

Ejakulatveränderungen beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (chronische Prostatitis)
- Entzündungseinfluss auf das Spermogramm und sekretorische Parameter der männlichen
Adnexe

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von ANDREAS VIDAL
aus Ludwigshafen a. Rh.

Gießen 2002

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anästhesiologie und Urologie
Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. med. W. Weidner
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: Prof. Dr. med. W. Weidner

Gutachter: Prof. Dr. med. KD Hirsch

Tag der Disputation: 07.07.2003

Meiner Familie gewidmet

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	4
1.1 Vorbemerkung zum Prostatitissyndrom	4
1.1.1 Definition und Epidemiologie der Prostatitis	4
1.1.2 Ätiopathogenese	4
1.1.3 Klassifikation des Prostatitissyndroms	5
1.1.4 Häufigkeiten der verschiedenen Formen der Prostatitis	7
1.1.5 Symptomatik	8
1.1.6 Diagnostik	9
1.1.6.1 Klinische Diagnostik	9
1.1.6.2 Leukozytennachweis und Vier-Gläser-Probe	9
1.1.6.3 Ejakulatanalyse	10
1.2 Urogenitale Infektionen und Ejakulatveränderungen - Literaturübersicht	10
1.2.1 Formen der urogenitalen Infektion beim Mann	10
1.2.2 Pathogenetische Faktoren möglicher Beeinträchtigung der Ejakulatqualität	12
1.2.2.1 Veränderungen der Spermaqualität (Standardparameter: Spermatozoen-dichte, – motilität und –morphologie)	13
1.2.2.1.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen	13
1.2.2.1.2 Veränderungen bei Prostatitis	14
1.2.2.2 Entzündungsparameter: peroxidasepositive Leukozyten (PPL), Elastase	15
1.2.2.2.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen	15
1.2.2.2.2 Veränderungen bei Prostatitis	16
1.2.2.3 Entzündungsmediatoren: Cytokine, Tumornekrosefaktor (TNF), reaktive Sauerstoffspezies (ROS)	17
1.2.2.3.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen	17
1.2.2.3.2 Veränderungen bei Prostatitis	18
1.2.2.4 Sekretorische Dysfunktion (mit Fokus auf α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT) ..	18
1.2.2.4.1 Physiologische Bedeutung und Veränderungen bei urogenitalen Infektionen	18
1.2.2.4.2 Veränderungen bei Prostatitis	19
1.2.2.5 Spermatozoenantikörper	20
1.2.2.5.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen	20
1.2.2.5.2 Veränderungen bei Prostatitis	20
1.3 Zielsetzung	20
2 METHODIK	22
2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.2 Stratifizierung der Gruppen	23
2.2.1 Einteilung nach entzündlichem vs. nichtentzündlichem Prostatitissyndrom (nur Entzündungszeichen (EZ) im Prostatasekret)	23
2.2.2 Einteilung nach dem Vorliegen einer Leukozytospermie	23
2.2.3 Einteilung nach NIH III A vs. NIH III B (EZ im Prostatasekret und/oder Vorliegen einer Leukozytospermie)	23
2.3 Diagnostisches Vorgehen	24

2.3.1 Klinische Diagnostik	25
2.3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	25
2.3.1.2 Gießen-Prostatitis-Symptom-Score - GPSS-Score	26
2.3.2 Vier-Gläser-Probe	27
2.3.2.1 Methodik der Vier-Gläser-Probe	27
2.3.2.2 Methodik der Leukozytenanalyse	28
2.3.2.3 Mikrobiologische Bewertung der Vier-Gläser-Probe	28
2.3.3 Ejakulatanalyse.....	29
2.3.3.1 Tabellarische Analyseverfahren Übersicht nach WHO (112) und Normwerte der Parameter	32
2.3.3.2 Zusätzliche Analyseverfahren.....	33
2.3.3.2.1 Computergestützte Spermienanalyse (CASA)	33
2.3.3.2.2 Bestimmung der PPL im Ejakulat	34
2.3.3.2.3 Elastase	35
2.3.3.2.4 Sekretionsparameter: α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT	36
2.3.3.2.4.1 α -Glucosidase	36
2.3.3.2.4.2 Fruktose	36
2.3.3.2.4.3 γ -GT.....	37
2.3.3.2.5 Mikrobiologische Analyse.....	37
2.4 Statistische Auswertung und rechnergestützte Datenerfassung	38
3 ERGEBNISSE	40
3.1 Gruppengrößen.....	40
3.1.1 Einteilung der Patientengruppen nach Entzündungszeichen (EZ) ausschließlich im Prostatasekret	40
3.1.2 Einteilung nach dem Vorliegen einer signifikanten Leukozytospermie nach WHO (112)	40
3.1.3 Einteilung nach NIH III A vs. NIH III B (EZ im Prostatasekret und/oder Vorliegen einer Leukozytospermie).....	41
3.2 Altersverteilung und Entzündungsnachweis	41
3.3 Ejakulatveränderungen und Entzündungsnachweis	42
3.3.1 pH	42
3.3.2 Ejakulatvolumen.....	43
3.3.3 Spermaqualität (Spermatozoendichte, –gesamtzahl, –motilität und –morphologie) ...	43
3.3.4 Vitalität der Spermatozoen.....	49
3.3.5 PPL im Ejakulat	49
3.3.6 Elastase im Seminalplasma	50
3.3.7 α -Glucosidase, Fruktose γ -Glutamyltransferase-Konzentration und γ -Glutamyltransferase-Gesamtgehalt	52
3.3.7.1 α -Glucosidase im Ejakulat.....	52
3.3.7.2 Fruktose im Ejakulat	53
3.3.7.3 γ -Glutamyltransferase- (γ -GT-) Konzentration im Seminalplasma und γ -GT-Gesamtgehalt im Seminalplasma	53
3.3.8 Korrelationsanalyse	58
3.3.8.1 Korrelation der peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat mit der Elastase im Seminalplasma.....	58

