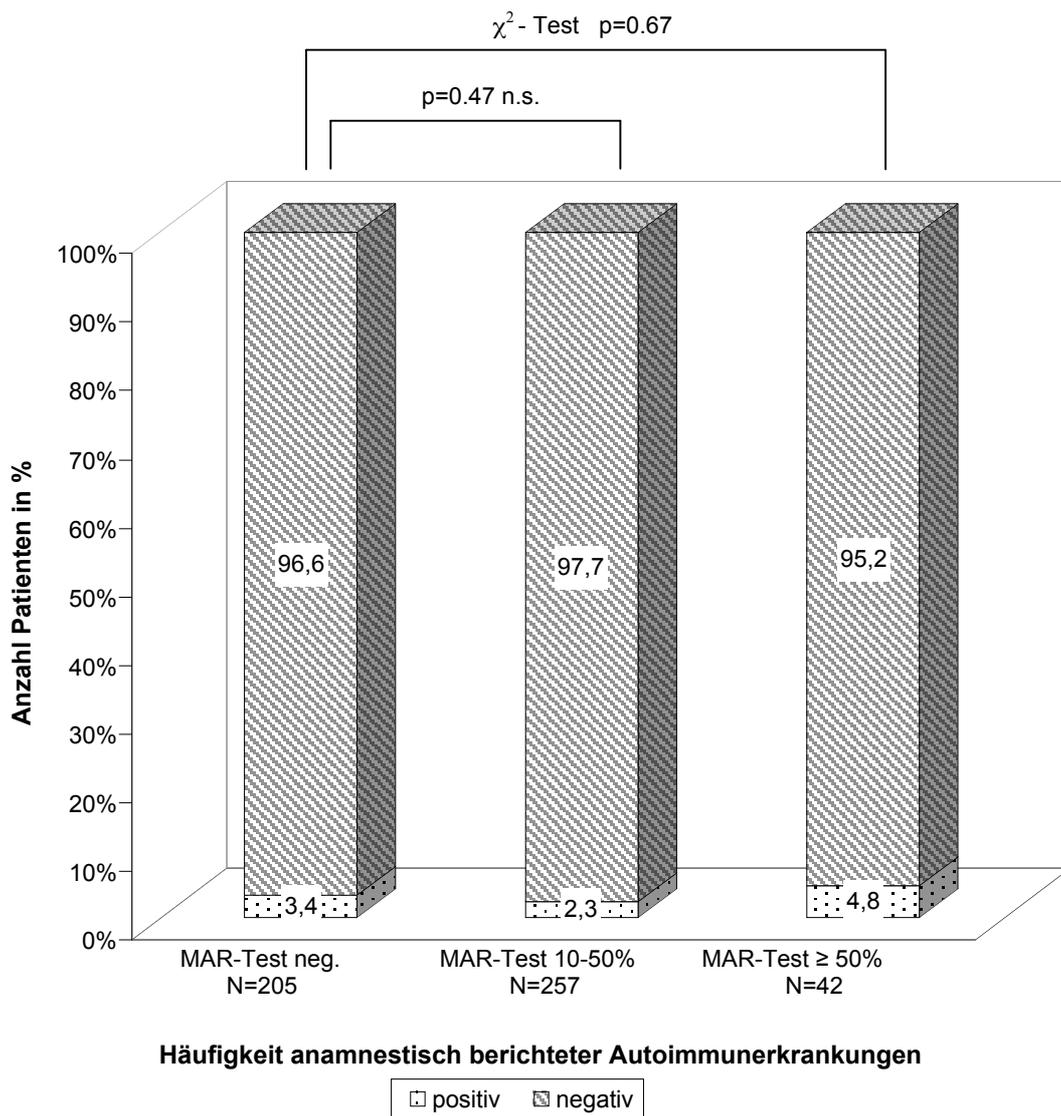


Abb. 10: Relative Verteilung der Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer ≥50%, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau $p = 0.05$, n.s. ($p > 0.05$)

Zwischen dem Auftreten von Allergien und der Verteilung des MAR-Titers der 504 Untersuchten wurde keine signifikante Abhängigkeit festgestellt ($p > 0.05$) (s. Abb.11). 130/504 (25.8%) der Untersuchten gaben an, von einer/mehreren Allergien betroffen zu sein. Auf die jeweiligen MAR-Titerstufen verteilten sich die Betroffenen folgendermaßen: in der Kontrollgruppe litten 54/205 (26.3%) unter Allergien, unter den Patienten der Vergleichsgruppe I befanden sich 66/257 (25.7%) mit einer positiven Allergiediagnose, sowie 10/42 (25.8%) Patienten der Vergleichsgruppe II.

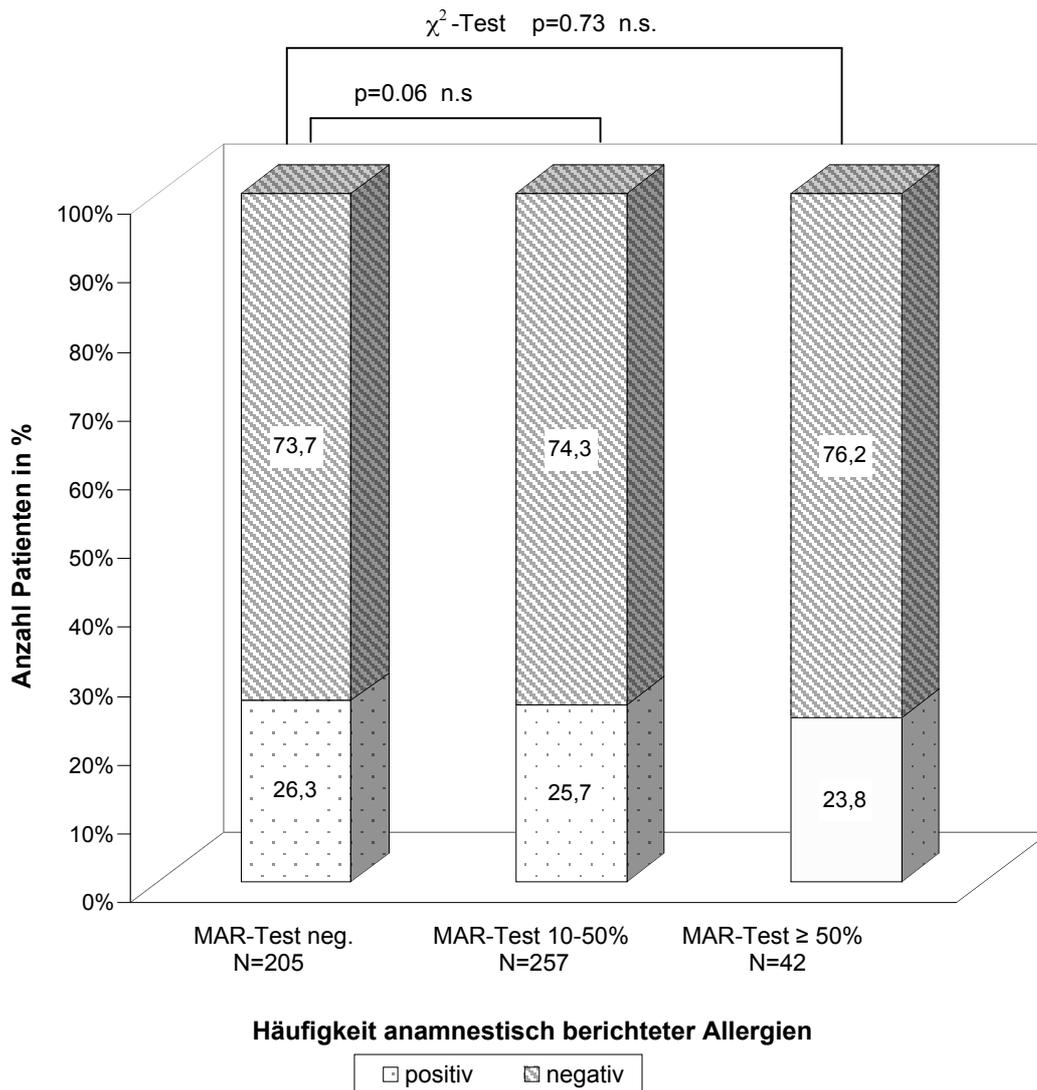


Abb.11 : Relative Verteilung anamnestisch berichteter Allergien in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau $p = 0.05$, n.s. ($p > 0.05$)

Eine geringe Anzahl Patienten 8/504 (1.6%) berichtete über leichte entzündliche Erkrankungen außerhalb des Genitaltraktes (Gastritis, Otitis media, Hepatitis A, Gürtelrose, Sinusitis). Diese Erkrankungen wurden in der Statistik nicht berücksichtigt, da davon auszugehen ist, dass der Anteil von Patienten nicht berichteter, leichter Infektionen hoch ist.

Bei 28/504 (5.6%) Untersuchten ließen sich anamnestisch schwere entzündliche Erkrankungen außerhalb des Genitaltraktes erheben; darunter fielen 9/28 Fälle von Meningitis, 1/28 Hepatitis B, 1/28 Hepatitis C, 1/28, Endocarditis lenta, 5/28 Pneumonie, 4/28 Tuberkulose, 3/28 EBV-Infektion, 1/28 Malaria, 1/28 Typhus, 1/28 Myokarditis und 1/28 Polio.

Eine schwere allgemein entzündliche Erkrankung wurde von 18/205 (8.8%) Untersuchten der Kontrollgruppe und von 13/299 (4.3%) Personen der Patientengruppe angegeben. Im Chi-Quadrat-Test unterschieden sich Patienten mit und ohne Antikörper nicht signifikant hinsichtlich der Häufigkeit der berichteten Erkrankung.

Das Vorkommen von schweren allgemein entzündlichen Erkrankungen unterschied sich nicht zwischen Patienten mit suspekten (Gruppe I) oder hohen (Gruppe II) Antikörpertitern (s. Abb. 12).

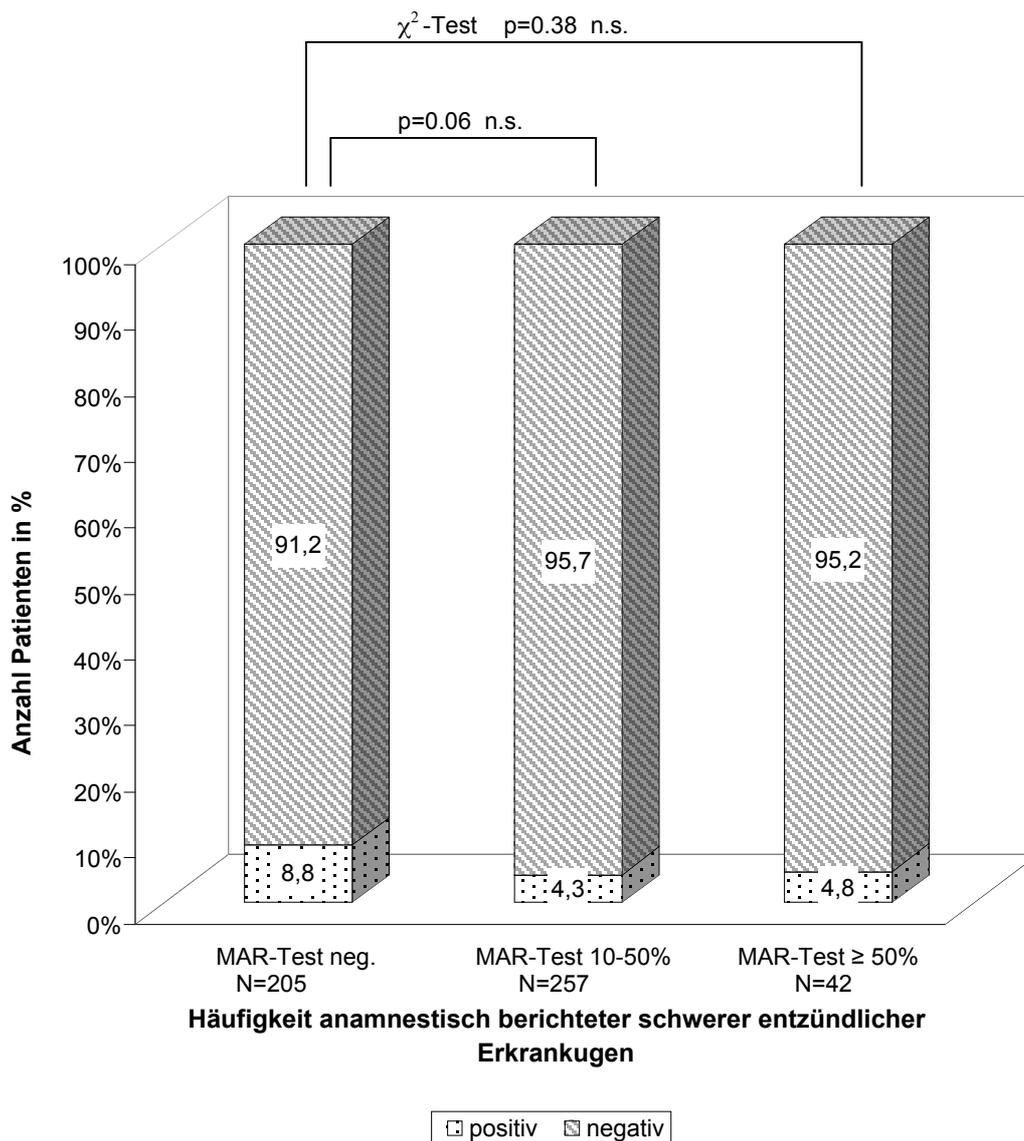


Abb.12: Relative Verteilung anamnestisch berichteter schwerer entzündlicher Erkrankungen außerhalb des Genitaltraktes in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer $\geq 50\%$, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau $p = 0.05$, n.s. ($p > 0.05$)

13/504 Untersuchte berichteten über Stoffwechselkrankheiten, aufgeteilt in 7/13 Fälle von Diabetes mellitus, 5/13 Nephrolithiasis und 1/13 Lactose-Intoleranz.

Eine Stoffwechselerkrankung wurde im Vorfeld bei 6/205 (2.9%) Untersuchten der Kontrollgruppe und bei 7/299 (2.3%) Untersuchten der Patientengruppe diagnostiziert.

Die Patienten mit und ohne Antikörper zeigten im Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit der berichteten Stoffwechselerkrankung.

Von 5/504 Untersuchten wurden entzündliche Darmerkrankungen berichtet, davon waren 3/5 Fälle von M.Crohn sowie 2/5 von Colitis ulcerosa.

