

Führen aufgrund einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) durchgeführte Operationen an der zervikalen Transformationszone zu einem Anstieg humoraler Antispermatozoen-Antikörper?

F. Nawroth¹, R. Sudik¹, C. Wolf², J. Quaas²

¹Klinikum Neubrandenburg, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Funktionsbereich Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Sudik), ²Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald (Direktor: Prof. Dr. med. W. Straube)

Schlüsselwörter: Antispermatozoen-Antikörper – zervikale intraepitheliale Neoplasie – Portioabschabung/Zervixabrasio – Konisation – Loop-Exzision

Zusammenfassung: Fragestellung: In einer prospektiven und kontrollierten Studie wurde untersucht, ob operative Eingriffe an der Cervix uteri zur Abklärung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) innerhalb von 3 Monaten postoperativ zu einer Titerveränderung humoraler Antispermatozoen-Antikörper (IgG, IgA) führen und wenn dies der Fall ist, ob diese von der Invasivität der Operation abhängt. **Material und Methode:** Die Titerbestimmung im Serum erfolgte mit einem

ELISA. Untersucht wurden 15 Patientinnen mit einer Portioabschabung/Zervixabrasio, 20 mit einer Konisation, 10 mit einer Loop-Exzision sowie 10 fertile Frauen als Kontrollgruppe. **Ergebnisse:** Zwischen den Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Ausgangs- und Endwerte der humoralen Ak. Innerhalb der einzelnen Gruppen konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Ak-Titer (prä – postoperativ) nachgewiesen werden. **Schlußfolgerungen:** Bei Patientinnen im fertilen Alter muß die Bildung humoraler Iso-Ak gegen Spermatozoen bei der Wahl der Methode zur Diagnostik und Therapie der CIN nicht berücksichtigt werden.

Is there an increase of humoral antisperm antibodies following surgeries of the cervical transformation zone for cervical intraepithelial neoplasia (CIN)?

Key words: Antispermatozoal antibodies – cervical intraepithelial neoplasia – cervical scraping – conisation – loop excision

Summary: Objective: This prospective controlled study was performed to investigate whether operative procedures of the uterine cervix lead to a change in the titre of humoral antispermatozoal antibodies. **Material and methods:** Humoral antispermatozoal antibodies were measured using an ELISA in 15 patients undergoing cervical scraping, 20 having conisation, 10 having a loop excision before and at least 3 months after surgery as well as in 10 fertile women as a control group. **Results:**

There were no significant differences in age between groups, in the distribution of initial and final levels of humoral antispermatozoal antibodies (IgG, IgA), and no significant change of the antibody titres (pre- and postoperative) within the individual groups. **Conclusions:** In patients of fertile age, the formation of humoral isoantibodies does not have to be taken into account in selecting the method of diagnosing and treating cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

MeSH: C4.588.945.418.948.170 cervix neoplasms
G2.403.810.762 surgery

Einleitung

Die in der Literatur angegebenen Inzidenzen für den Nachweis von Antispermatozoen-Antikörpern (AS-Ak) bei sterilen Paaren schwanken zwischen 8–12 % [3] bzw. 5 % bei Männern und 0,2 % bei Frauen [6].

AS-Ak sollen zum Beispiel durch zytotoxische Einflüsse auf die Spermien, eine Reduktion der Spermien-

motilität, Spermienphagozytose im Zervikalsekret sowie eine gestörte Spermien-Oozyten-Interaktion die Fertilität beeinflussen [4]. Nicholson et al. [10] fanden einen signifikanten Anstieg der humoralen AS-Ak 4 Monate nach Loop-Exzision der zervikalen Transformationszone wegen einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN).

Ziel unserer prospektiven Studie sollte es sein, einerseits einen möglichen Zusammenhang zwischen humora-

len AS-Ak und Operationen der Cervix uteri sowie der Invasivität dieser Eingriffe zu untersuchen.