3.3.8.2 Korrelation der PPL im Ejakulat mit der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma	58
3.3.9 Ermittlung der Zuverlässigkeit und Grenzwertbestimmung der signifikant unterschiedlichen Parameter beim Vergleich der Gruppen anhand der Entzündungszeichen ausschließlich im Prostatasekret mittels ROC-Kurven	59
3.3.9.1 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die PPL im Ejakulat	59
3.3.9.2 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die Elastase im Seminalplasma	60
3.3.9.3 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die γ -GT-Konzentration und γ -GT - Gesamtgehalt	61
3.3.9.4 Vergleichende Darstellung der Zuverlässigkeit von peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat, der Elastase im Seminalplasma und des γ -GT-Gehaltes im Ejakulat	63
4 DISKUSSION	64
4.1 Alter	64
4.2 Ejakulatveränderungen	64
4.2.1 Definition von Untergruppen	64
4.2.2 Ejakulatqualität	65
4.2.2.1 Einfluss der Einteilung in entzündliches und nichtentzündliches Prostatitisyndrom (EZ im Prostatasekret) auf die Ejakulatqualität	65
4.2.2.2 Einfluss einer signifikanten Leukozytospermie auf die Ejakulatqualität	66
4.2.2.3 Einfluss eines chronischen Beckenschmerzsyndroms entsprechend NIH III A/B anhand der Leukozyten im Prostatasekret und/oder Ejakulat auf die Ejakulatqualität	69
4.2.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der Einflüsse einer nichtbakteriellen Prostatitis auf die Standard ejakulatparameter	69
4.2.3 Entzündungsparameter: PPL, Elastase	70
4.2.4 Sekretorische Parameter: α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT im Seminalplasma	73
5 ZUSAMMENFASSUNG	76
Schlussfolgerung	78
6 LITERATURVERZEICHNIS	79
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	89
8 TABELLENVERZEICHNIS	91
9 DANKSAGUNG UND LEBENS LAUF	93

1 Einleitung

1.1 Vorbemerkung zum Prostatitisyndrom

1.1.1 Definition und Epidemiologie der Prostatitis

Der Begriff „Prostatitis“ oder besser Prostatitisyndrom beschreibt nicht eine nosologische Einheit, sondern umfasst unterschiedliche entzündliche und nichtentzündliche Krankheitsbilder, die die Prostata betreffen. Bis zu 50 % aller Männer weltweit sollen, zumindest vorübergehend, im Laufe ihres Lebens an prostatitischen Beschwerden leiden (19). Neuere Daten aus den USA weisen darauf hin, dass die Zahl der Arztbesuche wegen eines Prostatitisyndroms höher liegt als die Zahl von Konsultationen im Zusammenhang mit benigner Prostatahyperplasie oder Prostatakarzinom. Insgesamt sollen jährlich nahezu zwei Millionen Männer in den USA wegen prostatitischer Beschwerden einen Arzt aufsuchen (71). Bei prostatitischen Beschwerden handelt es sich meist um eine komplexe Beschwerdesymptomatik, unter der viele Männer oftmals chronisch über einen längeren Zeitraum leiden. Das damit verbundene Krankheitsgefühl ist oft ähnlich stark ausgeprägt wie das bei Patienten mit einem Herzinfarkt oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (110). Diese Fakten unterstreichen die große Bedeutung des Prostatitisyndroms für den Urologen und die zunehmende Akzeptanz als relevantes gesundheitspolitisches Problem.

1.1.2 Ätiopathogenese

Trotz intensiver wissenschaftlicher Arbeit sind die sehr komplexen ursächlichen Zusammenhänge von entzündlichen und nichtentzündlichen Prostataerkrankungen nicht gänzlich erfasst. Dies gilt in besonderem Maße für die nichtbakterielle Prostatitis.

Ätiologisch relevant sind für die akute und chronische bakterielle Prostatitis vor allem gramnegative Keime, insbesondere *Escherichia coli* (*E. coli*) als häufigster Erreger. Seltener können auch grampositive Enterokokken ursächlich vorkommen. Weiterhin werden in einigen Fällen Mischinfektionen von zwei oder mehr Keimen gefunden. Als wichtigster Infektionsweg bei der bakteriellen Prostatitis ist die kanalikuläre Infektion von Harnwegsinfekterregern anzusehen. Bei der chronischen bakteriellen Prostatitis gilt der Reflux infizierten Urins in die Prostata als pathogenetische Ursache der Infektion. Die

Relevanz von Chlamydien und Ureaplasmen wird kontrovers diskutiert (108). Nur vereinzelt gelten Viren, Anaerobier oder Pilze als klinisch relevante Ursache. In neueren Untersuchungen konnten in perineal entnommenen Prostatabiopsien von Patienten mit erhöhten Leukozytenzahlen im Prostatasekret gehäuft Erreger isoliert werden (7) und durch Zuhilfenahme molekularbiologischer Methoden über prokaryonte 16s-RNA ein bakterieller Genomnachweis erfolgen (56). Diese Befunde könnten auf einen persistierenden Erregernachweis in der Prostata bei negativem Routinenachweis hinweisen. Eine Bedeutung in Bezug auf eine bakterielle Genese des chronischen Beckenschmerzsyndroms ist jedoch bisher nicht eindeutig erwiesen. Bezüglich der Ätiologie des entzündlichen chronischen Beckenschmerzsyndroms werden unterschiedliche Faktoren diskutiert. Als wichtige physikalische Ursache gilt der Reflux stickstoffhaltigen Urins in die Prostatagänge (5). Neuere Studien weisen auf komplexe, pathogenetisch relevante, spezifische und unspezifische (67) (auto-) immunologische Zusammenhänge hin, die sowohl das humorale (79), als auch das zellvermittelte (T-Lymphozyten) (3; 49) Immunsystem umfassen. Weiterhin wird Stress als möglicher pathogenetischer Faktor diskutiert (78).