Die Anzahl, der von einer entzündlichen Darmerkrankung Betroffenen betraf 1/205 (0.5 %) Untersuchten aus der Kontrollgruppe gegenüber 4/299 (1.3%) Personen der Patientengruppe. Die Untersuchten mit und ohne Antikörper zeigten keinen signifikanten Unterschied im Chi-Quadrat-Test hinsichtlich der Häufigkeit der berichteten Darmerkrankungen.

Bei 22/504 Untersuchten ließen sich anamnestisch allgemein onkologische Erkrankungen erheben.

Das Lymphsystem betreffend ergaben sich 8/22 Fälle von M. Hodgkin sowie 3/22 Fälle eines Non-Hodgkin-Lymphom.

Das hämatologische System war in 4/22 Fällen in Form von Leukämien beteiligt.

Hinsichtlich des gastrointestinalen Systems wurde 1/22 Fall eines Colon-Carcinoms ermittelt.

Allgemeine onkologische Erkrankungen konnten bei 13/205 (6.3%) Untersuchten der Kontrollgruppe und 8/299 (2.7%) Untersuchten der Patientengruppe in der Anamnese erhoben werden. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit der berichteten Erkrankungen zwischen der Kontroll- und der Patientengruppe ermittelt.

15/504 Untersuchte gaben ein Malignom des Genitaltraktes an, wozu 8/15 Fälle von Hodenseminom, 6/15 Hodenteratom und 1/15 Nebenhodentumor zählten.

Genitale onkogene Erkrankungen wurden bei 7/205 (3.4%) Untersuchten der Kontrollgruppe in der Vorgeschichte erfasst, so wie bei 8/299 (2.7%) Personen der

Patientengruppe. Im Chi-Quadrat-Test unterschieden sich die Patienten ohne Antikörper nicht signifikant von den Patienten mit Antikörpern hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens genitaler onkogener Erkrankungen.

14/504 Untersuchte gaben einen Malescensus testis an.

Ein Malescensus testis konnte in der Krankengeschichte bei 9/205 (4.4%) Kontrollen, sowie 5/257 (1.9%) Patienten der Vergleichsgruppe gefunden werden. Die Patienten mit und ohne Antikörper unterschieden sich im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant hinsichtlich der Häufigkeit eines berichteten Malescensus testis.

Symptomatische urogenitale Infektionen wurden von 30/504 Untersuchten berichtet.

Das harnbildende System war in 4/30 Fällen von einer Nephritis sowie in 3/30 Fällen von einer Pyelonephritis betroffen.

Im Bereich der ableitenden Harnwege traten 3/30 Fälle einer Zystitis sowie 4/30 Fälle von Urethritis auf.

Das genitale System war in 3/30 Fällen von einer Orchitis, in 3/30 Fällen von einer Epididymitis, in 2/30 Fällen von einer Vesikulitis und in 6/30 Fällen von einer Prostatitis betroffen.

In 2/30 Fällen wurde von einer Gonorrhoe berichtet.

Von den Untersuchten der Kontrollgruppe gaben 9/205 (4.4%) eine symptomatische Infektion des Urogenitaltraktes an. In der Patientengruppe waren es 21/299 (7%) der Untersuchten. Es konnte kein signifikanter Unterschied die Häufigkeit von Urogenitalinfektionen betreffend, zwischen der Kontrollgruppe und der Patientengruppe, festgestellt werden. Ebenso bestand kein Unterschied zwischen Patienten mit suspekten (Gruppe I) oder hohen (Gruppe II) Antikörpertitern (s. Abb. 13).

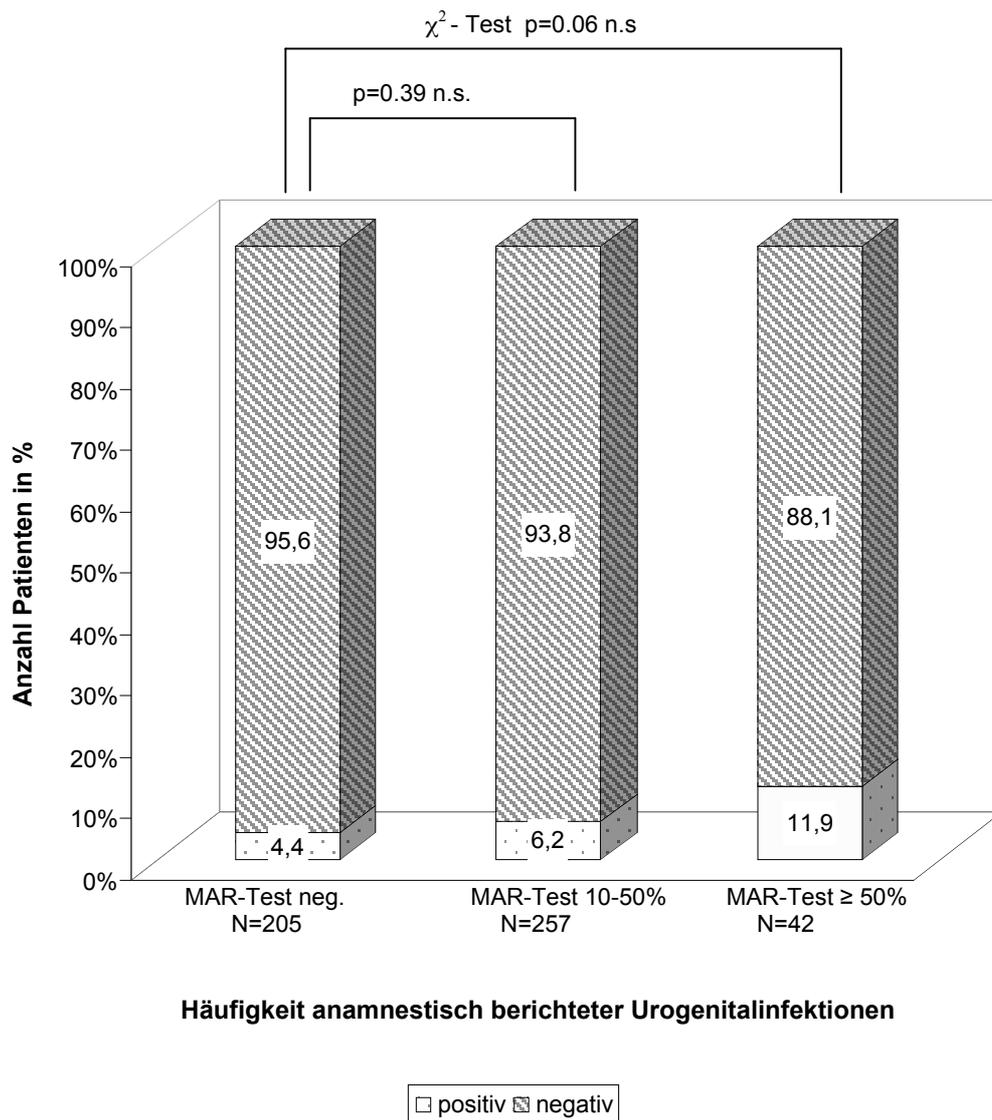


Abb.13: Relative Verteilung anamnestisch berichteter Urogenitalinfektionen in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau p = 0.05 , n.s. (p>0.05)

3.3.2 Konzentration von Leukozyten und Rundzellen im Ejakulat und Chlamydienserologie als möglicher Hinweis entzündlicher Erkrankungen der Samenwege

Im Mann-Whitney-U-Test ließ sich keine Unterschied der Leukozytenkonzentrationswerte zwischen den Gruppen feststellen ($p > 0.05$) (Tab. 6) 44/204 (21.6%). Untersuchte der Kontrollgruppe hatten eine (erhöhte) Leukozytenkonzentration ($>1\text{Mill./ml}$). Bei 59/257 (23%) Patienten der Vergleichsgruppe I zeigte sich eine erhöhte Leukozytenkonzentration, bei den Untersuchten der Vergleichsgruppe II waren es 11/42 (26%).

Es lag im Mann-Whitney-U-Test kein Unterschied der Rundzell-Konzentrationen zwischen den Gruppen vor ($p > 0.05$) (Tab.6).

12/204 (5.9%) Untersuchte der Kontrollgruppe hatten eine erhöhte Rundzellkonzentration ($> 10\text{Mill./ml}$), während dieses bei 20/257 (7.8%) Patienten der Gruppe I und 1/42 (2.4%) Patienten der Gruppe II zutraf.

Tab.6: Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermienantikörper. Angegeben sind Minimum, Median und Maximum bei nicht normalverteilten Werten. Die Unterschiede zwischen Kontrollen und Patienten im Mann-Whitney-U-Test werden durch das p und das Signifikanz-Niveau angegeben (n.s. nicht signifikant).

	Kontrollen N=205 MAR-Test negativ	Patienten N=299 MAR-Test positiv	Mann-Whitney-U-Test p=0.05
Leukozyten (Mill./ml) (Min.-Med.-Max.)	0-0-5	0-0-7	0.68 n.s.
Rundzellen (Mill./ml) (Min.-Med.-Max.)	0-3-39.5	0-2.5-33	0.51 n.s.

Da die Chlamydienserologie aus dem Seminalplasma nicht Bestandteil der Routinediagnostik ist und nur bei begründetem Verdacht einer entzündlichen Affektion der Samenwege durchgeführt wird, konnte sie nur bei 171/504 (33.9%) der Patienten ausgewertet werden.

Durch Untersuchung des Seminalplasmas auf IgA (als indirekter Nachweis für Chlamydien) konnten bei 64 (37.4%) Personen der 171 Untersuchten positive Werte erhoben werden. 107/171 (62.6%) Untersuchte zeigten einen negativen Nachweis.

Bei 333/504 (66.1%) Untersuchten wurde kein Chlamydien-IgA-ELISA durchgeführt.

In der Kontrollgruppe wurde der Chlamydientiter bei 66/205 (32.2%) Untersuchten bestimmt, in der Vergleichsgruppe I waren es 85/257 (33.1%) Patienten und in der Vergleichsgruppe II 20/42 (47.6%) Patienten bei denen eine Erhebung des Titers erfolgte.

Es ließ sich keine signifikante Abhängigkeit ($p > 0.05$) zwischen dem Titer im indirekten Chlamydiennachweis mittels IgA im Seminalplasma und der Höhe der MAR-Titerstufe feststellen.

Bei 29/66 (43.9%) auf Chlamydien untersuchten Personen der Kontrollgruppe konnte ein positiver Befund erhoben werden, gegenüber 26/85 (30.6%) Patienten der Vergleichsgruppe I.

In der Vergleichsgruppe II wurden bei 9/20 (45%) Patienten spezifische Chlamydien-IgA im Seminalplasma gefunden.

3.3.3 Hodenoperationen

Von 504 Untersuchten berichteten 49 (9.7%) während ihres Lebens einer Operation im Bereich des Genitaltraktes unterzogen worden zu sein. Eingriffe am Hoden wurden bei 40 (7.9%) Patienten durchgeführt, Eingriffe am Nebenhoden wurden von 9 (1.8%) Patienten angegeben. Es ließ sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer Operation des Hodens bzw. Nebenhodens und der Höhe des MAR – Titers finden ($p > 0.05$) (s. Tab. 7, Abb. 14).

Tab.7: Häufigkeit von Operationen an Hoden bzw. Nebenhoden aufgeteilt nach Operationsart bei 504 Patienten der andrologischen Sprechstunde

		Kontrollen N=205	Gruppe I N=257	Gruppe II N=42
Eingriffe am Hoden	Orchidopexie	N=7 (3.4%)	N=11 (4.3%)	0
	Orchidektomie	N=10 (4.9%)	N=13 (5.1%)	0
	Revision einer Hodentorsion	0	N=1 (0.4%)	0
Eingriffe am Nebenhoden	Hydrocelenrevision	N=1 (0.5%)	N=4 (1.6%)	N=1 (2.4%)
	Nebenhodenentfernung	0	0	N=1 (2.4%)
	Spermatocelenoperation	0	N=2 (0.8%)	0

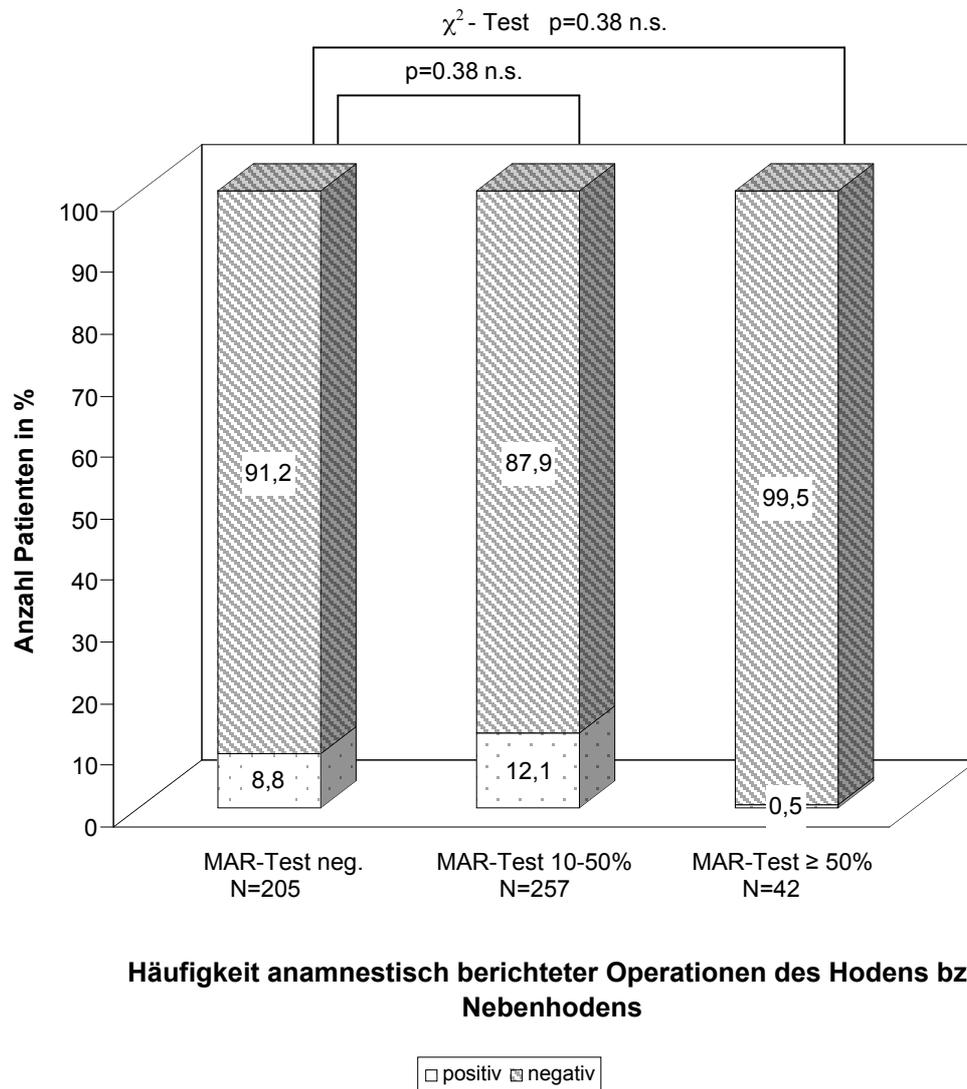


Abb. 14 : Relative Verteilung anamnestisch berichteter Operationen des Hodens in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau p = 0.05 , n.s. (p>0.05)

3.4. Ultraschallbefund des Hodens

Bei der Hodensonographie wurde die Binnenstruktur beurteilt sowie das mögliche Auftreten von Hydrozelen. Zur Kategorisierung der Befunde wurden, hinsichtlich der Binnenstruktur, die klinisch gebräuchlichen Begriffe: homogen, inhomogen und echoreich (bzw. echoreiche Areale) verwandt bzw. zur Beschreibung des Skrotalinhaltes der Begriff der Hydrozele.