Material und Methode

In die prospektive Studie wurden prämenopausale Frauen aufgenommen, die sich zur histologischen Abklärung eines pathologischen zytologischen Abstriches der Cervix uteri (PAP IIID, PAP IVA) einem operativen Eingriff unterzogen. Bei 15 Patientinnen erfolgte die Gewebegewinnung durch eine Portioabschabung/Zervixabrasio (PA/CA), bei 20 Patientinnen durch eine Konisation/Zervixabrasio und bei 10 Patientinnen durch eine Loop-Exzision. Unmittelbar vor der Operation und mindestens 3 Monate danach wurde Serum abgenommen und bei -20°C eingefroren. Als Kontrollgruppe dienten 10 fertile Patientinnen, die wegen einer Sterilisation die Klinik aufsuchten. Auch ihnen wurde im Abstand von 3 Monaten Serum abgenommen.

Die Bestimmung der AS-Ak (IgG, IgA) erfolgte mittels ELISA (Fa. IMTEC Immundiagnostika, Zepernik, BRD). Dabei werden von einem Spermatozoen-Pool die Oberflächenantigene abgelöst. Mit einer Lösung dieser Oberflächen-Antigen-Präparation werden die Vertiefungen einer Mikrotiterplatte beschichtet. Humanserum werden mit 1:50 Verdünnungspuffer aufgenommen und in eine Mikrotiterplatte gegeben. Enthält ein Humanserum AS-Ak, so binden diese an die fixierten Oberflächenantigene. Diese Bindung wird durch Inkubation mit einem Antiserum gegen humane Ig nachgewiesen. Da das Serum mit Peroxidase gekoppelt ist, führt eine positive Reaktion zu einer Farbentwicklung. Die Absorptionen werden in einem ELISA-Reader bei 450 nm gemessen. Der Test wird durch die Verdünnungsreihe eines positiven Referenzpräparates geeicht. Die 95 %-Perzentilen wurden an einem fertilen Kontrollkollektiv mit 70 U Spermatozoen-IgG-Ak/ml Serum und 60 U Spermatozoen-IgA-Ak/ml Serum bestimmt. Der Inter-Assay-Variationskoeffizient (VK) lag zwischen 7,5–9,3 %, der Intra-Assay-VK bei 6,0 %.

Untersucht wurde, ob es innerhalb der 3 operierten sowie der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der humoralen AS-Ak kommt. Außerdem interessierte, ob die Invasivität der Operation den möglichen Ak-Anstieg beeinflusst.

Der Vergleich der Gruppen untereinander bezüglich der Altersstruktur sowie der Ak-Titer in den einzelnen Gruppen erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Innerhalb jeder Gruppe wurde eine statistisch signifikante Titerveränderung durch den Wilcoxon-Test überprüft. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $P \leq 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Hinsichtlich der Altersstruktur ergaben sich keine signifikanten Altersunterschiede zwischen den Gruppen (Abb. 1). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Ausgangs- und Endwerte der humo-

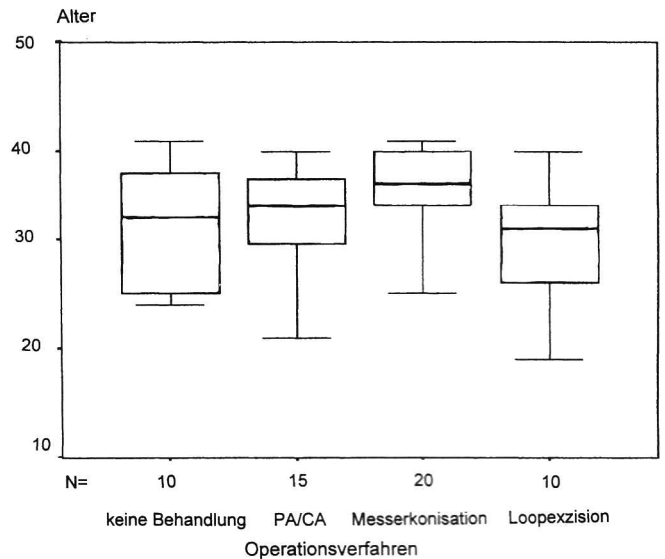


Abb. 1 Darstellung der Altersstruktur (in Jahren) der untersuchten Gruppen in box-plots