Für das nichtentzündliche chronische Beckenschmerzsyndrom (bisher Prostatodynie) lassen sich die relevanten ursächlichen Zusammenhänge meist nicht eindeutig von denen des entzündlichen chronischen Beckenschmerzsyndroms abgrenzen. Es sollen jedoch Zusammenhänge zu psychoneurotischen Krankheitsbildern bestehen. Gelegentlich finden sich auch funktionelle oder morphologische Veränderungen im Bereich des Blasenhalses oder auch Blasenentleerungsstörungen infolge von Innervationsstörungen der Muskulatur im Zusammenhang mit einem nichtentzündlichen Prostatitissyndrom (19). Ein weiterer Pathomechanismus könnte ein erhöhter Harnröhrenverschlussdruck sein, der in der Folge zu einem Reflux stickstoffhaltiger Urinprodukte in periphere Prostatagänge führt und ursächlich für prostatitische Beschwerden sein soll (5). Weiterhin sollen auch bei diesem Krankheitsbild im Prostatasekret vermehrt Erreger, z.B. koagulasenegative Staphylokokken im Vergleich zu gesunden Kontrollen gefunden werden (61). Wie auch beim entzündlichen chronischen Beckenschmerzsyndrom werden pathogenetisch komplexe immunologische Zusammenhänge vermutet (49).

1.1.3 Klassifikation des Prostatitissyndroms

Eine bis vor kurzer Zeit allgemein akzeptierte Klassifikation nach einem Vorschlag von Drach et al. aus dem Jahre 1978 unterteilte das Prostatitissyndrom in die akute bakterielle

(ABP), die chronische bakterielle (CBP), die abakterielle (NBP) Prostatitis und in die nichtentzündliche Prostatodynie. Dieser Einteilung lag als wichtiges Entscheidungskriterium der Nachweis von Leukozyten in definierter Zahl nach Prostatamassage im Prostataexpressat zugrunde. Anhand dieses Kriteriums wurden die entzündlichen Formen des Prostatitisyndroms von der nichtentzündlichen Prostatodynie unterschieden (27). Diese Einteilung berücksichtigt jedoch einige wichtige Probleme, die im Rahmen der Diagnostik und Diagnosestellung eine nicht unerhebliche Rolle spielen, nicht ausreichend. Die Schwierigkeiten, die die alte Nomenklatur mit sich bringt, wurden von Nickel zusammengestellt (81):

- Welche Diagnose trifft auf Patienten zu, bei denen initial eine bakterielle Prostatitis diagnostiziert wurde, nach erfolgreicher antibiotischer Therapie einerseits keine Bakterien mehr nachweisbar sind, die Symptome jedoch weiterbestehen?
- Finden sich bei der abakteriellen Prostatitis nichturopathogene oder kulturell nicht anzüchtbare Keime, ist die Klassifikation „abakteriell“ nicht zutreffend.
- Das Krankheitsbild der Prostatodynie wurde bisher nicht ausreichend validiert. Die Nomenklatur des „Beckenschmerzsyndroms“ wird dieser Problematik gerechter.
- In der bisherigen Nomenklatur wurde die asymptomatische Prostatitis nicht erfasst, gleichwohl sie als „Zufallsbefund“ im Rahmen der urologischen Diagnostik als Krankheitsbild existiert.

Diese Schwierigkeiten haben entscheidend dazu beigetragen, dass eine neue Klassifikation entstand. Vorgeschlagen und eingeführt unter der Schirmherrschaft der „National Institutes of Health“ (NIH) hat diese neue Klassifikation mittlerweile die bisher akzeptierte, alte Nomenklatur in der internationalen Literatur verdrängt. Das Prostatitisyndrom wird hierbei – unter Berücksichtigung der Entzündungszeichen im Prostatasekret und neuerdings auch der Leukozyten im Ejakulat – in Kategorien von I bis IV eingeteilt, wobei die Kategorie III (chronic pelvic pain syndrom) nochmals zwei Untergruppierungen aufweist. Tabelle 1 gibt die deutsche Übersetzung wieder (107).

Tabelle 1: Klassifikation des Prostatitisyndroms gemäß NIH (107)

NIH; Kategorie	Name	Kriterien
I	akute bakterielle Prostatitis	akute Infektion der Prostata
II	chronische bakterielle Prostatitis	rezidivierende bakterielle Infektion der Prostata
III	chronische abakterielle Prostatitis/ chronisches Beckenschmerzsyndrom	keine nachweisbare Infektion
III A	entzündliches chronisches Beckenschmerzsyndrom	Leukozyten im Ejakulat (PPL), Prostatasekret (EPS) oder Urin nach Prostatamassage (VB 3)
III B	nichtentzündliches chronisches Beckenschmerzsyndrom	keine Leukozyten im Ejakulat, Prostatasekret oder VB 3
IV	asymptomatische entzündliche Prostatitis	keine subjektiven Beschwerden, entdeckt durch Prostatabiopsie oder durch Leukozyten im Prostatasekret oder Ejakulat im Zuge einer Diagnostik aus anderen Gründen

1.1.4 Häufigkeiten der verschiedenen Formen der Prostatitis

Die akute bakterielle Prostatitis ist eine seltene Erkrankung. Genaue Daten bezüglich der Häufigkeit liegen hierfür nicht vor. Die Inzidenz der anderen entzündlichen und nichtentzündlichen Erkrankungen der Prostata, die auch unter dem Begriff des chronischen Prostatitisyndroms zusammengefasst werden, ist relativ hoch. Eine chronische bakterielle Prostatitis findet sich lediglich bei 5-10 % der Prostatitispatienten. Die beiden Krankheitsbilder entzündliches und nichtentzündliches chronisches Beckenschmerzsyndrom machen dagegen nahezu $\frac{3}{4}$ aller Prostatitisyndrome aus (102). Eine Übersicht über die Verteilungen und die Häufigkeiten der verschiedenen Prostatitisformen gibt Abbildung 1:

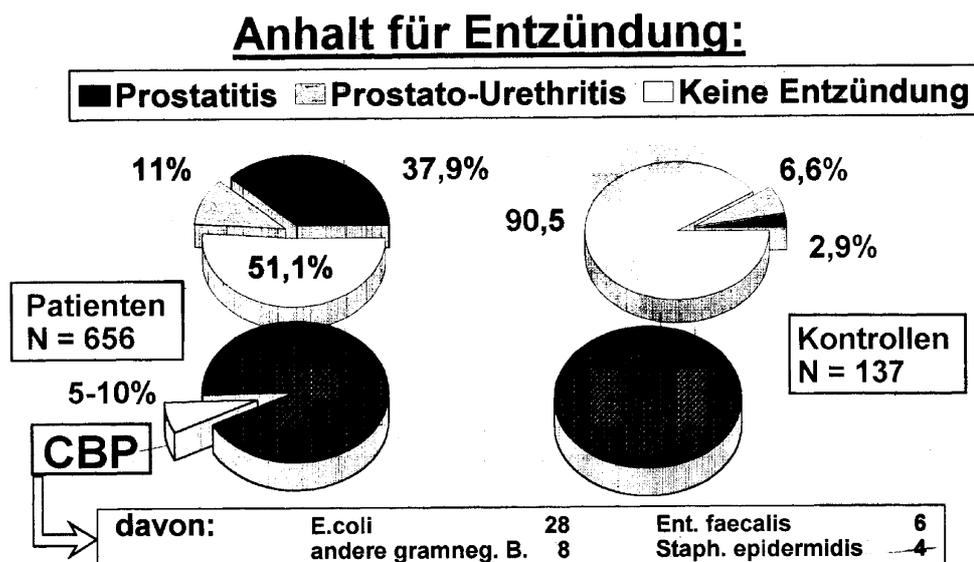


Abbildung 1: Verteilung der einzelnen Formen des Prostatitissyndroms (104) – Prostato-Urethritis (Mitbeteiligung des Harnröhrenkompartimentes)

1.1.5 Symptomatik

Obwohl das Prostatitissyndrom im Praxis- und Klinikalltag einen hohen Stellenwert einnimmt, ergeben sich bei der Diagnose und letztlich bei einer effektiven Therapie oftmals Probleme. Ausschlaggebend ist hierfür sicherlich, dass eine charakteristische Symptomatik bei vielen Patienten fehlt. Lediglich die akute bakterielle Prostatitis imponiert klinisch durch ihr meist dramatisches Erscheinungsbild. Dysurische und pollakisurische Beschwerden, teilweise bis hin zum Harnverhalt, können auftreten. Neben perinealen und perianalen Schmerzen kommen auch Fieber und Schüttelfrost vor, bisweilen kann das Krankheitsbild in eine Urosepsis übergehen. Zusammen mit einem meist schmerzhaft „ödematösen“ Tastbefund der Prostata ist der begleitende Nachweis eines Harnwegsinfektes diagnostisch richtungsweisend. Alle anderen Formen des Prostatitissyndroms bieten in der Regel unspezifische Entzündungssymptome wie Brennen in der Harnröhre und Prostataschmerz oder es treten diffuse Symptome im Anogenitalbereich auf. Hierzu zählt neben retropubischen Schmerzen auch ein perineales Druckgefühl sowie Leisten-, Hoden- und Nebenhodenschmerzen. Weiterhin können Störungen der Miktion oder der Sexualfunktion auftreten. Dadurch bestehen auch Beziehungen zu Symptomkomplexen, die bei BPH (5), sexueller Dysfunktion (9) oder chronischen Schmerzsyndromen (28) vorkommen. Die ähnliche, teils identische Klinik erschwert insbesondere die differentialdiagnostische Abgrenzung der verschiedenen Prostatitissyndrome und war mit

ausschlaggebend dafür, dass standardisierte Fragebögen entwickelt wurden, die die Abgrenzung von spezifischen „Prostatitis-symptomen“ gegenüber unspezifischen Beschwerden ermöglichen und berücksichtigen, dass der chronische Beckenschmerz maßgeblich im Vordergrund steht (28). Im angloamerikanischen Sprachraum wird der „NIH-chronic-prostatitis-symptom-index“ (NIH-CPSI) eingesetzt (60), im deutschen Sprachraum liegen vor allem Erfahrungen mit dem Gießen Prostatitis Symptom Score (GPSS) vor (9; 10).

1.1.6 Diagnostik

Die Komplexität der Klinik erfordert verschiedene zuverlässige diagnostische Methoden und Instrumente. Grundlage für eine angemessene und erfolgreiche Therapie ist in jedem Fall eine exakte differentialdiagnostische Beurteilung und Klassifikation des Prostatitis-syndroms.

1.1.6.1 Klinische Diagnostik

Wie auch bei anderen Erkrankungen bildet die Anamneseerhebung die Grundlage der Diagnostik. Meist wird anamnestisch der überwiegend chronische Beckenschmerz von den Patienten in den Vordergrund gestellt. Spezifische „Prostatitis-symptome“ werden - wie unter 1.1.5 dargestellt - mittels standardisierter Fragebögen ermittelt. Auch die eingehende körperliche Untersuchung, insbesondere die digital-rektale Palpation, ist unabdingbarer Bestandteil der klinischen Diagnostik.

1.1.6.2 Leukozytennachweis und Vier-Gläser-Probe

Das zentrale Entscheidungskriterium in der Differentialdiagnose zwischen den entzündlichen Prostatitisformen und dem nichtentzündlichen chronischen Beckenschmerzsyndrom ist der Nachweis von Leukozyten im Prostatasekret (EPS) oder im Urin nach Prostatamassage (VB3) (65), vorausgesetzt der Erst- und Mittelstrahlurin ist leukozytenfrei. Die Grenzwerte für Leukozyten in VB 3/EPS werden in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Leukozytennachweis und Prostatitisdiagnose (65) (GF = Gesichtsfeld)

Material	Parameter	pathologischer Wert
Exprimaturin (VB3)	Leukozyten/GF	≥ 10
	400 x Vergrößerung	
Sekrettropfen (EPS)	Leukozyten/GF	≥ 10
	1000x Vergrößerung	

Alle vier Urinportionen finden auch zur Infektionsdiagnostik Verwendung, weshalb der Leukozytennachweis in der Routinediagnostik mit dieser kombiniert wird. Als Methode der Wahl zur mikrobiologischen Untersuchungen gilt die Vier-Gläser-Probe (74). Sie ermöglicht eine Unterscheidung der bakteriellen chronischen Prostatitis von den nicht bakteriellen Prostatitissyndromen. Hierbei werden vier Untersuchungsproben (Ersturin, Mittelstrahlurin, Prostataexprimat und Urin nach Prostatamassage) vor und nach Prostatamassage quantifizierend verglichen. Entscheidend für die Diagnose chronische bakterielle Prostatitis (NIH II) ist eine 10-fach höhere Erregerkonzentration im Exprimaturin im Vergleich mit dem Erst- und Mittelstrahlurin.