425/504 (84.3%) Patienten des gesamten Untersuchungskollektives zeigten im Ultraschall homogene testikuläre Binnenmuster, während sich bei 11/504 (2.2%) Patienten Anzeichen für Inhomogenität ergaben und 68/504 (13.5%) Patienten eine echoreiche Hodenstruktur aufwiesen.

Zwischen der Hodenbinnenstruktur und der MAR-Titerstufe zeigte im χ^2 -Test keine Abhängigkeit ($p > 0.05$).

Von den Untersuchten der Kontrollgruppe hatten 167/205 (81.5%) einen homogenen Sonographiebefund; bei den Patienten der Vergleichsgruppe I waren es 219/257 (85.2 %) und 39/42 (92.9 %) Patienten in der Vergleichsgruppe II. Eine Inhomogenität des Hodens wurde bei 6/205 (2.9%) Untersuchten der Kontrollgruppe ermittelt sowie bei 5/257 (1.9%) Patienten der Gruppe I. Echoreiche Areale der Binnenstruktur traten bei 32/205 (15.6%) Untersuchten der Kontrollgruppe auf. In der Vergleichsgruppe I zeigte sich dieser Befund bei 33/257 (12.8%) Patienten, in der Vergleichsgruppe II bei 3/42 (7.1%) Patienten.

Bei der Diagnose Hydrozele wurde zwischen einseitigem oder beidseitigem Vorkommen differenziert. 366/504 (72.6%) Personen des Untersuchungskollektives hatten keine Anzeichen einer Hydrozele, während bei 68/504 (13.5%) eine unilaterale Hydrozele und bei 70/504 (13.9%) eine bilaterale Hydrozele diagnostiziert wurde. Es bestand jedoch keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten einer Hydrozele und MAR-IgG bzw.-IgA im χ^2 -Test (> 0.05).

Von den Patienten der Kontrollgruppe wurden bei 141/205 (68.8%) keine Hinweise auf eine Hydrozele gefunden; in der Gruppe I waren es 193/257 (75.1%) und bei den Patienten aus Gruppe II 32/42 (76.2%). Die Diagnose einer einseitigen Hydrozele

wurde in der Kontrollgruppe bei 29/205 (14.1%) Untersuchten gestellt, in der Vergleichsgruppe I bei 32/257 (12.5%) Patienten und in der Vergleichsgruppe II bei 7/42 (16.7%). Beidseitige Hydrozelen wurden bei 35/205 (17.1%) Untersuchten der Kontrollgruppe ermittelt sowie bei 32/257 (12.5%) Untersuchten der Gruppe I und bei 3/42 (7.1%) Untersuchten der Gruppe II.

3.5 Ultraschallbefund des Nebenhodens und MAR

Durch die Sonographie des Nebenhodens werden folgende Befunde routinemäßig erhoben: Größe des Nebenhodens und Vorkommen einer Spermatozele.

Da die Größe des Nebenhodens sonographisch häufig nicht exakt bestimmt werden kann, wurde dieser Parameter in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Befundung des Nebenhodens war nicht in allen Fällen dokumentiert, so dass die Auswertung nur bei 495 Untersuchten erfolgen konnte. Die Gruppe dieser 495 Untersuchten setzte sich zusammen aus 204/205 Personen der Kontrollgruppe, 250/257 Patienten der Gruppe I und 41/42 Patienten der Gruppe II.

Bei 396/495 (80%) Untersuchten ließen sich keine auffälligen Befunde feststellen.

168/204 (82.4%) Untersuchte aus der Gruppe der Kontrollen hatten einen unauffälligen Nebenhodenbefund; in der Vergleichsgruppe I war dieses der Fall bei 201/250 (80.4%) Patienten und in der Vergleichsgruppe II bei 27/41 (64.2%) Patienten.

Bei 63/495 (12.7%) der Untersuchten konnten sonographisch eine oder mehrere Spermatozelen festgestellt werden.

Die Diagnose einer Spermatozele ergab sich bei 23/204 (11.3%) Untersuchten aus der Kontrollgruppe, bei den Patienten der Gruppe I sogar bei 29/250 (11.6%) und schließlich in der Gruppe II mit den höchsten Antikörperwerten bei 11/41 (26.8%) Patienten

Es ergab sich eine signifikante Abhängigkeit ($p < 0.05$) zwischen dem Auftreten einer Spermatozele und der Höhe des MAR-Titers (s. Tab.8, Abb. 15).

Tab.8: Relative Verteilung der Patienten mit Spermatozele im Ultraschall in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=204) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=250 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=41) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau $p = 0.05$, signifikant ($p < 0.05$)

	Kontrollen N= 204	Patientengruppe I N= 250	Patientengruppe II N=41	Chi-Quadrat-Test $p=0.05$
Nachweis einer/ mehrerer Sperma- tozele/n in %	23 (11.3%)	29 (11.6%)	11 (26.8%)	$P < 0.05$

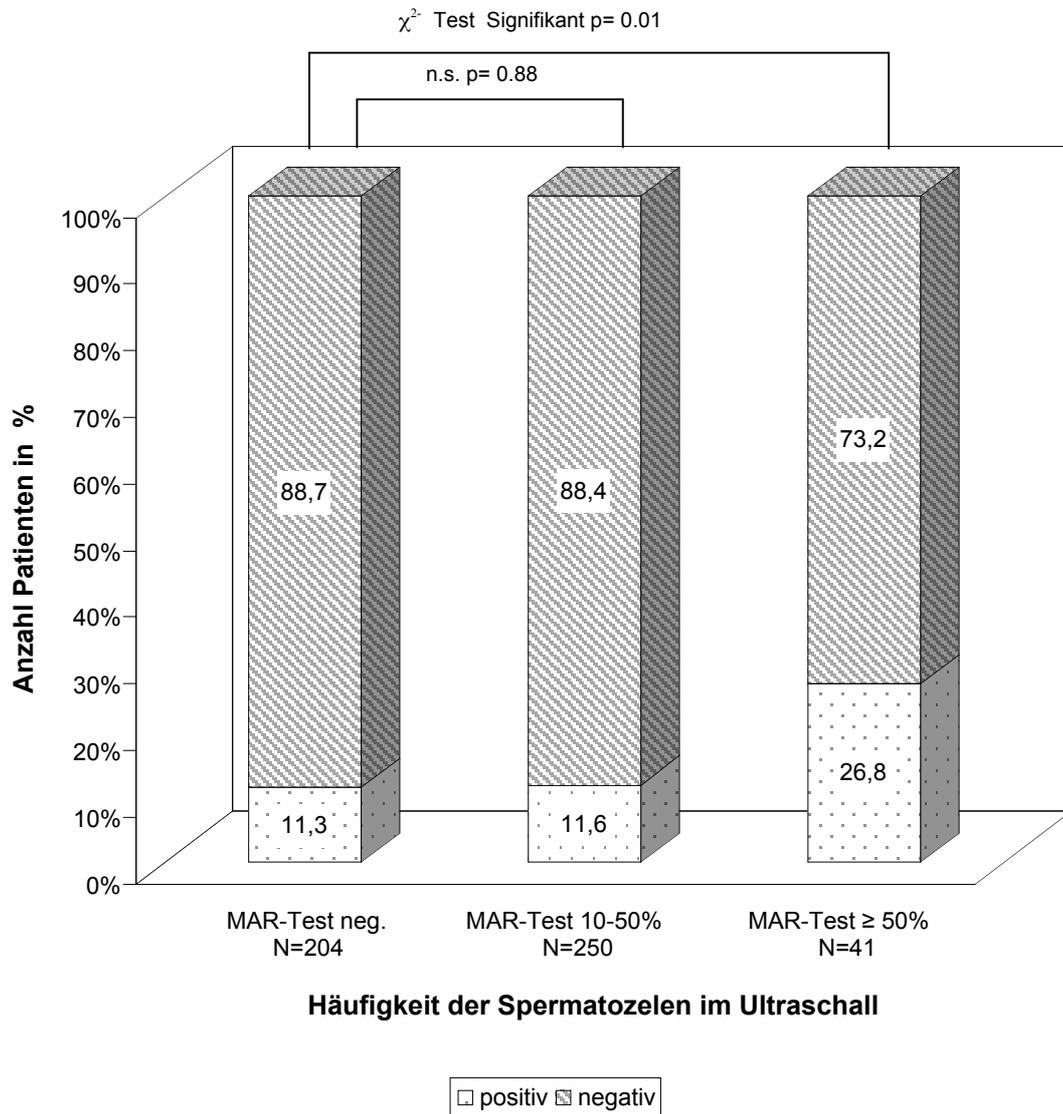


Abb.15 : Relative Verteilung der Patienten mit Spermatozele im Ultraschall in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=204) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=250 bzw. MAR-Titer ≥50%, N=41) bei N= 495 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde, χ^2 -Test, Signifikanzniveau p = 0.05 , signifikant (p<0.05)

4 Diskussion

4.1. Problematik retrospektiver Erhebungen

Die von uns durchgeführten Untersuchungen beziehen sich auf den Nachweis von Spermiantikörpern im Ejakulat, da für diese die klinische Relevanz am deutlichsten gezeigt wurde und die Methodik zum Nachweis ausreichend spezialisiert ist (Abshagen et al., 1998).

Die untersuchten Parameter erfassen verschiedene Gruppen von Risikofaktoren, die mit der Entstehung von Spermiantikörpern in Zusammenhang gebracht werden.

Bei der vorliegenden Studie ist einschränkend zu beachten, dass es sich um eine retrospektive Erhebung handelt, deren Aussagekraft, wie im weiteren ausgeführt wird, begrenzt ist (Wingert et al., 1976). Die verwendeten Daten wurden im Rahmen von Routineuntersuchungen erhoben und standardisiert.

In einer retrospektiven Erhebung werden die Beobachtungseinheiten ausgewählt, die Grundgesamtheit ist nicht definiert. Es gibt keine Einflußgrößen (z.B. MAR-Titer), deren Ausprägung den Beobachtungseinheiten frei zugeteilt werden. Aufgründessen hat man bei einer retrospektiven Erhebung keinen oder lediglich geringen Einfluß auf die Auswahl der erfassten Einflußgrößen (z.B. MAR-Titer), die Methoden zur Bestimmung der Ausprägung von Einfluß- und Zielgrößen (z.B. Ejakulatparameter) und die Vollständigkeit der Datenerfassung hinsichtlich Einfluß- und Zielgrößen.

Aus diesen Gründen hat eine retrospektive Studie eine schwächere statistische Ausgangsposition und man sollte entsprechende Vorsicht bei seinen Schlüssen und Interpretationen walten lassen. Zusätzlich muß geklärt sein, auf welche Grundgesamtheit die Ergebnisse ausgedehnt werden können oder ob im Extremfall die Schlüsse nur für die untersuchte Stichprobe (Stichprobe = Grundgesamtheit) gelten können (Werner, 1992).

Um statistische Verfahren anwenden zu können und auftretende Störeinflüsse auf die Ergebnisse möglichst gering zu halten, ist eine zielgerechte Versuchsplanung unabdingbare Voraussetzung. Die Vermeidung systematische Fehler („bias“) beinhaltet die Forderung einer zufälligen Stichprobe, noch präziser, die Unabhängigkeit der

Elemente einer Stichprobe. Damit soll gewährleistet werden, dass die Charakteristika in der Stichprobe möglichst in demselben Verhältnis wie in der Grundgesamtheit verteilt sind. In wie weit dieses angestrebte Ziel erreicht wird, wird vom Umfang der Stichprobe beeinflusst. Durch das Prinzip der Randomisierung werden erkennbare Störgrößen (systematische Fehler) für jedes untersuchte Merkmal möglichst identisch verteilt. Das Auftreten zufälliger Streuungen bleibt jedoch unvermeidlich. Um den zufälligen Fehler zu reduzieren, können in retrospektiven Studien Paarbildungen vorgenommen werden, die sog. Matched-pairs-Technik. Grundsätzlich gilt, dass der zufällige Fehler mit wachsendem Stichprobenumfang kleiner wird.

Auch wenn in der vorliegenden Studie die Fallzahl mit 504 Patienten relativ hoch ist und die matched pairs Technik angewendet wurde, kann die statistische Aussagekraft -insbesondere bei seltenen Merkmalen, z.B. Auftreten von Immunerkrankungen- eingeschränkt sein.

4.2. Vorkommen und klinische Bedeutung von Spermienantikörpern

4.2.1. Lokalisation

Die Inzidenz von Spermienantikörpern bei infertilen Paaren, d.h. bei Mann und /oder Frau wird in der Literatur mit etwa 9-36% angegeben (Ohl et al., 1995, Naz RK, 2004). Die Häufigkeit, mit der Spermienantikörper bei nichtvasektomierten infertilen Männern festgestellt werden, beläuft sich auf 5-10% (Nieschlag, 2000; Bohring et al., 2001).

Die große Varianz in den Angaben zur Häufigkeit hat einen wesentlichen Grund: Der Nachweis von Spermienantikörpern kann in verschiedenen Körperflüssigkeiten geführt werden: Blutserum, Seminalplasma, Ovarial-, Zervikal- und Vaginalsekret sowie auf der Spermienoberfläche. Je nach Lokalisation ist die Bedeutung für die Fertilität unterschiedlich.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass es durch Spermienagglutination zu einer Inhibition der Penetration von Spermien in den Zervikalmukus (Eggert-Kruse et al., 1993) und zu einer verminderten Spermienbeweglichkeit und -geschwindigkeit kommt (Barrat et al., 1989).