ralen AS-Ak (IgG, IgA) zwischen den Gruppen. Es konnte innerhalb der einzelnen Gruppen keine statistisch signifikante Veränderung der Ak-Titer (prä-postoperativ) nachgewiesen werden (Abb. 2, 3, Tab. 1).

Diskussion

Die zunehmend eingeschränkte Radikalität im Management der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) sowie mikroinvasiver Karzinome der Cervix uteri ermöglicht vielen Frauen auch nach einer derartigen Erkrankung die Geburt eines Kindes. Es gibt jedoch 3 potentielle Ursachen für eine Sterilität nach einer Konisation oder der Anwendung einer destruktiven Methode.

Erstens ist dies die Zervixstenose, über deren Inzidenz sich unterschiedliche Angaben finden. Pittaway et al. [11] sahen ihr Auftreten als seltenes Ereignis an, beschrieben aber eine mögliche retrograde Menstruation, Hämatometra und Infertilität. Luesley et al. [9] berichteten dagegen über eine symptomatische Stenose bei 8 % von 915 Patientinnen.

Eine zweite, etwas häufigere Folge ist die sekundäre Infektion der zervikalen Wunde, die in bis zu 10 % auftreten kann [2]. Daraus könnte eine ascendierende Infektion mit nachfolgendem Tubenschaden entstehen, was bisher in Studien jedoch nicht nachgewiesen wurde.

Eine dritte, potentielle Sterilitätsursache könnte, insbesondere nach ablativen Laserbehandlungen, das Fehlen der Zervixmukosa sein. Nach der Destruktion der Drüsen der Zervixmukosa ist sowohl eine Veränderung des Volumens als auch der physikalischen Eigenschaften des Zervikalsekretes vorstellbar [2]. Weed et al. [15] postulierten einen veränderten Mukus nach kryochirurgischen Eingriffen, wobei ihnen der Beweis an 412 Patientinnen nicht gelang.