1.1.6.3 Ejakulatanalyse

Da die neue Klassifikation gemäß NIH (82) auch die Leukozyten im Ejakulat als Unterscheidungskriterium berücksichtigt, ist die Bestimmung der peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat neuerdings unabdingbarer Bestandteil der Diagnostik des chronischen Beckenschmerzsyndroms. Wissenschaftliche Daten zu Leukozytengrenzwerten, die zur Abgrenzung herangezogen werden können, liegen bislang jedoch nicht vor. Die Ejakulatanalyse nach den Richtlinien der WHO (112), einschließlich der Bestimmung relevanter Seminalplasma- und Sekretionsparameter, zählt zur weiterführenden Diagnostik.

1.2 Urogenitale Infektionen und Ejakulatveränderungen - Literaturübersicht

1.2.1 Formen der urogenitalen Infektion beim Mann

Beim Mann vorkommende urogenitale Infektionen können klinisch vereinfachend in Urethritis, Prostatitis, male accessory gland infection („Samenwegsinfektionen“), Epididymitis und Orchitis unterteilt werden. Alle diese Erkrankungen werden seit längerer

Zeit als Ursache von Fertilitätsstörungen diskutiert. Allein in Deutschland sollen ca. 100 000 Patienten jährlich wegen Infertilität einen Arzt aufsuchen, viele davon in potentielltem Zusammenhang mit einer Infektion der männlichen Geschlechtsdrüsen (108). Insgesamt wird bei 15 % aller Patienten mit Fertilitätsstörungen eine urogenitale Infektion als mögliche Ursache diskutiert (25). Die sexuell erworbene infektiöse Urethritis wird meist von Mykoplasmen und Chlamydien sowie Neisseria gonorrhoeae verursacht. Nach dem Gießener Protokoll gelten ≥ 4 Leukozyten/Gesichtsfeld bei 1000-facher Vergrößerung im Harnröhrenabstrich oder ≥ 15 Leukozyten/Gesichtsfeld im Sediment des Ersturins als beweisend für eine Urethritis (90). Die male accessory gland infection („Samenwegsinfektion“, MAGI) ist ein Krankheitsbild, das trotz verschiedener von der WHO vorgeschlagener Diagnosekriterien immer noch unscharf definiert ist. 1992 hat die WHO das in Tabelle 3 dargestellte Diagnoseschema entwickelt, das vor dem Hintergrund, dass die Mehrzahl der Fälle entweder asymptomatisch oder aber oligo-symptomatisch verläuft, versucht, das Krankheitsbild der male accessory gland infection anhand einer Kombination möglicher Veränderungen zu beschreiben (112).

Tabelle 3: Diagnosekriterien zur Definition der „male accessory gland infection“ (112)

A	Anamnese und körperliche Symptome	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese einer Harnwegsinfektion • und/oder Epididymitis • und/oder sexuell übertragbare Erkrankung • und/oder verdickter oder schmerzhafter Nebenhoden • und/oder verdickter Ductus deferens • und/oder pathologische digitorektale Untersuchung
B	Prostatasekret	<ul style="list-style-type: none"> • pathologisches Prostatasekret und/oder Urin nach Prostatamassage
C	Ejakulatveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • $\geq 10^6$ Leukozyten/ml • Ejakulatkultur mit signifikantem Keimwachstum • pathologisches Aussehen und/oder Viskosität und/oder pH und/oder Biochemie des Seminalplasmas
beweisende Kombination		<ul style="list-style-type: none"> • ein Zeichen aus A + ein Zeichen aus B • ein Zeichen aus A + ein Zeichen aus C • ein Zeichen aus B + ein Zeichen aus C <p>zwei Zeichen aus C in <i>jedem</i> untersuchten Ejakulat</p>

Oftmals wird jedoch unter dem Begriff der „Samenwegsinfektion“ eine chronisch ascendierende Infektion der gesamten männlichen Geschlechtsdrüsen ohne eindeutig klinisches Beschwerdebild subsummiert. Inwieweit es sich hierbei überhaupt um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, ist letztlich immer noch unklar. Auch die Frage der definitionsgemäßen Abgrenzbarkeit zur Prostatitis bzw. zur Epididymitis ist weiterhin offen, da sich einige der Diagnosekriterien überschneiden. Die Epididymitis ist eine Erkrankung, deren Diagnose klinisch gestellt wird. Eine schmerzhafte Schwellung und Infiltration des Nebenhodens ist richtungsweisend. Bei jungen Männern entsteht die Epididymitis meist im Zusammenhang mit einer Urethritis durch sexuell übertragbare Keime. Bei älteren Männern sind Harnwegsinfekterreger, subvesikale Obstruktionen oder instrumentelle Manipulationen am Urogenitaltrakt in kausalem Zusammenhang zu erwähnen. Neben einer Beteiligung des Hodens (Epididymo-Orchitis) sind spezifische Orchitiden bei Lues, Tuberkulose sowie Brucellose oder viralen Ursachen, wie die Mumpsorchitis, differentialdiagnostisch abzugrenzen.