Desweiteren können Spermienantikörper in der Follikelflüssigkeit einen negativen Einfluß auf die Akrosomreaktion haben (Tasdemir et al., 1996), die Bindung an die Zona pellucida (Mahony et al., 1991; Francavilla et al., 1997) und die Fusion mit der Oozyte (Bronson et al., 1989; Wolfe et al., 1995) sowie eine mögliche Hemmung der anschließenden Zellteilung.

Im Seminalplasma soll die Aktivierung des Komplementsystems durch zytotoxische Spermienantikörper zu einer Zelllyse führen, mit daraus resultierender Abnahme der Spermienkonzentration und -beweglichkeit (Mathur et al., 1988).

Die Beziehung zwischen lokalen und Serum-Spermienantikörpern ist unklar (Alexander und Anderson, 1987). Obwohl häufiger Patienten mit Spermienantikörpern im Serum und Ejakulat gefunden werden, setzt der Nachweis von Spermienantikörpern im Serum nicht zugleich den Nachweis im Ejakulat voraus und umgekehrt (Bronson et al., 1982). Zudem lassen sich im Ejakulat auf der Spermienoberfläche gebundene und freie Spermienantikörper unterscheiden (Bronson et al., 1987). Dabei wird den an die Spermienoberfläche gebundenen Antikörpern in der Literatur die größere Bedeutung für die Herabsetzung der Fertilität beigemessen (Paschke et al., 1995; Eggert-Kruse et al., 1995; Krapez et al., 1998). In einer Studie von Bohring et al. (2004) konnte mittels Immunobead-Test gezeigt werden, dass sich Spermienantikörper gegen verschiedene Epitope des Spermiums richten und v.a. bei Bindung an die Spermienkopfregeion die Fertilisierung negativ beeinflussen (Kremer et al., 1992; Nagy et al., 1995).

Eggert-Kruse et al. (1991) fanden eine deutliche Reduktion der Schwangerschaftsraten bei Partnerinnen von Männern mit seminalen Antikörpern gegen Spermien. Im Rahmen einer prospektiven Studie mit 209 infertilen Männern, von denen 13% (28/209) einen positiven MAR-IgG-Titer sowie 9% (18/209) einen positiven MAR-IgA-Titer aufwiesen, zeigte sich mit 7.1% eine signifikante geringere Schwangerschaftsrate bei 28 MAR-IgG positiven Patienten gegenüber 25% bei 181 MAR-IgG negativen Patienten. Bei den 18 MAR-IgA positiven Patienten trat keine Schwangerschaft ein, im Vergleich zu einer Schwangerschaftsrate von 25% bei 191 MAR-IgA negativen Patienten.

Den Spermienantikörpern des Typs IgA scheint bzgl. der Beeinträchtigung der Fertilität eine besondere Bedeutung beizukommen (Meinertz et al., 1990). Clark (1988) untersuchte mittels Immunobeadtest den Zusammenhang zwischen den Spermienantikörpern des Immunglobulin-Isotyps A und der Penetration des Zervikalmukus. Es zeigte sich eine signifikante geringere Penetration des Zervikalmukus im Rahmen verminderter Motilität bei den IgA gebundenen Spermien gegenüber den Spermien ohne Antikörper. Im Gegensatz dazu, konnte diese Beobachtung in Gegenwart von Spermienantikörpern des Isotyps IgG nicht gemacht werden.

Im Widerspruch zu den beschriebenen Beeinträchtigungen der Fertilität konnte gezeigt werden, dass Spermienantikörper ebenso bei ca. 1-2.5% der fertilen Männer auftreten können (Bronson et al. 1984, Sinisi et al. 1993) und dass die Höhe des Spermienantikörpertiters nicht immer mit dem Ausmaß der gestörten Spermienfunktion oder Fertilität korreliert, sondern im Gegenteil, sogar zum Teil einen Anstieg der Spermienbeweglichkeit bewirken kann (Aitken et al., 1988).

Die pathologische Bedeutung von Serum-Spermienantikörpern erscheint bezüglich der Fertilität geringer zu sein (Eggert-Kruse et al., 1989) als die der lokalen Spermienantikörper. Eggert-Kruse et al. (1989) untersuchte den Zusammenhang eines positiven Nachweis von Spermienantikörpern im Serum (mittels TAT) bei 233 Patienten und deren Schwangerschaftsrate. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Nach 12 Monaten betrug die Schwangerschaftsrate bei 199 TAT negativen Männern 26% gegenüber 35% bei 34 TAT positiven Männern.

In verschiedenen Studien wurde eine Beeinträchtigung der Oocyten-Fertilisation in vitro beobachtet, die möglicherweise in einer Blockade der Rezeptoren auf der Spermienoberfläche begründet ist, die an der Erkennung oder Anheftung der Spermien an die Eizelle beteiligt sind (Clarke et al., 1986). Lahteenmaki et al. (1993) konnten in einer retrospektiven Studie mit 33 infertilen Paaren, die sich insgesamt 47 IVF-Zyklen

unterzogen, eine deutlich niedrigere Fertilisationsrate bei Patienten mit hohen MAR-Spermienantikörpern verzeichnen gegenüber denjenigen mit niedrigen MAR-Titern. Eine Beeinträchtigung der Fertilisationsrate bei Patienten mit erhöhten Spermienantikörpern im Serum (TAT) ließ sich hingegen nicht nachweisen.

4.2.2 Methodische Probleme

In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen Immunität gegen Spermien und Infertilität untersucht und es scheint, dass das Auftreten von Spermienantikörpern mehr einen relativen als einen absoluten Grund für Infertilität bedeutet (Bronson et al., 1984).

Als wichtigste Parameter für die Prognose des spontanen Eintretens einer Schwangerschaft gelten das Alter der Frau, die Konzentration, die Motilität und die Morphologie der Spermien (Bostofte et al., 1990).

In anderen Studien jedoch wird bezweifelt, ob die bei einer Routineuntersuchung erhobenen klassischen Seminalparameter zur Beschreibung der männlichen Fertilität ausreichen (Polansky und Lamb, 1988), da Spermienantikörper die Fertilität mindern können, ohne mit Ejakulatparametern zu interferieren (Cersaro et al., 1985).

Die Interpretation der Studien wird durch das Fehlen eines standardisierten Testverfahrens erheblich erschwert (Helmerhorst et al., 1999; Hjort, 1999).

Der Nachweis der Spermienantikörper kann, mit Hilfe unterschiedlicher Techniken, sowohl lokal im Ejakulat als auch systemisch im Serum erfolgen. Als sensible und sensitive Testmethoden stehen u. a. der gemischte Antiglobulinreaktionstest (MAR), der Immunobead-Test (IBT) und die Flowcytometrie zum Nachweis lokaler Spermienantikörper des Typs IgA und IgG, sowie der Tray-Agglutination-Test (TAT) zum Nachweis systemischer Spermienantikörper zur Verfügung (Mazumdar et al., 1998). Eine Umfrage bei den reproduktionsmedizinischen Zentren in Großbritannien (Krapez et al., 1998) ergab, dass am häufigsten der MAR-Test oder der IBT angewendet wird, da beide Tests einfach und schnell durchzuführen sind. Nachteil dieser Tests ist jedoch die fehlende Identifikation spezifischer Antigene. Eine Unterscheidung zwischen

klinisch relevanten und bedeutungslosen Antikörpern kann mit den genannten Untersuchungsverfahren nicht getroffen werden.

In der „mixed agglutination reaction“ (MAR) werden Rh-positiv Erythrozyten, die mit anti-Rh gerichteten IgG-Antikörpern besetzt sind, und Samen gemischt. Über Spermien gebundene IgG-Antikörper und durch Zusatz von anti-IgG-Antikörper entstehen gemischte Agglutinate. Dieser Test wird in der Routine wegen der einfachen Durchführung und niedriger Kosten bevorzugt angewandt (Uleova-Gallova et al., 1999). Er ist anderen Verfahren (TAT, IBD, Flowzytometrie) aufgrund seiner Genauigkeit und biologischen Relevanz überlegen (Nieschlag et al., 2000).

4.2.3 Immunologische Typen von Spermienantikörper

Spermienantikörper sind polyklonal, d.h. sie sind gegen verschiedene Spermiantigene gerichtet (die z.T. bereits charakterisiert werden konnten), von denen jedoch nur einige Einfluß auf die Fertilität haben (Ohl et al., 1995, Chiu et al., 2004).

Es konnten bisher verschiedene Isotypen differenziert werden, u.a. die Immunglobuline A, G und M, wobei IgA und IgG normale Bestandteile des Seminalplasmas sind, während IgM gewöhnlich nicht im männlichen Genitaltrakt nachweisbar ist (Luckas et al., 1998). Die Produktion von sekretorischem IgA betrifft hauptsächlich den Epididymis sowie das Rete testis und die Ductuli efferentes, während IgG überwiegend als Transsudat des Blutes über die Prostata in das Seminalplasma gelangt (Marshburn et al., 1994; Luckas et al., 1998).

4.3 Theorien zur Pathogenese der Spermienantikörper

Die Spermienproduktion setzt mit Beginn der Pubertät ein, zu einem Zeitpunkt wo das Immunsystem ausgereift und fähig ist zwischen „selbst“ und „fremd“ zu unterscheiden. Aus diesem Grund werden die während der Spermatogenese exprimierten

keimzellspezifischen Antigene vom Immunsystem prinzipiell als „fremd“ wahrgenommen. Um eine Reaktion des Immunsystems zu verhindern, werden verschiedene anatomische und physiologische Mechanismen aktiviert. Sind diese Schutzfunktionen jedoch gestört, kann dieses zu einer Autoimmunreaktion führen. Die genauen Mechanismen, die eine solche Immunantwort initiieren, konnten bislang nicht geklärt werden. In verschiedenen Hypothesen zur Ätiologie wird versucht, auf diese Frage eine Antwort zu finden.

4.3.1 Allgemeine Prädisposition zu Autoimmunerkrankungen

Die Theorie einer generellen Prädisposition für Autoimmunerkrankungen geht davon aus, dass einige organspezifische Autoimmunerkrankungen z.T. mit hohen Inzidenzen von Antikörpern gegen verschiedene extragenitale Zelltypen assoziiert sind. Diese Autoantikörper stellen Zeichen einer gesteigerten Reaktion des Immunsystems dar, so dass auf dem Boden dieser Prädisposition eine generell erhöhte Neigung zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen möglich wäre. Unter dieser Annahme untersuchten einige wenige Studien den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Spermienantikörpern und anderen gleichzeitig vorkommenden Autoantikörpern (Baker et al., 1984; Paschke et al., 1994).

Paschke et al. (1994) untersuchten in ihrer Studie die Sera infertiler Männer mit Spermienantikörpern im Seminalplasma (MAR) bzw. Serum (TAT) im Hinblick auf eine erhöhte Inzidenz von: -Rheumafaktor, - AMA (antimitochondriale Antikörper), - ANA (antinukleäre Antikörper), - TPO-AK (Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase), - TG - AK (Antikörper gegen Thyreoglobulin).

Bei Patienten mit seminalen Spermienantikörpern des Typs IgA fanden sie eine signifikante Häufung von Thyreoglobulinantikörpern. Eine erhöhte Inzidenz systemisch auftretender Autoantikörper (Rheumafaktor, AMA, ANA) konnte in dieser Patientengruppe dagegen nicht gezeigt werden.

Bei Patienten mit Spermienantikörpern im Serum zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Thyreoglobulinantikörpern sowie ein zusätzlich gehäuftes Auftreten antinukleärer Antikörper.

Baker et al. (1984) berichteten über eine Assoziation zwischen Spermienantikörpern im Serum und dem Vorkommen von mikrosomalen Schilddrüsenantikörpern, während eine Studie von Wall et al. (1975) eine signifikante Häufung von cytoplasmatischen Schilddrüsenantikörpern belegt. Diese Ergebnisse legen eine Assoziation zwischen auftretenden Serum-Spermienantikörpern und systemischen bzw. thyreoidalen Antikörpern nah; hingegen ist die Relevanz für Spermienantikörper im Ejakulat durch o.g. Studien nicht belegt.

In einer Studie von Silva et al. (2002) wurde das Seminalplasma von an SLE erkrankten jungen Männern untersucht. Es ließ sich zwar eine Einschränkung der Fertilität aufgrund von Spermienveränderungen (Azoospermie, Teratospermie) zeigen, jedoch konnten bei keinem der Patienten Spermienantikörper im Seminalplasma nachgewiesen werden. Demnach konnte eine erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern bei systemischem Lupus erythematodes bislang nicht festgestellt werden.

Dimitrova et al. (2005) konnte dagegen eine erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern im Serum von Patienten mit Colitis ulcerosa gegenüber einer gleichaltrigen, gesunden Kontrollgruppe nachweisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können eine herausragende Bedeutung der Autoimmunhypothese nicht unterstützen. Es ließ sich kein gehäuftes Auftreten von Autoimmunerkrankungen in den Gruppen der MAR-positiven bzw. stark positiven Patienten demonstrieren ($p > 0.05$). Bei der Beurteilung dieses Resultats ist jedoch zu bedenken, dass durch die Patientenanamnese lediglich klinisch manifeste Erkrankungen erfasst werden und diskrete Veränderungen im Immunsystem, die auf eine Autoimmunerkrankung hinweisen, nicht erfasst werden.

In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluß entzündlicher Darmerkrankungen auf die Spermienantikörperentwicklung separat untersucht. Es ließ sich ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit zwischen autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und einer gesteigerten Antikörperentwicklung feststellen ($p >$

0.05). Weiterführende Untersuchungen, die dieses Organsystem betreffen, sind in der Literatur bislang nicht beschrieben.

Podzimek et al. (2005) untersuchten in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von allergischen Reaktionen gegenüber Metallen (Quecksilber- Eisen, Silber, Aluminiumverbindungen) und dem gleichzeitigen Auftreten von Spermienantikörpern im Serum. Bei Patienten mit Quecksilberallergie konnte ein vermehrtes Vorkommen von Spermienantikörpern beobachtet werden, d.h. dass aufgrund einer gesteigerten Reaktion des Immunsystems die Spermienantikörperproduktion begünstigt zu sein scheint.

Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den anamnestisch angegebenen unspezifischen Allergien und dem Auftreten von Spermienantikörpern ($p > 0.05$)

4.3.2 Einfluß allgemein entzündlicher Erkrankungen viraler oder bakterieller Genese

Ob und in wie weit eine schwere allgemein entzündliche Erkrankung (Meningitis, Hepatitis B/C, Endocarditis lenta, Pneumonie, Tuberkulose, EBV-Infektion, Malaria, Typhus, Myokarditis, Polio) Einfluß auf die Produktion von Spermienantikörpern nimmt, ist in der Literatur bislang wenig erwähnt. In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass o.a. entzündliche Erkrankungen eher mit einer niedrigen Inzidenz von Spermienantikörpern einhergehen. In zahlreichen Untersuchungen wurde eine Assoziation von Spermienantikörpern und entzündlichen Erkrankungen des Urogenitaltraktes belegt (Greskovich et al., 1993; Dimitrova et al., 2004; Jarow et al., 2004), so dass unter diesem Aspekt eine Vergesellschaftung von Spermienantikörpern und schweren allgemein entzündlichen Erkrankungen ebenfalls anzunehmen wäre. Diese Theorie lässt sich in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht unterstützen. Weiterführende Untersuchungen zur Klärung dieser Beobachtung sind in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt nicht beschrieben.

4.3.3 Störung lokal protektiver Faktoren

4.3.3.1 Blut-Hoden-Schranke

Eine Form des mechanischen Schutzes stellt die Blut-Hoden-Schranke dar, bestehend aus „tight junctions“ zwischen den Sertoli-Zellen im tubulären Kompartiment des Hodens. Sie übernimmt eine Barrierefunktion zwischen den Keimzellen und den immunkompetenten Zellen.

Kommt es zu einer Verletzung von Oberflächenmukosa des Hodens oder Nebenhodens, treten Makrophagen in den Reproduktionstrakt, phagozytieren die Spermatozoen bzw. Spermien, präsentieren deren Antigene an der Oberfläche und aktivieren das Immunsystem (Marshburn et al., 1994).

In zahlreichen Studien wird ein Zusammenhang zwischen Verletzungen oder Obstruktionen des Reproduktionstraktes und dem Auftreten von Spermienantikörpern beschrieben.

4.3.3.1.1 Operative Eingriffe am Hoden

In der Annahme, dass Veränderungen des Hodengewebes zu einer Autoimmunität führen können, wurden Patienten mit Hodentumoren auf Antikörper untersucht. Einige Studien konnten diese Theorie durch eine deutlich erhöhte Inzidenz der Antikörperentwicklung bei gleichzeitig bestehender maligner Entartung des Hodengewebes bestätigen (Foster et al., 1991; Hobarth et al., 1994). Guazzieri et al. (1985) entdeckten darüberhinaus noch den Einfluß des Tumorstadiums sowie einer Orchidektomie auf die Antikörperinzidenz. Demnach zeigten Patienten mit einem höheren Tumorstadium bzw. noch nicht orchidektomierte Patienten ein auffallend gesteigertes Vorkommen von Spermienantikörpern.

Eine erhöhte Inzidenz der Spermienantikörper bei malignen Erkrankungen des Hodens konnten in der vorliegenden Studie nicht belegt werden ($p > 0.05$). Es gilt jedoch zu betonen, dass in dieser Arbeit nur sehr kleine Fallzahlen bzgl. Hodentumoren in der Anamnese ausgewertet werden konnten. Es ließ sich ebenfalls keine signifikante Häufung von Spermienantikörpern bei orchidektomierten Patienten nachweisen ($p > 0.05$).

In der Literatur häufig beschrieben wird das Auftreten von Spermienantikörpern bei Männern mit Kryptorchismus in der Kindheit. Urry et al. (1994) konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei 66% der Betroffenen Antikörper nachgewiesen werden konnten, während von den Gesunden lediglich 2.6% Antikörper aufwiesen. Ein wichtiger Faktor für die Antikörperentwicklung scheint jedoch in diesem Zusammenhang der Zeitpunkt des operativen Eingriffs, d.h. einer Orchidopexie zu sein. Die Patienten, die erhöhte Antikörpertiter zeigten, hatten zum Operationszeitpunkt ein durchschnittliches Lebensalter von 14.2 Jahren, die Kontrollgruppe ohne Spermienantikörper wiesen bei der Durchführung der Orchidopexie ein Durchschnittsalter von 8.6 Jahren auf.

In meiner Studie ließ sich keine erhöhte Inzidenz der Spermienantikörper bei orchidopexierten Patienten zeigen ($p > 0.05$). Dieses Ergebnis mag durch die sehr kleine Anzahl Betroffener bedingt sein.

4.3.3.1.2 Störung der Durchblutung

Ein weiterer möglicher Grund für die Entwicklung von Antikörpern stellt die Hodentorsion dar. Bedingt durch eine Ischämie des Hodengewebes resultiert ein Zusammenbruch der Blut-Hoden-Schranke und damit ein Verlust der Schutzfunktion.

Studien mit Menschen wie auch mit Tieren ergaben ein geringes Risiko für eine spätere immunologische Infertilität durch Spermienantikörper bei einem Auftreten der Hodentorsion vor Beginn der Pubertät (Puri et al., 1985; Henderson et al., 1985).

In einer Untersuchung mit Tieren nach Pubertätseintritt konnte durch eine Torsion des Hodens hingegen eine Immunantwort ausgelöst werden (Kurpisz et al., 1985). Da derzeit aber weiterführende Studien mit Menschen fehlen, muß dieser Aspekt als vorerst rein theoretische Annahme hinsichtlich der Antikörperentstehung betrachtet werden (Ohl et al., 1995).

Da von den 504 Untersuchten in der vorliegenden Studie nur in einem Fall eine Hodentorsion bzw. Hodentorsionsrevision anamnestisch berichtet wurde, lässt sich über einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang mit der immunologisch bedingten Infertilität keine Aussage treffen.

Die Bedeutung von Varikozelen für die Ätiologie der Spermienantikörper wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Häufigkeit des Auftretens von Varikozelen beläuft sich in der Bevölkerung auf 5-15% (Saypol et al., 1981), bei den infertilen Männern auf 30-40% (Dubin et al., 1974). Theoretisch besteht die Möglichkeit, dass eine Beeinträchtigung des venösen Abflusses zu einer Schädigung der Hodengänge führt, der Schutz der Spermatozoen nicht mehr gewährleistet ist und dadurch eine Immunreaktion induziert wird (Mazumdar et al., 1998). Golomb et al. (1986) verglichen eine Gruppe infertiler Männer mit palpablen Varikozelen mit einer Kontrollgruppe infertiler Männer ohne Varikozelen. Sowohl im Seminalplasma, als auch im Serum zeigte sich ein deutlich höherer Anteil von Spermienantikörpern in der Gruppe der infertilen Männer mit Varikozelen gegenüber der Kontrollgruppe (91% vs. 41%). Knudson et al. (1994) konnten in ihrer Studie ein Auftreten von 28% für Spermienantikörper gegenüber 0% der Kontrollgruppe feststellen. Tierexperimentelle Versuche von Shook et al. (1988) bestätigten dieses Ergebnis.

Andere Studien hingegen konnten keine erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern bei Patienten mit Varikozelen feststellen (Jarow et al., 1992; Oshinsky et al., 1993; Cettinkaya et al., 1994; Hinting et al., 1995, Sengül et al., 1996). Cettinkaya et al. (1994) wiesen jedoch eine Inzidenz von 16% für eine Antikörperbildung nach chirurgischer Intervention nach.

In einer Studie von Djalat et al. (2006) wurde das Seminalplasma von 81 Patienten mit Varikozelen vor und 6 Monate nach einer Varikozelektomie untersucht. Vor dem Eingriff wurde bei 21/81 (26%) der Patienten ein erhöhter Spermienantikörpertiter ermittelt. 6 Monate postoperativ zeigte sich bei 18/21 Patienten mit Spermienantikörpern im Gegensatz zur der Studie von Cettinkaya et al. eine Reduktion des Antikörpertiters sowie ein Anstieg der Spermienkonzentration und Spermienmotilität. Obwohl bei 3/21 Patienten postoperativ ein geringer Anstieg des Spermienantikörpertiters zu verzeichnen war, konnte kein negativer Einfluß auf die Seminalparameter festgestellt werden.

4.3.3.2 Nebenhoden und ableitende Samenwege

Eine ähnliche physikalische Blockade wie die der Bluthodenschranke bilden die Zellverbände („tight junctions“) des Nebenhodenganges, die zwar nicht die gleiche Undurchlässigkeit aufweisen wie die Blut-Hoden-Schranke, aber die Spermien dennoch weitestgehend von den zirkulierenden Zellen des Immunsystems abschirmen.

4.3.3.2.1 Obstruktionen

Die Vasektomie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für die Bildung von Antikörpern dar (Henry et al., 1973, Heidenreich et al., 1994, Awsare et al., 2005). Verschiedene Publikationen beschreiben, dass etwa 50-70% der Männer nach Vasektomie und Refertilisierungsoperation positive Antikörpertiter aufweisen (Li, 1974; Alexander et al., 1979 Linnet, 1983). Flickinger et al. (1994) konnten in einer Studie mit Ratten zeigen, dass die Höhe des Spermienantikörpertiters nach einer erfolgreichen Vasovasostomie weiter ansteigt. Witkin et al. fanden in einer Vergleichsstudie mit 28 Patienten (14 Patienten mit intaktem Vas deferens, 13 vasovasostomierten Patienten), dass alle vasovasostomierten Patienten Spermienantikörper im Seminalplasma aufwiesen, gegenüber keinem der Patienten in der Kontrollgruppe. Gleichzeitig fiel auf, dass die Konzentration von T-Supressor/-Killerzellen im Seminalplasma in der Gruppe der vasovasostomierten Patienten deutlich erniedrigt war. Meinertz et al. folgerten daraus, dass ein Abfall dieser immunsuppressiven Faktoren die Spermienantikörperbildung begünstigt.

Meinertz et al. (1991) konnten mit Hilfe des MAR-Testes bei 13 von 34 vasktomierten Patienten nachweisen, dass die Bindung der Spermienantikörper an die Spermienoberfläche im Nebenhoden stattfindet.

Mullooly et al. (1993) konnten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen der Antikörperentwicklung und dem Zeitpunkt der Vasektomie herstellen: Je länger der postoperative Zeitraum der Patienten bei der Untersuchung, desto größer war die Antikörperbildung bei den Betroffenen. Experimentelle Versuche an Ratten zeigten, dass bereits innerhalb von 2 Wochen nach einer Vasektomie Spermienantikörper des Typs IgM auftraten und sich nach 8-12 Wochen ansteigende IgG-Titer (Flickinger et al., 1994) verzeichnen ließen.

Eine nicht iatrogene Obstruktion des Ductus deferens scheint ebenfalls eine mögliche Rolle in der Pathogenese der Spermienantikörper zu spielen (Hinting et al., 1995). Die Ursachen einer Obstruktion sind vielfältig: In Folge einer Epididymitis oder eines Traumas, durch iatrogene Schädigung im Rahmen einer Hydrocelenrevision, Orchidopexie oder Herniotomie (Lynn et al., 1961; Matsuda et al., 1992) oder genetisch bedingt durch CTFR-Mutationen (Meschede et al., 1997).

Matsuda et al. (1992) berichteten über erhöhte Antikörpertiter im Serum bei Patienten, die bedingt durch die Operation einer Leistenhernie in der Kindheit, eine uni- oder bilaterale Obstruktion des Ductus deferens aufwiesen.

Die Untersuchung von Patienten mit zystischer Fibrose, die entweder von einer Agenesie oder einer Obstruktion des Ductus deferens betroffen waren, zeigte eine deutliche erhöhte Prävalenz für das Auftreten von Antikörpern sowohl im Serum als auch im Seminalplasma (Bronson et al., 1992). Vazquez-Levin et al. (1994) berichteten in diesem Zusammenhang von einer Inzidenz von 75% für Spermienantikörper bei erwachsenen Männern mit zystischer Fibrose und einer Inzidenz von 71% bei den Patienten mit einer Agenesie des Ductus deferens.

4.3.3.2.2 Infektionen

Es wird postuliert, dass es infolge einer lokalen Entzündung des Genitaltraktes zu einem Kontakt zwischen immunkompetenten Zellen und Spermienantigenen kommt, mit dem Resultat einer sich anschließenden Spermienantikörperbildung (Bronson et al., 1984).

Greskovich et al. (1993) stützen diese Theorie und zeigten bei Ratten, dass sich nach künstlich induzierter Urogenitalinfektion (Epididymitis) Spermienantikörper bildeten.

Cruickshank und Stuart-Smith (1959) beschrieben eine Vergesellschaftung von Spermienantikörpern und Orchitis.

In einer Studie von Jalal et al. (2004) konnte bei Patienten mit Epididymo-Orchitis infolge einer Mumpsinfektion nicht nur eine signifikante Reduktion der Spermienzahl, sondern auch das vermehrte Auftreten von Spermienantikörpern verzeichnet werden.

Eine Assoziation zwischen erhöhten MAR-Titern im Seminalplasma und Mumpsinfektion in der Anamnese (ohne anschließende Epididymo-Orchitis) konnte in einer Studie von Veräjänkorva et al. (2003) mit 508 infertilen Männern jedoch nicht belegt werden.

Weitere Veröffentlichungen berichten über eine erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern in Zusammenhang unterschiedlichen Krankheitsbildern u.a.: - unspezifische Urethritis (Shahmanesh et al., 1986), -Chlamydieninfektion (Witkin et al., 1993, Micic et al., 1990, Close et al., 1987), -Mycoplasmeninfektion (Soffer et al., 1990), -Gonorrhoe (Shahmanesh et al., 1986) und -chronischer Prostatitis (Witkin et al., 1986, Jarow et al., 1990).

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen anamnestisch berichteten urogenitalen Infektionen und erhöhten Antikörpertitern nachgewiesen werden ($p > 0.05$). Dieses Ergebnis muß jedoch aus zwei Gründen mit Vorbehalt betrachtet werden: 1. Urogenitale Infektionen verlaufen häufig asymptomatisch, wodurch von einem relevanten Prozentsatz anamnestisch nicht erfasster Infektionen auszugehen ist. 2. In dem untersuchten Kollektiv erfolgte kein systematisches Screening auf z.B.Chlamydieninfektionen.