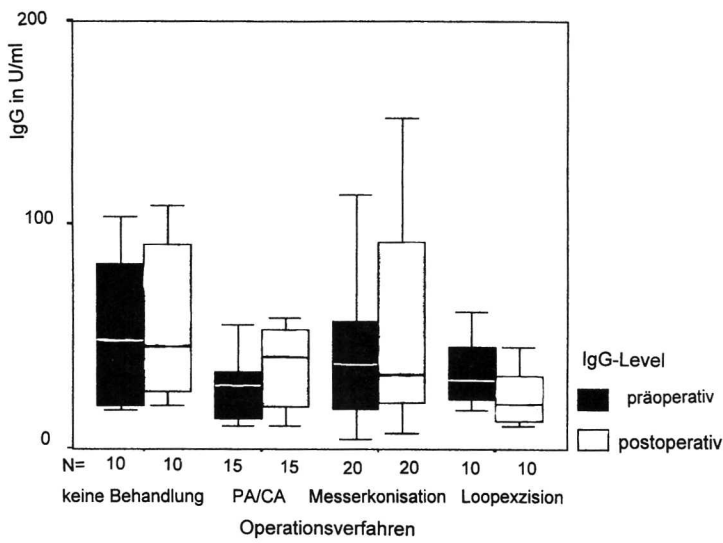


Abb. 2 Darstellung der prä- und postoperativen IgG-Werte in box-plots

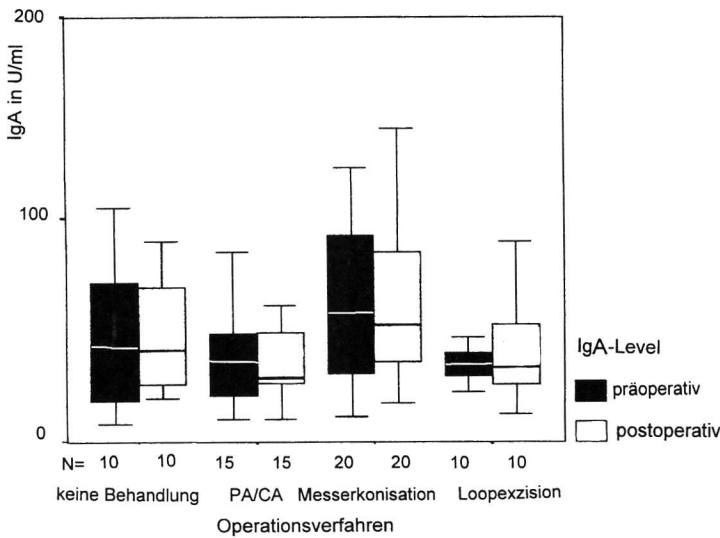


Abb. 3 Darstellung der prä- und postoperativen IgA-Werte in box-plots

Tab. 1 Testung der IgG-/IgA-Wert-Veränderung (prä- vs. postoperativ) auf ihre Signifikanz

	prä- versus postoperative IgG-Werte	prä- versus postoperative IgA-Werte
Kontrollgruppe (n = 10)	P = 0,77	P = 0,748
Portioabschabung/ Zervixabrasio (n = 15)	P = 0,104	P = 0,715
Konisation (n = 20)	P = 0,151	P = 0,868
Loop-Exzision (n = 10)	P = 0,625	P = 0,867

Neben den 3 beschriebenen Mechanismen vermuteten Robinson et al. [12] eine weibliche Iso-Immunität gegenüber Spermatozoen und berichteten über 2 Fälle von sekundärer Sterilität verbunden mit humoralen AS-Ak nach Loop-Exzision. Sie überprüften dies daraufhin in einer prospektiven und kontrollierten Studie bei 33 Patientinnen (Loop-Exzision) sowie 30 Frauen in der Kontrollgruppe (keine Operation) und fanden in der Studien-

gruppe innerhalb eines Zeitraumes von mindestens 4 Monaten nach Loop-Exzision einen signifikanten Anstieg der humoralen AS-Ak (IgM, IgG, IgA) gegenüber der Kontrollgruppe ohne Anstieg [10]. Eine kürzere postoperative sexuelle Abstinenz (4,1 vs. 5,4 Wochen) sowie die Antikonzepktion ohne Verwendung von Barrieremethoden waren Risikofaktoren für die Bildung von AS-Ak.

Die in unserer Studie operierten Patientinnen waren nach 4 Wochen wieder sexuell aktiv, wobei lediglich eine hormonelle Kontrazeption erfolgte.

Hjort [5] wies nach, daß AS-Ak der IgG-, IgA- oder IgM-Klasse angehören. Der IgG-Ak ist ein systemisch produziertes, monomeres Immunglobulin, das wegen seiner relativen Größe die Mukosa nur schwer passieren kann und daher dort < 1 % seiner Serumkonzentration erreicht [13]. Diese Konzentration ist zu gering, um zu einer Spermienagglutination im Ejakulat zu führen oder die Interaktion der Spermatozoen mit dem präovulatorischen Zervikalsekret zu stören. Das pentamere IgM gehört ebenfalls zu den zirkulierenden Ak. Seine Moleküle

sind jedoch noch größer und nicht in der Lage, in das Ejakulat oder das Zervikalsekret zu gelangen [7].

Die Spermatozoen-agglutinierenden Ak in Seminalplasma und Zervikalsekret sind IgA-Ak und werden wahrscheinlich im Stroma der Zervixmukosa [14] und im Nebenhoden [8] synthetisiert.

AS-IgA und nicht-IgG im Zervikalsekret beeinträchtigen die Interaktion zwischen Spermien und Zervikalmukus [1].