1.2.2 Pathogenetische Faktoren möglicher Beeinträchtigung der Ejakulatqualität

Der Einfluss definierter urogenitaler Entzündungen wie Urethritis, Prostatitis, male accessory gland infection (MAGI), Epididymitis und Orchitis auf die Ejakulatqualität wird kontrovers beurteilt (50; 108). Kausale Zusammenhänge zwischen der urogenitalen Entzündung/Infektion und Beeinträchtigung der Ejakulatqualität sind nicht eindeutig belegt. Dennoch scheinen in diesem Rahmen die Schädigung der Spermatogenese, die Beeinflussung der Spermatozoeffunktion durch Wechselwirkungen mit pathogenen Erregern, Veränderungen des Seminalplasmas sowie die Beteiligung von immunkompetenten Zellen und deren Produkte eine gewisse Rolle zu spielen. Der Verschluss der Samenwege durch entzündliche Veränderungen ist ein weiterer möglicher pathogenetischer Mechanismus.

1.2.2.1 Veränderungen der Spermaqualität (Standardparameter: Spermatozoen– dichte, –motilität und –morphologie)

1.2.2.1.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen

Als mögliche Pathomechanismen, die die Spermaqualität negativ beeinflussen, werden im Zusammenhang mit urogenitalen Infektionen die Auswirkungen pathogener Erreger auf die Spermienmotilität und die Spermienmorphologie diskutiert. Insbesondere scheinen Adhäsions- und Agglutinationsbildungen eine wesentliche Rolle zu spielen (24). Allerdings kann der negative Einfluss verschiedener Erreger auf die Spermienmotilität nicht einheitlich beurteilt werden, sondern muss in Abhängigkeit von Erregerspezies und –zahl gesehen werden. Schirren und Zander (91) konnten *in vitro* den motilitätshemmenden Effekt von *E. coli* belegen. Teague et al. (94) bestätigten die Motilitätsminderung durch *E. coli* bei *in vitro* Versuchen und beobachteten dabei insbesondere die Entstehung von Spermatozoenagglutinationen. Diemer et al. (24) überprüften diese Ergebnisse und belegten erneut eine Motilitätshemmung durch Adhäsionen und Agglutinationen bei *E. coli*-Infektionen. Diese Befunde konnten jedoch nur bei einem Spermatozoen/Bakterienverhältnis von 1:1 nachgewiesen werden. Den motilitätshemmenden Effekt von *E. coli* bei hohen Bakterienkonzentrationen belegten auch Huwe et al. (45). Bei *in vitro* Untersuchungen mit hohen Konzentrationen von Enterokokken beobachteten Bisson und Czyglik 1974 (8) eine deutliche Motilitätsabnahme der Spermatozoen, wohingegen Makler et al. (69) und Huwe et al. (45) in ihren neueren Untersuchungen keinen motilitätshemmenden Einfluss durch Enterokokken nachweisen konnten. Auch bei der Untersuchung von Staphylokokken ließen sich in neueren Studien keine Veränderungen bezüglich der Spermienmotilität *in vitro* nachweisen (45). Bei *in vitro* Versuchen mit *Pseudomonas aeruginosa* konnten Einflüsse nicht sicher geklärt werden, eine Motilitätsabnahme unter hohen Konzentrationen von *Pseudomonas*-keimen und ausreichend langer Inkubationszeit scheint jedoch nicht ausgeschlossen (45).

Die möglichen Pathomechanismen einer Beeinflussung der Spermienmotilität und –morphologie durch *Chlamydia trachomatis* werden kontrovers diskutiert. In erster Linie sind hierfür die unzureichenden Nachweisverfahren für Chlamydien bei aufsteigenden Infektionen – wie Epididymitis oder Samenwegsinfektion – verantwortlich (108). Die Kultur des Erregers im Seminalplasma wird wegen zytotoxischer Effekte nicht empfohlen (70), aber auch Genomnachweisverfahren im Ejakulat haben sich nicht durchsetzen können. Ebenso gilt

die Bestimmung genusspezifischer Antikörper im Seminalplasma wegen der Kreuzreaktion mit Chlamydia pneumoniae-Antikörpern – die eine hohe Prävalenz im Serum aufweisen und über Diffusion auch das Ejakulat erreichen können – als obsolet (105). Dies hat zur Folge, dass Studien, die eine Assoziation zwischen einem Antikörpernachweis einerseits, Chlamydienregernachweis, Leukozytospermie und/oder Einschränkung der Ejakulatqualität andererseits untersuchen, keinen eindeutigen Zusammenhang erkennen lassen (108). Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten die Auswirkung von Ureaplasmen auf die Spermienmotilität. Während Hofstetter et al. (43) und Chang et al. (13) eine Motilitätshemmung der Spermatozoen durch Adhäsions- und Agglutinationsphänomene bei Patienten mit signifikanter Ureaplasma urealyticum Besiedlung belegten, konnten andere Arbeitsgruppen keine Veränderungen der Ejakulatqualität und der Spermatozoenmotilität durch Ureaplasmen feststellen (23; 37).

1.2.2.1.2 Veränderungen bei Prostatitis

Seit den 70er Jahren wird ein negativer Effekt auf die Ejakulatqualität (Spermatozoendichte, -motilität, -morphologie) durch eine Prostatitis diskrepant diskutiert (11; 101). Die nachgewiesenen Veränderungen wurden insbesondere mit dem Einfluss pathogener Erreger in Verbindung gebracht. Da die Prostatitis nur in etwa 5-10 % der Fälle durch Bakterien verursacht wird (104) und sich in vivo gegenüber den oben genannten in vitro Versuchen deutlich niedrigere Bakterienkonzentrationen finden (109), kommt dem direkten Erregereinfluss im Zusammenhang mit der Prostatitis kein relevanter Stellenwert zu.

Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchten den Einfluss einer chronischen Prostatitis auf die Ejakulatqualität (Tabelle 4). Bei der Diagnosestellung berücksichtigten jedoch nicht alle Arbeitsgruppen konsequent die allgemein akzeptierten Kriterien von Drach et al. (27) bzw. den neuen Klassifizierungsvorschlag des NIH (82). Dies schränkt die Aussagekraft und Verwertbarkeit der Ergebnisse ein.