4.3.4 Leukozyten – und Rundzellkonzentrationen im Ejakulat

In verschiedenen Publikationen wird deutlich, dass es bedingt durch unterschiedliche Färbemethoden, eine immense Spannweite der Leukozytenanteile in Ejakulaten gibt. Eggert – Kruse et al. (1996) konnten bis ca. 90% der Rundzellen als Leukozyten darstellen, während Wolff et al. (1988) bis zu 90% der Rundzellen im Ejakulat als unreife Keimzellen identifizierten. Daraus ergeben sich u.a. die Schwierigkeiten von einer Leukozytospemie auf eine manifeste Infektion zu schließen.

Die biologische Rolle, die den Leukozyten im Seminalplasma zukommt, ist abgesehen von der Phagozytose immotiler Spermien, nicht genau geklärt (Alexander und Anderson, 1987).

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass erhöhte Leukozytenkonzentrationen diverse Ejakulatparameter beeinflussen; in erster Linie sind sie assoziiert mit einer Verminderung der Spermienmotilität und -konzentration (Wolff et al., 1990; Omu et al., 1999).

Eine erhöhte Leukozytenkonzentration im Ejakulat kann Hinweis auf eine Infektion der ableitenden Samenwege sein (Gonzales et al., 1992; WHO, 1999), die möglicherweise durch Migration einen Kontakt zwischen immunkompetenten Zellen und Spermiantigenen mit anschließender Spermiantikörperbildung zur Folge hat (Alexander und Anderson, 1987; Bronson et al., 1984; Daru und Mathur, 1990). In welcher Weise ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Leukozyten und Spermiantikörpern im Seminalplasma besteht und inwiefern dadurch eine Reduktion der Spermienqualität oder mögliche Infertilität hervorgerufen wird, wurde bislang in der Literatur kontrovers diskutiert.

Wolff et al. (1990) konnten bei infertilen Patienten mit Leukozytospermie eine signifikante Senkung der Spermienkonzentration und -motilität, jedoch keine Korrelation mit erhöhten Spermiantikörpertitern zeigen. Zu gleicher Aussage kamen auch Gil et al. (1998) sowie Cesaro et al. (1985), die für 48 Mar-IgG positive Patienten keine Abhängigkeit zwischen MAR-IgG und erhöhter Leukozytenkonzentration feststellen konnten.

In den Studien von Gonzales et al. (1992) und Kortebari et al. (1992) wurde als zusätzlicher die Spermienqualität beeinflussender Faktor die Funktion der Samenblase in die Untersuchungen miteingeschlossen. Fruktosekonzentrationen $< 2.5 \text{ mg ml}^{-1}$ entsprachen einer verminderten Funktion der Samenblase (Multiplikation des Logarithmus der Spermienzahl mit der Fruktosekonzentration).

Ejakulatproben von 280 infertilen Patienten wurden unter diesem Gesichtspunkt untersucht, mit dem Resultat, dass sich eine signifikante Reduktion der Spermienanzahl, -motilität und -vitalität, sowie eine erhöhte Inzidenz von Spermiantikörpern (im Immunobeadtest gemessen) nur bei gleichzeitigem Auftreten einer erhöhten Leukozytenkonzentration und eingeschränkter Funktion der Samenblase beobachten ließ. Patienten mit ebenfalls erhöhten Leukozytenzahlen, aber intakter Samenblasenfunktion hingegen, zeigten ähnliche Seminalparameter wie die Patienten mit normalen Leukozytenkonzentrationen im Ejakulat und keine signifikante Häufung von Spermiantikörpern (Gonzales et al., 1992).

Omu et al. (1999) zeigten dagegen in ihrer Untersuchung nicht nur ein gehäuftes Auftreten von Leukozytospermie bei infertilen Patienten im Vergleich zu fertilen Kontrollpatienten, sondern auch eine signifikant erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern bei Leukozytospermie und eine deutliche Reduktion der Spermienmotilität und -morphologie.

Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie bei den 299 Patienten mit nachgewiesenen Spermienantikörpern nicht bestätigt werden. Es zeigte sich weder ein Anstieg der Leukozytenzahl ($p > 0.05$), noch konnte eine signifikante Einschränkung der Spermienmotilität ($p > 0.05$) nachgewiesen werden.

4.3.5 Chlamydien im Ejakulat

Der Einfluß einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* – eine der häufigsten ebenfalls sexuell übertragbaren Krankheiten – auf die männliche Fertilität ist in der Literatur umstritten (Vigil et al., 2002; Eggert-Kruse et al., 1990; Marshburn et al., 1994).

Witkin et al. (1995) fanden eine hohe Signifikanz zwischen dem Auftreten von Spermienautoantikörpern (sowohl IgA, als auch IgG) und Chlamydien-IgA im Seminalplasma ($p < 0.0001$). Zusätzlich ließ sich ein Zusammenhang zwischen Spermienautoantikörpern und dem isolierten Vorkommen von Chlamydien-IgG ($p = 0.01$) sowie dem gemeinsamen Vorkommen von Chlamydien -IgA und -IgG ($p = 0.03$) beobachten. 51.4% Männer mit positivem Spermienantikörpernachweis zeigten einen erhöhten Chlamydienantikörpertiter, wo hingegen dieser nur bei 16.8% der Männer ohne Spermienantikörper gefunden werden konnte. Diese Ergebnisse könnten bedeuten, dass die immunologische Antwort auf eine Chlamydieninfektion in enger Korrelation zu einer Entwicklung von Autoantikörpern gegen Spermien steht.

Diese Hypothese wird durch Untersuchungen von Munoz et Witkin (1993, 1995) gestützt, die bei Männern mit Chlamydien-IgA im Seminalplasma eine signifikante Erhöhung von gamma delta T-Lymphozyten vorfanden, ebenso wie bei Männern mit

gebundenen Spermienantikörpern. Diese zeigten darüber hinaus einen zusätzlichen Anstieg der alpha beta T-Lymphozyten.

Dimitrova et al. (2004) konnten im Serum von 142 Männern mit urogenitaler Chlamydieninfektion ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Spermienantikörpern nachweisen, während eine chlamydienbedingte okkuläre Infektion keinen Einfluß auf die Entstehung von Spermienantikörpern zu haben scheint. Dieses Resultat unterstreicht die Annahme, dass die Bildung von Spermienantikörper auf ein entzündliches Geschehen und nicht auf eine Kreuzreaktivität zwischen Spermien- und Chlamydienantigenen zurückzuführen ist.

In einer Studie von Gdoura et al. (2001) wurde der Einfluß von Chlamydien-DNS im Sperma infertiler Männer auf Ejakulatparameter wie Spermienmotilität, -morphologie und -konzentration untersucht. In den Chlamydien-DNS positiven Spermaanalysen zeigte sich eine signifikante Inhibition der progressiven Spermienmotilität, die einen Hinweis auf die ungeklärte Infertilität der Männer bedeuten könnte.

Die Resultate der oben genannten Autoren stehen im Widerspruch zu den Studien von Eggert-Kruse et al. (1990, 1996, 1998). Es wurden infertile Patienten auf Chlamydia trachomatis-Infektionen gescreent und Spermauntersuchungen durchgeführt, die eine Spermaanalyse, die Suche nach Spermienantikörpern und Entzündungsmarkern sowie ein Zervikal-Mukus-Interaktionstest in vivo und in vitro umfassten. Es konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Chlamydienantikörpern und Veränderungen der genannten Parameter festgestellt werden. (Eggert-Kruse et al., 1996). Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Anwesenheit von Chlamydienantikörpern im Seminalplasma von asymptomatischen Patienten nicht als Ursache für eine reduzierte Spermienqualität oder beeinträchtigte Spermienfunktionalität angesehen werden kann.

Zu ähnlichem Resultat kamen auch Micic et al. (1990), in deren Studie mit 326 infertilen Männern, das Sperma neben Chlamydien, noch auf andere gramnegative Mikroorganismen untersucht wurde und sich keine Beziehung zwischen dem Auftreten einer genito-urethralen Infektion und Spermienantikörpern zeigen ließ.

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls keine signifikante Abhängigkeit zwischen IgA im Seminalplasma (als indirekter Chlamydiennachweis) und der Größe der MAR-Titerstufe bestätigt werden ($p > 0.05$). Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muß jedoch der geringe Umfang der auf Chlamydien untersuchten Patienten berücksichtigt werden (171/504 Patienten, 33.9%), wodurch eine schwächere statistische Ausgangsposition besteht.

4.3.6 Spermatozele des Nebenhodens

Die Spermatozele ist eine intra- oder extravaginale Samenretentionszyste im Nebenhoden oder auch im Samenstrang, die mit eiweißreicher und spermienhaltiger Flüssigkeit gefüllt ist. Sie kann eine angeborene Fehlbildung sein oder infolge eines Traumas oder einer urogenitalen Infektion (z.B. Epididymitis) auftreten (Pschyrembel, 1994). Die Spermatozele ist in der Regel asymptomatisch und daher häufig Zufallsbefund im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung. Die Sonographie zeigt das typische Bild einer echofreien Zyste.

Die genaue Pathogenese der Spermatozele sowie ihr möglicher Einfluß auf die Fertilität wird in der Literatur nur wenig erörtert. Es wird allgemein angenommen, dass eine Obstruktion der Ductus efferentes eine solche zystische Erweiterung nach sich zieht, wobei die Gründe für eine Lumeneinengung jedoch bislang unbekannt sind.

Itoh et al. (1999) befassten sich in einer tierexperimentellen Arbeit mit den Ursachen der Entwicklung einer Spermatozele. Spermatozelen wurden in einer Gruppe von jungen sowie in einer Gruppe älterer Mäuse histologisch untersucht. Bei den älteren Mäusen zeigte sich in dilatierten Ductus efferentes eine Häufung degenerierter und agglutiniertes Keimzellen vom Epithel der Tubuli seminiferi des Hodens stammend. Dieses Resultat legt die Vermutung nahe, dass diese Keimzellen für eine Obstruktion des Lumens verantwortlich sind, den weiteren Transport von Zellen in den Nebenhodenkopf verhindern und schließlich zur Bildung einer Spermatozele führen. Es konnten sich im Bereich der Obstruktion keine Zeichen einer Entzündung oder eines Traumas nachweisen lassen.

Ein anderes Ergebnis zeigt eine Studie von Kocak et al. (2002), in der die Konzentration von IL-6, IL-8 und TNF-alpha in der Spermatozelenflüssigkeit untersucht wurde. Sie fanden eine signifikante Häufung von Interleukin-6 und-8, so dass die lokale Produktion von proinflammatorisch wirkender Substanzen an der Entstehung einer Spermatozele beteiligt zu sein scheint.

Von einem Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Spermatozele und immunologisch bedingter Infertilität wird in der Literatur nichts berichtet.

In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikante Häufung von Spermatozelen in Abhängigkeit von der Höhe des MAR-Titers ($p < 0.05$).

Bei 11/41 (26.8%) Untersuchten der Patientengruppe mit dem höchsten Spermienantikörpertiter (MAR-Titer $\geq 50\%$) ließ sich sonographisch eine Spermatozele diagnostizieren, gegenüber 29/250 (11.6%) Untersuchten der Gruppe mit leicht erhöhtem Spermienantikörpertiter (MAR-Titer $< 50\%$) und 23/204 (11.3%) Patienten der Kontrollgruppe.

Geht man von der Theorie aus, dass die Spermatozele infolge einer Entzündung des Genitaltraktes auftritt, wäre es denkbar, dass bei betroffenen Patienten im Vorfeld eine evtl. asymptotische urogenitale Infektion ablief, die nicht nur die Bildung der Spermatozele, sondern auch die Entwicklung von Spermienantikörpern induzierte. Diese Beobachtung legt nahe, dass der Zusammenhang zu Affektionen des Nebenhodens infektiöser und nichtinfektiöser Natur weiterer Untersuchungen bedarf.

4.4 Konsequenzen für das klinische Vorgehen

Es wird aus den Resultaten deutlich erkennbar, dass die Anamnese keine wesentlichen Informationen liefert, die es ermöglicht, Patienten mit Spermienantikörpern zu identifizieren. Dagegen scheint (der Chlamydien-serologie sowie) der Sonographie des Nebenhodens eine gewisse Bedeutung im Antikörperscreening zuzukommen. Um die klinische Relevanz dieser Parameter im Rahmen der immunologischen Infertilität exakter bestimmen zu können, muß der Frage nachgegangen werden, inwieweit Infektionen des Nebenhodens (u.a. durch Chlamydien) Einfluß auf die Antikörperentstehung nehmen. Systematische Untersuchungen, die diesen Aspekt aufgreifen, fehlen zur Zeit noch. Möglicherweise wäre es sinnvoll bei Patienten, bei denen in der Nebenhodensonographie eine Spermatozele nachgewiesen werden konnte, das Seminalplasma auf Spermienantikörper hin zu untersuchen. In diesem Zusammenhang muß jedoch berücksichtigt werden, dass die Durchführung des MAR-Testes an eine gewisse Spermienkonzentration gebunden ist, so dass Pat. mit einer Spermienkonzentration <2 Mill. nicht mittels dieses Verfahrens untersucht werden können, obwohl möglicherweise gerade dieses Patientengut hohe Spermienantikörpertiter besitzt.

Um Rückschlüsse auf ein infektiöses Geschehen zu erhalten, wäre es auch denkbar, die Chlamydien-serologie routinemäßig durchzuführen und bei positiven Titern einen Spermienantikörpernachweis folgen zu lassen.

Grundvoraussetzung jedoch, um die Ätiologie der Spermienantikörper verstehen zu können, sollte die Einführung standardisierter Untersuchungsverfahren sein, da verschiedene Nachweismethoden die Beurteilung der Ergebnisse erschweren.

5 Zusammenfassung

In einer retrospektiven Datenerhebung wurde geprüft, ob die in der andrologischen Sprechstunde erhobene Anamnese von 504 Patienten relevante Hinweise auf den Nachweis von Spermienantikörpern im Seminalplasma gibt und eine Identifikation von Risikofaktoren ermöglicht. Insbesondere wurde der Frage nachgegangen, ob und inwieweit das Vorliegen immunologisch bedingter Erkrankungen prädiktiv für den Nachweis von Spermienantikörpern ist.

Hierzu wurden 299 Patienten mit positivem Spermienantikörper-Titer in der Ejakulatanalyse (mittels Gemischtem – Antiglobulin – Reaktionstest = MAR) 205 Kontrollen mit negativem MAR-Titer gegenübergestellt.

Zur Auswertung herangezogen wurden Ejakulatparameter (Spermienkonzentration, -motilität, Leukozyten- und Rundzellkonzentration), anamnestische Vorerkrankungen der Patienten, sonographische Befunde des Hodens und Nebenhodens sowie die Chlamydienserologie.

Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen den Ejakulatparametern (Spermienkonzentration, -motilität, Leukozyten- und Rundzellkonzentration) und der Höhe des Spermienantikörper-Titers nachweisen.

Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens internistischer Erkrankungen, insbesondere autoimmunologischer Genese, konnte innerhalb des untersuchten Kollektivs nicht festgestellt werden.

Bei Patienten mit „stark“ positivem MAR-Titer ($\geq 50\%$) wurde sonographisch signifikant häufiger eine Spermatozele nachgewiesen. Diese Beobachtung legt nahe, dass Affektionen des Nebenhodens infektiöser und nichtinfektiöser Natur von Bedeutung für die Pathogenese von Spermienantikörpern sind. Zur genaueren Untersuchung dieses Aspektes bedarf es kontrollierter klinischer Studien sowie weiterführender experimenteller Ansätze.

Eine signifikante Abhängigkeit zwischen dem Chlamydientiter im Seminalplasma und der Höhe der MAR-Titerstufe war nicht nachzuweisen.

6 Literaturverzeichnis

Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E: Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates, *Fertility and Sterility*, 70 (1998) 355-356

Aitken RJ, Parslow JM, Hargreave TB, Hendry WF: Influence of antisperm antibodies on human sperm function, *British Journal of Urology*, 62 (1988) 367-373

Alexander NJ, Anderson DJ: Vasectomy: consequence for autoimmunity to sperm antigens, *Fertility and Sterility*, 32 (1979) 253

Alexander NJ, Anderson DJ: Immunology of semen, *Fertility and Sterility*, 47 (1987) 192-205

Andreou E, Mahmoud A, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F: Comparison of different methods for the investigation of antisperm antibodies on spermatozoa, in seminal plasma and in serum, *Human Reproduction*, 10 (1995) 125-131

Awsare NS, Krishnan J, Boustead GB, Hanbury DC, Mc Nicholas TA: Complications of vasectomy, *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 87 (6) (2005) 406-410

Baker HWG, Clarke GN, McGowan MP, Hoon Koh S, Cauchi MN: Increased frequency of autoantibodies in men with sperm antibodies, *Fertility and Sterility*, 43 (1985) 438-441

Barrat CLR, Havelock JM, Harrison PE, Cooke ID: Antisperm antibodies are more prevalent in men with low sperm motility, *International Journal of Andrology*, 12 (1989) 110-116

Behre HM, Nashan D, Nieschlag E: Objective measurement of testicular volume by ultrasonography: evaluation of the technique and comparison with the orchidometer estimates, *Journal of Andrology*, 12 (1989) 395-403

Bohring C, Klepper L, Krause W: Localization of binding sites of naturally occurring antisperm antibodies on human spermatozoa by immunfluorescence, *Andrologia*, 36 (5) (2004) 286-290

Bohring C, Krause E, Habermann B, Krause W : Isolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies, and their possible role in immunological infertility disease, *Molecular Human Reproduction*, 7 (2001) 113 – 118

Bostofte E, Bagger P, Michael A, Stakemann G: Fertility prognosis for infertile men: results from a follow up study of semen analysis in infertile men from two different populations evaluated by the Cox regression model, *Fertility and Sterility*, 54 (1990) 1100.

Bronson RA , Cooper GW, Rosenfeld DL: Sperm specific isoantibodies inhibit the binding of human sperm to the human zona pellucida, *Fertility and Sterility*, 38 (1982) 724-729

Bronson R, Cooper G, Rosenfeld DL : Sperm antibodies: their role in infertility, *Fertility and Sterility*, 42 (1984) 171-183

Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL : Seminal fluid antisperm antibodies do not reflect those present on the sperm surface, *Fertility and Sterility*, 48 (1987) 505-506

Bronson RA, Cooper GW, Phillips DM: Effects of antisperm antibodies on human sperm ultrastructure and function, *Human Reproduction*, 4 (1989) 654-657

Bronson RA, O'Connor WJ, Wilson TA, Bronson SK, Chasalow FI, Droesch K: Correlation between puberty and the development of autoimmunity to spermatozoa in men with cystic fibrosis, *Fertility and Sterility*, 58 (1992) 1199-1204

Cersaro M, Valenti M, Massacesi A, Lenzi A, Dondero F: Correlation between the direct IgG MAR test (mixed antiglobulin reaction test) and seminal analysis in men from infertile couples, *Fertility and Sterility*, 44 (1985) 390 - 395

Cettinkaya M, Memis A, Adsan O, Beyribey S, Ozruk B: Antispermatozoal antibody values after varicocelectomy, *International Urology and Nephrology*, 26 (1994) 89-92

Chiu WW, Chamley LW: Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies, *Fertility and Sterility*, 82 (3) (2004) 529-535

Clarke GN, Bourne H, Baker HWG: Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity, *Fertility and Sterility*, 68 (1997) 112-117

Clarke GN: Immunglobulin class and regional specificity of antispermatozoal autoantibodies blocking cervical mucus penetration by human spermatozoa, *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 16 (1988) 135-138

Clarke GN, Lopata A, Johnston WHI: Effect of sperm antibodies in females on human in vitro fertilization, *Fertility and Sterility*, 46 (1986) 435-441

Close CE, Wang SP, Roberts PL, Berger RE: The relationship of infection with *Chlamydia trachomatis* to the parameters of male fertility and sperm autoimmunity, *Fertility and Sterility*, 48 (1987) 880-883

Cruickshank B, Stuart-Smith DA: Orchitis associated with sperm agglutinating antibodies, *The Lancet*, 1 (1959) 708

Daru J, Mathur S: A comparison of sperm antibody assays, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 163 (1990) 1622-1629

Dimitrova D, Kalaydjiev S, Hristov L, Nikolov K, Boyadjiev T, Nakov L: Antichlamydial and antisperm antibodies in patients with chlamydial infections, *American Journal of Reproductive Immunology*, 52 (5) (2004) 330-336

Dimitrova D, Kalaydjiev S, Mendizova A, Piryova E, Nakov L: Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis, *Fertility and Sterility*, 84 (5) (2005) 1533-1535

Djaladat H, Mehrsai A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G: Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction?, *South Medical Journal*, 99, (1) (2006) 13-14

Dubin L, Amelar RD: Etiologic factors in 1294 consecutive cases of male infertility, *Fertility and Sterility*, 22 (1971) 469-481

Eggert-Kruse W., Buhlinger-Gopfarth N., Rohr G., Probst S., Aufenanger J., Näher H., Runnebaum B.: Antibodies to chlamydia trachomatis in semen and relationship with parameters of male fertility, *Human Reproduction*, 11 (1996) 1408 -1417

Eggert-Kruse W, Christmann I, Gerhard I, Pohl S, Klinga K, Runnebaum B: Circulating antisperm antibodies and fertility prognosis, a prospective study, *Human Reproduction*, 4 (1989) 513- 520

Eggert-Kruse W, Gerhard I, Näher H, Tilgen W, Runnebaum B: Chlamydial infection – a female and/or male infertility factor?, *Fertility and Sterility*, 53 (1990) 1037-1043

Eggert-Kruse W, Hofsäß A, Haury E, Tilgem W, Runnebaum B: Relationship between local antisperm-antibodies and sperm-mucus interaction in vitro and in vivo, *Human Reproduction*, 6 (1991) 267-276

Eggert-Kruse W, Bockem-Hellwig S, Doll S: Antisperm antibodies in cervical mucus in an unselected subfertile population, *Human Reproduction*, 8 (1993) 1025 - 1031

Eggert-Kruse W, Probst S, Rohr G, Tilgen W, Runnebaum B: Induction of immunoresponse by subclinical male genital tract infection? , *Fertility and Sterility*, 65 (1996) 1202 - 1209

Eggert-Kruse W, Rohr G, Böckem-Hellwig S, Huber K, Christmann-Edoga M, Runnebaum B: Immunological aspects of subfertility, *International Journal of Andrology*, 18 (1995) 43-52

Eggert-Kruse W, Rohr G, Probst S, Rusu R, Hund M, Demirakca T, Aufenanger J, Runnebaum B, Petzoldt D: Antisperm antibodies and microorganisms in genital secretions-a clinically significant relationship ?, *Andrologia*, 30 (1998) 61-71

Foster RS, Rubin LR, McNulty A, Bihrlé R, Donohue JP: Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer, *International Journal of Andrology*, 14 (1991) 179-185

Francavilla F, Romano R, Santucci R et al.: Interference of antisperm antibodies with the induction of the acrosome reaction by zona pellucida (ZP) and its relationship with the inhibition of ZP binding, *Fertility and Sterility*, 67 (1997) 1128-1133

Flickinger CJ, Howards SS, Bush LA, Baker LA, Herr JC: Temporal recognition of sperm autoantigens by IgM and IgG autoantibodies after vasectomy and vasovasostomy, *Journal of Reproductive Immunology*, 27 (1994) 135-150

Fosters RS, Rubin LR, McNulty A, Bihrlé R, Donohue JP: Detection of antisperm-antibodies in patients with primary testicular cancer, *International Journal of Andrology*, 14 (1991) 179-185

Gdoura R, Keskes-Ammar L, Bouzid F, Eb F, Hammami A, Orfila J: Chlamydia trachomatis and male infertility in Tunisia, *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 6 (2001) 102 -107

Gil T, Castilla JA, Hortas ML, Redondo M, Samaniego F, Garrido F, Vergara F, Herruzo AJ: Increase of large granular lymphocytes in human ejaculate containing antisperm antibodies, *Human Reproduction*, 13 (1998) 296 – 301

Gilbert BR, Witkin SS, Goldstein M: Correlation of sperm-bound immunoglobulins with impaired semen analysis in infertile men with varicoceles, *Fertility and Sterility*, 52 (1989) 469-473

Golomb J, Vardinon N, Homonnai ZT, Braf Z, Yust I: Demonstration of antispermatozoal antibodies in varicocele related infertility with an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), *Fertility and Sterility*, 45 (1986) 397

Gonzales GF, Kortebani G, Mazzolli AB: Effect of isotypes of antisperm antibodies on semen quality, *International Journal of Andrology*, 15 (1992) 220-228

Greskovich F, Mathur S, Nyberg LM, Collins BS: Effect of early antibiotic treatment on the formation of sperm antibodies in experimentally induced epididymitis, *Archives of Andrology*, 30 (1993) 183-191

Guazzieri S, Lembo A, Ferro G, Artibani W, Merlo I, Zanchetta R, Pagano R: Sperm antibodies and infertility in patients with testicular cancer, *Urology*, 26 (1985) 139-142

Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH: Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies, *American Journal of Reproductive Immunology*, 39 (2) (1998) 157-160

Habermann B, Krause W: Altered sperm function or sperm antibodies are not associated with chlamydial antibodies in infertile men with leucocytospermia, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 12 (1999) 25-29

Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH: Risk factors for antisperm antibodies in infertile men, *American Journal of Reproductive Immunology*, 31 (1994) 69-76

Helmerhorst FM, Finken MJ, Erwich JJ: Antisperm antibodies: detection assays for antisperm antibodies: what do they test?, *Human Reproduction*, 14 (1999) 1669-1671

Henderson JA, Smey P, Cohen MS, Davis C, Payer AF, Parkening TA, Warren MM: The effect of unilateral testicular torsion on the contralateral testicle in prepubertal Chinese hamsters, *Journal of Pediatric Surgery*, 20 (1985) 592-597

Henry JB, Derrick FC J: Immunological effects of vasectomy, *The Journal of the American Medical Association*, 225 (6) (1973) 642

Hinting A, Soebadi DM, Santoso RI: Evaluation of the immunological cause of male infertility, *Andrologia*, 28 (1996) 123 - 126

Hjort T: Antisperm antibodies: Antisperm antibodies and infertility: an unsolvable question?, *Human Reproduction*, 14 (1999) 2423-2426

Hobarth K, Klingler HC, Maier U, Kollaritsch B: Incidence of antisperm antibodies in patients with carcinoma of the testis and in subfertile men with normogonadotropin-oligoasthenozoospermia, *Urology International*, 52 (1994) 162-165

Itoh M, Li XQ, Miyamoto K, Takeuchi Y: Degeneration of the seminiferous epithelium with ageing is a cause of spermatoceles?, *International Journal of Andrology*, 22 (2) (1999) 91-96

Jalal H, Bahadur G, Knowles W, Jin L, Brink N: Mumps epididymo-orchitis with prolonged detection of virus in semen and the development of anti-sperm antibodies, *Journal of Medical Virology*, 73 (1) (2004) 147-150

Jarow JP, Kirkland JA, Assimos DG: Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis, *Urology*, 36 (1990) 154-156

Jarow JP, Sanzone JJ: Risk factors for male partner antisperm antibodies, *Journal of Urology*, 148 (1992) 1805-1807

Kocak I, Dundar M, Yenisey C, Serter M, Gunaydin G: Pro-inflammatory cytokine response of the fluid contents of spermatoceles and epididymal cysts, *Andrologia*, 34 (2) (2002) 112-115

Knudson G, Ross L, Stuhldreher D, Houlihan D, Bruns E, Prins G: Prevalence of sperm bound antibodies in infertile men with varicocele: the effect of varicocele ligation on antibody levels and semen response, *Journal of Urology*, 151 (1994) 1260-1262

Kohl B, Kohl H, Krause W, Deichert U: The clinical significance of antisperm antibodies in infertile couples, *Human Reproduction*, 10 (1992) 1384-1387

Kortebani G, Gonzales GF, Barrera C, Mazzolli AB : Leucocyte populations in semen and male accessory gland function: relationship with antisperm antibodies and seminal quality, *Andrologia*, 24 (1992) 197-204

Krapez JA, Hayden CJ, Rutherford AJ, Balen AH: Survey of the diagnosis and management of antisperm antibodies, *Human Reproduction*, 13 (1998) 3363-3367

Kremer J, Jager S: The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction, *Human Reproduction*, 7 (1992) 781-784

Kurpisz M, Mazurkiewicz I, Fernandez N: Morphological and immunological observations in experimental induced torsion of testis in rats, *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 9 (1985) 129-135

Lahteenmaki A: In vitro-fertilization in the presence of antisperm antibodies detected by the mixed-antiglobulin-reaction (MAR) and the tray agglutination test (TAT), *Human Reproduction*, 8 (1993) 84-88

Li TS: Sperm immunology, infertility, and fertility control, *Obstetrics and Gynecology*, 44 (1974) 607-623

Linnet L: Clinical immunology of vasectomy and vasovasostomy, *Urology*, 22 (1983) 101-114