Die Bedeutung humoraler Spermatozoen-Ak muß nach diesen Untersuchungen kritisch überdacht werden. Notwendig ist eine Studie, die IgA-Ak im Zervikalsekret in Abhängigkeit von zervikalen Operationen einerseits und deren Invasivität andererseits untersucht.

Tatsache ist jedoch, daß in unserer Studie die humoralen AS-Ak der IgG- und IgA-Klasse nach operativen Eingriffen an der Cervix uteri nicht ansteigen. Die Invasivität der Operationen beeinflusst das beschriebene Ergebnis nicht.

Bei Patientinnen im fertilen Alter muß die Bildung von humoralen AS-Ak bei der Wahl der Methode zur Diagnostik und Therapie der CIN nicht berücksichtigt werden.

Literatur

- [1] Eggert-Kruse W, Hofsäß A, Haury E, Tilden W, Gerhard I, Runnebaum B: Relationship between local anti-sperm antibodies and sperm mucus interaction in vitro and in vivo. *Hum Reprod* 6 (1991) 267–276
- [2] Hammond RH, Edmonds D: Does treatment for cervical intraepithelial neoplasia affect fertility and pregnancy? *BMJ* 301 (1990) 1344–1345
- [3] Hendry WF, Morgan H, Stredonska J: The clinical significance of antisperm antibodies in male subfertility. *Br J Urol* 49 (1977) 757–762
- [4] Hendry WF: The significance of antisperm antibodies: measurement and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36 (1992) 219–221
- [5] Hjort T: Auto-immunity to sperm. In: *Male infertility*. Ed.: Hargreave TB. Berlin: Springer 1983, 160–187
- [6] Jager S, Kremer J, de Wilde-Jansen FW: Are sperm immobilizing antibodies in cervical mucus an explanation for a poor postcoital test? *Am J Reprod Immunol* 5 (1984) 56–60
- [7] Kremer J, Jager S: The significance of antisperm antibodies for sperm-cervical mucus interaction. *Hum Reprod* 7 (1992) 781–784
- [8] Linnet L, Fogh-Andersen P: Vasovasostomy: sperm agglutinins in operatively obtained epididymal fluid and in seminal plasma before and after operation. *J Clin Lab Immunol* 2 (1988) 245–248
- [9] Luesley DM, McCrum A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HO, Mylotte MJ, Emens JM, Jordan JA: Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 92 (1985) 158–164
- [10] Nicholson SC, Robinson JN, Sargent JL, Hallam NF, Charnock FML, Barlow DH: Does large loop excision of the transformation zone of the cervix predispose to the development of antisperm antibodies in women? *Fertil Steril* 65 (1996) 871–873
- [11] Pittaway DE, Daniell J, Maxson W, Boehm F: Reconstruction of the cervical canal after complete postconization obstruction. A case report. *J Reprod Med* 29 (1984) 339–340
- [12] Robinson JN, Nicholson SC, Egan DM, Barlow DH: Diathermy loop excision of the cervix: a cause for female isoimmunity to spermatozoa? *J Obstet Gynecol* 14 (1994) 290–291
- [13] Rümke P: The origin of immunoglobulins in semen. *Clin Exp Immunol* 17 (1974) 287–297
- [14] Schumacher GFB: Immunology of spermatozoa and cervical mucus. *Hum Reprod* 3 (1988) 289–300
- [15] Weed JC, Curry SL, Duncan ID, Parker RT, Creasman WT: Fertility after cryosurgery of the cervix. *Obstet Gynecol* 52 (1978) 245–246

Bei der Redaktion eingegangen: 15. 4. 1999

Angenommen: 16. 6. 1999

OA Dr. med. Frank Nawroth
 Universitäts-Frauenklinik Köln
 Kerpener Str. 34
 D-50931 Köln
 Tel.: 02 21/4 78-49 59
 E-mail: Frank.Nawroth@medizin.uni-koeln.de