Tabelle 4: Einfluss einer „chronischen Prostatitis“ auf Spermatozoendichte, –motilität und –morphologie (modifiziert nach 108)

Studie	negativer Einfluss auf:			Diagnose korrekt?
	Dichte	Motilität	Morphologie	
Caldamone et al. 1980	n. u.	+	n. u.	-
Giamarellou et al. 1984	+	+	+	+
Christiansen et al. 1991	+	+	+	-
Weidner et al. 1991a	-	-	-	+
Leib et al. 1994	-	+	+	-
Krieger et al. 1996a	-	+	-	+
Pasqualotto et al. 2000	-	-	-	+

Die wenigen Studien, die unter korrekten Diagnosekriterien durchgeführt wurden, zeigen widersprüchliche Resultate auf (33; 55; 84; 101). Giamarellou et al. untersuchten (33) neben Spermatozoendichte auch Motilität und Morphologie der Spermatozoen. Spermatozoendichte, Spermienmotilität und Spermienmorphologie fanden sich bei dieser Untersuchung negativ beeinflusst (33). Dagegen konnten Weidner et al. (101) keinen signifikanten Einfluss auf die Ejakulatqualität nachweisen. Krieger et al. (55) untersuchten bei Patienten mit einer Prostatitis die „subjective speed“ der Spermien. Dieser motilitätsrelevante Parameter war im Vergleich zu Patienten mit Prostatodynie signifikant erniedrigt ($p=0,03$), wohingegen die Gesamtmotilität keinen signifikanten Unterschied aufwies. Bezüglich der Spermatozoendichte und der Morphologie konnten auch Krieger et al. keine statistisch signifikanten Unterschiede belegen. In einer anderen Arbeit untersuchten Pasqualotto et al. (84) Patienten mit chronischer Prostatitis/Beckenschmerzsyndrom NIH III A/B auf Unterschiede in der Spermaqualität. Für Spermatozoendichte, -motilität und -morphologie konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen NIH III A vs. NIH III B nachgewiesen werden.

1.2.2.2 Entzündungsparameter: peroxidasepositive Leukozyten (PPL), Elastase

1.2.2.2.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen

Trotz eingehender mikrobiologischer und zytologischer Untersuchung bleibt die Differentialdiagnose zwischen einer bakteriellen Besiedlung des männlichen Genitaltraktes und einer bakteriellen Infektion häufig schwierig. Obwohl die klinische Bedeutung erhöhter

Leukozytenzahlen im Ejakulat oft unklar ist, werden PPL in hoher Zahl als Indikator einer Entzündung akzeptiert (118). Der von der WHO vorgeschlagene Grenzwert liegt bei $\geq 1,0$ Mio. PPL/ml (112). Wolff et al. (116) konnten eine verminderte Ejakulatqualität bei Patienten mit einer Leukozytospermie nachweisen. Korte bani et al. (52) fanden einen Zusammenhang zwischen einer Leukozytospermie und einer verminderten Ejakulatqualität, wenn gleichzeitig die Bläschendrüsen in den entzündlichen Prozess miteinbezogen waren.

In der Literatur wird auch die PMN Elastase im Seminalplasma – ein Produkt der Leukozyten – als Marker für ein entzündliches Geschehen im Bereich der männlichen Adnexe angesehen (108). Ein signifikanter Abfall der Elastasekonzentration unter antiinflammatorischer Behandlung scheint dies zu bestätigen (77). Andere Untersuchungen zeigten eine Korrelation mit den Leukozyten im Ejakulat auf (115) und beschrieben die Elastase als einen objektiven Parameter, der die Granulozytenaktivität im Ejakulat widerspiegelt (118). Wolff und Anderson (115) ordneten Werte bis 250 ng/ml als normal, zwischen 250 und 1000 ng/ml als leichte Entzündung und über 1000 ng/ml als eine massive Entzündung ein. Korrelierend wurden die PPL ebenfalls in drei Stufen unterteilt. Den niedrigen/normalen Elastasewerten entsprach dabei eine Leukozytenzahl $< 10^5$ WBC/ml, der Stufe der intermediären Elastasewerte Leukozyten zwischen 10^5 und 10^6 WBC/ml und den hochpathologischen Elastasewerten Leukozytenzahlen über 10^6 WBC/ml.

1.2.2.2 Veränderungen bei Prostatitis

Bei chronischer Prostatitis (NIH III A) im Vergleich zum nichtentzündlichen Beckenschmerzsyndrom (NIH III B) und gesunden Kontrollen wurden erhöhte Leukozytenwerte festgestellt (101). Die Assoziation zwischen Entzündungsnachweis im Prostatasekret und im Ejakulat war jedoch nur schwach (55). Im Rahmen der neuen Prostatitisklassifikation (82) werden jetzt auch die Leukozyten im Ejakulat in die Diagnosestellung integriert, obwohl noch kein einheitlicher Grenzwert genannt wird (81). Für die Elastase wurde ein Grenzwert zur Abgrenzung einer chronischen Prostatitis von Ludwig et al. bei ca. 600 ng/ml vorgeschlagen (63). Die Untersuchungen der Elastase bei der Prostatitis wurden bisher jedoch nur bei geringen Patientenzahlen durchgeführt, so dass der vorgeschlagene Grenzwert weiterer Evaluierung an einem größeren Patientengut bedarf.

1.2.2.3 Entzündungsmediatoren: Cytokine, Tumornekrosefaktor (TNF), reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

1.2.2.3.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen

Eine Beeinträchtigung der Ejakulatqualität durch Cytokine, TNF, Interferon und ROS wird kontrovers diskutiert (22). Cytokine, Polypeptide, die von immunkompetenten Zellen sezerniert werden können (36), haben eine große biologische Wirkungsbreite. Ihnen kommt unter anderem eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie der urogenitalen Infektionen zu. Sie steuern über die Beeinflussung von Lymphozyten das komplizierte Netzwerk der entzündlichen Zell- und Immunantwort (17; 26). Zentrale Schalter dieser Immunantwort scheinen bestimmte Interleukine (IL), insbesondere IL-1, IL-6 und IL-8, sowie Wachstumsfaktoren zu sein (17). Der Bestimmung von IL-6, das bei der Koordination der „akut-Phase-Reaktion“ mitwirkt, im Seminalplasma bei der MAGI scheint eine besondere Rolle zuzukommen. Ein diskriminierender Grenzwert wurde bereits bei 45,3 pg/l vorgeschlagen (119). Andere IL wirken über die Aktivierung der chemotaktischen Reaktion und der neutrophilen Granulozyten bei der Elimination von pathogenen Erregern mit. Inwieweit in vitro nachgewiesene Beeinträchtigungen der Ejakulatqualität, insbesondere der Spermienmotilität auch bei in vivo vorliegenden Konzentrationen Bestand haben, ist unklar (21; 41). Hinsichtlich der Pathophysiologie einer veränderten Cytokinexpression erscheint von Bedeutung, dass zwar die Standardparameter Spermatozoendichte, -motilität und -morphologie unbeeinträchtigt sein können, jedoch die Spermienfunktion beeinträchtigt wird. Diskutiert werden insbesondere Störungen der akrosomalen Reaktion und DNA-Strangbrüche (17).