Luckas MJM, Buckett WM, Aird IA, Johnson PM, Lewis-Jones DI : Seminal plasma immunoglobulin concentration in autoimmune male subfertility, *Journal of Reproductive Immunology*, 37 (1998) 171 – 180

Lynn HB, Johnson WW: Inguinal herniorrhaphy in children. A critical analysis of 1000 cases, *Archives of Surgery*, 83 (1961) 573-579

Mahony MC, Alexander NJ: Sites of antisperm antibody action, *Human Reproduction*, 6, (1991), 1426 - 30

Marshburn PB, Kutteh WH: The role of antisperm antibodies in infertility, *Fertility and Sterility*, 61 (1994) 799 - 811

Marshburn PB, Clark MR, Shabanowitz RB: Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the epididymis and vas deferens of the mouse, *Biology of Reproduction*, 41 (1989) 491-497

Mathur S, Rosenlund C, Carlton M, Caldwell J, Barber M, Rust PF et al.: Studies on sperm survival and motility in the presence of cytotoxic sperm antibodies, *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 17 (1988) 41-47

Matsuda T, Horii Y, Yoshida O: Unilateral obstruction of the vas deferens caused by childhood inguinal herniorrhaphy in male infertility patients, *Fertility and Sterility*, 58 (1992) 609-613

Matsuda T, Muguruma K, Horii Y, Ogura K, Yoshida O: Serum antisperm antibodies in men with vas deferens obstruction caused by childhood inguinal herniorrhaphy, *Fertility and Sterility*, 59 (1993) 1095-1097

Mazumdar S, Levine AS, : Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment, *Fertility and Sterility*, 70 (1998) 799-810

Meinertz H, Linnet L, Fogh-Andersen P, Hjort T: Antisperm antibodies and fertility after vasovasostomy: a follow-up study of 216 men, *Fertility and Sterility*, 54, (1990), 315-321

Meinertz H, Linnet L, Wolf H, Hjort T: Antisperm antibodies on epididymal spermatozoa, *American Journal of Reproductive Immunology*, 25 (4) (1991) 158-162

Meschede D, Dworniczak B, Behre HM, Kliesch S, Claustres M, Nieschlag E, Horst J: CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory-duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles, *American Journal of Human Genetics*, 61 (1997) 1200-1202

Micic S, Petrovic S, Dotlic R: Seminal antisperm antibodies and genitourinary infection, *Urology*, 35 (1990) 54-56

Mullooly JP, Wiest WM, Alexander NJ, Greenlick RM, Fulgham DL: Vasectomy, serum assays and coronary heart disease symptoms and risk factors, *Journal of Clinical Epidemiology*, 46 (1993) 101-109

Munoz MG, Witkin SS: Autoimmunity to spermatozoa, asymptomatic Chlamydia trachomatis genital tract infection and $\gamma\delta$ T lymphocytes in seminal fluid from the male partners of couples with unexplained infertility, *Human Reproduction*, 10 (1995) 1070-1074

Munoz MG, Witkin SS: Activation of circulating delta T-lymphocytes by autologous sperm from men sensitised to sperm, *Journal of Reproductive Immunology*, 25 (1993) 265-275

Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenwilla C, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC: Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility, *Human Reproduction*, 10 (7) (1995) 1775-1780

Naz RK: Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives, *American Journal of Reproductive Immunology*, 51 (5) (2004) 390-397

Nieschlag E: Nosologie andrologische Krankheitsbilder. In *Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. E Nieschlag, HM Behre (Hrsg) Springer, 2.Auflage Berlin, 2000

Ohl Dana A, Naz RK: Infertility due to antisperm antibodies, *Urology*, 46 (1995) 591-602

Omu AE, Al-Qattan F, Al-Abdul-Hadi FM, Fatinikum MT, Fernandes S: Seminal immune response in infertile men with leukocytospermia: effect on antioxidant activity, *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 86 (1999) 195-202

Oshinsky GS, Rodriguez MV, Mellinger BC: Varicocele-related infertility is not associated with increased sperm- bound antibody, *Journal of Urology*, 150 (1993) 871-873

Paasch U, Glander HJ, Thieme C: Winsperm®; elektronisches Datenmanagement in der Andrologie, Journal für Fertilität und Reproduktion, 10 (3) (2000) 13-25

Paschke R, Schulze Bertelsbeck D, Tsalimalma K, Nieschlag E: Association of sperm antibodies with other autoantibodies in infertile men, American Journal of Reproductive Immunology, 32 (1994) 88-94

Podzimek S, Prochazkova J, Bultasova L, Barotva J, Ulcova-Gallova Z, Mrklas L, Stejskal VD: Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility, Neuro Endocrinol Lett, 26 (4) (2005) 277-282

Polansky FF, Lamb EJ: Do the results of semen analysis predict future fertility? A survival analysis study, Fertility and Sterility, 49 (1988) 1059-1065

Poulton TA, Everad D, Baxby K, Parslow JM : Characterisation of a sperm coating auto-antigen reacting with antisperm antibodies of infertile males using monoclonal antibodies, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 103 (1996) 463- 467

Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter, 257.Auflage Berlin 1994

Puri P, Barton D, O'Donnell B: Prepubertal testicular torsion: subsequent fertility, Journal of Pediatric Surgery, 20 (1985) 598-560

Rümke P: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligospermia, Vox Sang, 4 (1954) 135-140

Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED Jr.: Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs, Journal of Clinical Investigation, 68 (1981) 29-45

Sengül A, Gül D, Sayli BS, Hacibektasoglu A: Antisperm antibody and Klinefelter Syndrome: Does autoimmunity play a role in the pathogenesis?, *Urologia internationalis*, 57 (1996) 77-79

Shahmanesh M, Stedronska J, Hendry WF: Antispermatozoal antibodies in men with urethritis, *Fertility and Sterility*, 46 (1986) 308-311

Shook TE, Nyberg LM, Collins CS, Mathur S: Pathological and immunological effects of surgical induced varicocele in juvenile and adult rats, *American Journal of Reproductive Immunology Microbiology*, 17 (1988) 141-144

Silva CA, Hallak J, Pasqualotto FF, Barba MF, Saito MI, Kiss MH: Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus, *Journal of Rheumatology*, 29 (9) (2002) 2000-2005

Sinisi AA, Di Finizio B, Pasquali D, Scurini C, D'Apuzzo A, Bellastella A: Prevalence of antisperm antibodies bei SpermMARtest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility, *International Journal of Andrology*, 16 (1993) 311-314

Soffer Y, Ron-El R, Golan A, Herman A, Caspi E, Samra Z: Male genital mycoplasmas and Chlamydia trachomatis culture: its relationship with accessory gland function, sperm quality and autoimmunity, *Fertility and Sterility*, 53 (1990) 331-336

Tasdemir I, Tasdemir M, Fukuda J et al.: Sperm immobilization antibodies in infertile male sera decrease the acrosome reaction, a possible mechanism for immunologic infertility, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 13 (1996) 413 - 416

Uleova-Gallova Z, Krauz V, Mohamed AM, Rokyta Z: Immunity to spermatozoa and male fertility, *Andrologia*, 31 (1999) 318-319

Urry RL, Carrell DT, Starr NT, Snow BW, Middleton RG: The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with history of cryptorchidism, *Journal of Urology*, 151 (1994) 381-383

Vazquez-Levin MH, Kupchick GS, Torres Y, Chaparro CA, Shtainer A, Bonforte RJ: Cystic fibrosis and congenital agenesis of the vas deferens, antisperm antibodies and CF-genotype, *Journal of Reproductive Immunology*, 27 (1994) 199-212

Veräjänkörva E, Laato M, Pöllänen P: Analysis of 508 infertile male patients in southwestern Finland in 1980-2000: hormonal status and factors predisposing to immunological infertility, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 111 (2003) 173-178

Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM: Chlamydia trachomatis infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function, *Andrologia*, 34 (2002) 155-161

Wall JR, Stedronska J, David RD, Harrison RF, Goriup D, Lessof MH: Immunologic studies of male infertility, *Fertility and Sterility*, 26 (1975) 1035-1041

Werner J.: *Medizinische Statistik*, Urban und Schwarzenberg, München, 1984

WHO Handbuch zur Laboruntersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermatozoen-Zervikalschleim-Interaktion, Übersetzung aus dem Englischen von E. Nieschlag und Mitarbeitern, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 4. Auflage 1999

Wilson L: Sperm agglutinins in human semen and blood, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 85 (1954) 652-655

Wingert F, Reisch A, Nienhaus R, Hultsch E, Heinecke A: *Biomathematik für Mediziner*, Springer, Berlin 1976

Witkin SS, Zelikovsky G: Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis, *Journal of Clinical and Laboratory Immunology*, 21 (1986) 7-10

Witkin SS: Mechanisms of active suppression of the immune response to spermatozoa, *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*, 17 (1988) 61-64

Witkin SS, Jeremias J, Grifo JA, Ledger WJ: Detection of *Chlamydia trachomatis* in semen by the polymerase chain reaction in male members of infertile couples, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 168 (1993) 1457-1462

Witkin SS, Kligman I, Bongiovanni A: Relationship between an asymptomatic male genital tract exposure to *Chlamydia trachomatis* and an autoimmune response to spermatozoa, *Human Reproduction*, 10 (1995) 2952-2955

Wolff H, Anderson DJ: Immunohistological characterization and quantitation of leucocyte subpopulations in human semen, *Fertility and Sterility*, 49 (1988) 497-504

Wolff H, Politch JA, Martinez A, Haimovici F, Hill JA, Anderson DJ: Leukocytospermia is associated with poor semen quality, *Fertility and Sterility*, 53 (1990) 528-536

Wolfe JP, DeAlmeida M, Ducot B, Rodriguez D, Jouannet P: High levels of sperm – associated antibodies impair human sperm oolemma interaction after subzonal insemination, *Fertility and Sterility*, 63 (1995) 584-590

7 Lebenslauf

Name	Inga Stauber
Geburtsdatum	19.04.1977
Geburtsort	Münster
Eltern	Bertram Stauber, Verwaltungsoberamtsrat (UKM, Münster) Renate Stauber (geb. Lüthje), Med. Techn. Assistentin
Familienstand	ledig

Schulbildung

1983 bis 1987	Theresiengrundschule, <i>Münster</i>
1987 bis 1996	Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasium, <i>Münster</i>
30.05.1996	Abitur

Studium

1997 bis 2003	Studium der Humanmedizin an der Universität Münster
06.04.1999	Ärztliche Vorprüfung
23.03.2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10.04.2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
26.05.2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.10.2004	Approbation
2003 -2007	Assistenzärztin, Innere Medizin, Raphaelsklinik
seit 01.04.2007	Assistenzärztin, Chirurgie, Herz-Jesu-Krankenhaus

8 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. E. Nieschlag für die Bereitstellung der vorliegenden Arbeit sowie Priv.-Doz. Dr. med. Sigrid von Eckardstein, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und wertvolle Hilfestellungen geben konnte.

Desweiteren bedanke ich mich bei meinen Eltern für Ihre zuverlässige Unterstützung während der Zeit des Studiums und des Schreibens dieser Arbeit sowie bei allen Freunden, die mir bei technischen Schwierigkeiten eine große Hilfe waren.

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

ELISA = Enzyme linked immuno-sorbent assay

IBT = Immunobead-Test

MAR = Mixed antiglobulin reaction

SLE = Systemischer Lupus erythematoses

TAT = Tray-Agglutination-Test

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab.1: Aufteilung des Patientenkollektives in Abhängigkeit vom MAR-Titer in Kontrollgruppe: MAR-Test negativ, Gruppe I: MAR-Test positiv (< 50%), Gruppe II: MAR-Test stark positiv ($\geq 50\%$).....	7
Tab.2: Demographische Daten und Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermiantikörper.....	8
Tab.3: Klassifizierung des MAR-Titers in 3 Titerstufen (WHO, 1999).....	12
Tab.4: Systematik der ausgewerteten sonographischen Befunde von Hoden und Nebenhoden.....	27
Tab.5: Demographische Daten und Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermiantikörper.....	30
Tab.6: Ejakulatparameter bei Patienten mit oder ohne Spermiantikörper.....	44
Tab.7: Häufigkeit von Operationen an Hoden bzw. Nebenhoden aufgeteilt nach Operationsart bei 504 Patienten in der andrologischen Sprechstunde.....	46
Tab.8: Häufigkeit von Spermatozelen im Ultraschall bei 495 Patienten in der andrologischen Sprechstunde.....	50

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Prinzip des MAR-Testes.....	10
Abb.2: Verschiedene Lokalisationen von Spermienantikörpern.....	16
Abb.3: Anamneseschema des Institutes für Reproduktionsmedizin.....	20
Abb.4: Schema der somatischen Untersuchung des Institutes für Reproduktionsmedizin.....	23
Abb.5: Untersuchungsbogen der Sonographie der Skrotalorgane des Institutes für Reproduktionsmedizin.....	25
Abb.6: Relative Verteilung der Spermienkonzentration (Mill./ml) in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), Gesamtkollektiv N=504.....	31
Abb.7: Relative Verteilung schnell progressiver Spermien in % in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), Gesamtkollektiv N=504.....	32
Abb.8: Relative Verteilung langsam progressiver Spermien in % in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), Gesamtkollektiv N=504.....	33
Abb.9: Prozentuale Verteilung der anamnestisch berichteten vorerkrankten bzw. gesunden Patienten des Gesamtkollektives N=504 mit Aufteilung der Vorerkrankungen in Untergruppen.....	34
Abb.10: Relative Verteilung der Patienten mit Autoimmunerkrankungen in der Anamnese in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205)	

und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), bei N=504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	36
Abb.11:Relative Verteilung anamnestisch berichteter Allergien in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), bei N=504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	38
Abb.12: Relative Verteilung anamnestisch berichteter schwerer entzündlicher Erkrankungen außerhalb des Genitaltraktes in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), bei N=504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	40
Abb.13: Relative Verteilung anamnestisch berichteter Urogenitalinfektionen in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), bei N=504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	43
Abb.14: Relative Verteilung anamnestisch berichteter Operationen des Hodens in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50%, N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42) bei N= 504 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	47
Abb.15:Relative Verteilung der Patienten mit einer oder mehrere Spermatozele/n im Ultraschall in Abhängigkeit vom MAR-Titer der Kontrollen (MAR-Test neg. N=205) und Patienten (MAR-Titer 10-50% N=257 bzw. MAR-Titer \geq 50%, N=42), bei N=495 Untersuchten der andrologischen Sprechstunde.....	51