ROS sind verschiedene Sauerstoffverbindungen, die die Fähigkeit besitzen, andere Moleküle durch Aufnahme von Elektronen zu oxidieren. Sie werden permanent durch metabolische Prozesse in allen Zellen gebildet. Zelleigene Strukturen werden durch antioxidative Mechanismen (Vitamin C, Vitamin E) geschützt (83). Im Zusammenhang mit urogenitalen Infektionen finden sich ROS in erhöhter Konzentration im Seminalplasma, wobei diese überwiegend aus Makrophagen und segmentkernigen Granulozyten stammen. Eine positive Korrelation zu den Leukozytenkonzentrationen im Ejakulat konnte nachgewiesen werden (22). Durch ein Missverhältnis der vermehrt gebildeten ROS und der im Seminalplasma

vorkommenden antioxidativen Substanzen (total antioxidant capacity) soll die Ejakulatqualität beeinträchtigt werden (93).

1.2.2.3.2 Veränderungen bei Prostatitis

Beim chronischen Beckenschmerzsyndrom wurden im Seminalplasma erhöhte Cytokinspiegel von IL-1 und von Tumornekrosefaktor α (TNF- α) gefunden (4). Neuere Daten belegen die Bedeutung erhöhter Cytokinspiegel von IL-1 und TNF- α (80) und IL-8 im Prostatasekret (42) bei Patienten mit einer chronischen Prostatitis (NIH III A) und bedürfen weiterer Evaluierung als Diagnosefaktoren im Seminalplasma. Oxidativer Stress durch ROS scheint beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (NIH III A und NIH III B) unabhängig von einer begleitenden Leukozytospemie vorzuliegen, wobei die bisher untersuchten Patientenzahlen noch gering sind (84).

1.2.2.4 Sekretorische Dysfunktion (mit Fokus auf α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT)

1.2.2.4.1 Physiologische Bedeutung und Veränderungen bei urogenitalen Infektionen

Unter Sekretionsparameter fasst man Bestandteile des Seminalplasmas zusammen, die von verschiedenen akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes gebildet und sezerniert werden. Sie können als Marker für die Funktion der akzessorischen Drüsen benutzt werden. Da bei einer Entzündung dieser Drüsen eine sekretorische Dysfunktion resultieren kann, können diese Parameter indirekt einen entzündlichen Vorgang anzeigen und werden deshalb als diagnostische Hilfe bei genitalen Entzündungen empfohlen (18; 95; 112). Entscheidend ist hierbei die Betrachtung des Gesamtgehaltes der Sekretionsparameter, da dieser, im Gegensatz zur Konzentration, nicht vom Volumen beeinflusst wird (15). Zu den wichtigsten akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes zählen Nebenhoden, Bläschendrüsen sowie die Prostata.

Die α -Glucosidase, die im Seminalplasma vorkommt, stammt aus dem Nebenhoden (112). Ihre physiologische Bedeutung ist nicht eindeutig geklärt. Aufgrund ihrer Herkunft aus dem Nebenhoden wird die α -Glucosidase als sensibler Marker für eine Epididymitis beschrieben (18; 20). Ihr Gesamtgehalt kann im Seminalplasma vermindert gefunden werden, wenn entweder eine Nebenhodenentzündung (18) oder ein Verschluss zentral des Nebenhodens

vorliegt. L-Carnitin, das ebenfalls als Indikator der sekretorischen Kapazität des Nebenhodens gilt, hat eine geringere Spezifität und Sensitivität für die Nebenhodenfunktion als die α -Glucosidase (112).

Die Fruktose, die von den Bläschendrüssen sezerniert wird, gilt als einziger Marker, der Auskunft über die sekretorische Funktion der Bläschendrüssen, z.B. während eines entzündlichen Geschehens, geben kann (16; 63). Die physiologische Bedeutung ist unklar. Eine Reduktion der Fruktose im Ejakulat findet man bei Schädigung (18) oder Fehlbildungen der Bläschendrüssen. Ebenso kann sie auch bei einem Testosteronmangel oder einer Ductus ejakulatorius Obstruktion (zentraler Verschluss) erniedrigt sein (92).

Als Marker für die Prostatafunktion sind verschiedene Sekretionsparameter beschrieben worden. Neben der Zitronensäure (18) und der sauren Prostataphosphatase (111), dem prostataspezifischen Antigen (PSA) und prostataspezifisches Protein 94 (PSP 94) (95) wurde schon vor mehr als 20 Jahren die γ -Glutamyltransferase als Sekretionsparameter der Prostata im Seminalplasma identifiziert (38). Auch ihre physiologische Bedeutung ist letztlich ungeklärt. Die Aktivität der γ -Glutamyltransferase im Prostatasekret könnte nach Beer et al. (6) als Marker für die Prostatafunktion dienen. In dieser Studie wurde gezeigt, dass das Enzym hauptsächlich in der Prostata sezerniert wird. Nach anderen Untersuchungen (89) findet sich im Seminalplasma im Vergleich zum Blutplasma eine 200- bis 500-fache Aktivität dieses Enzyms. In verschiedenen Studien wurde belegt, dass bei der „male accessory gland infection“ der γ -GT-Gehalt im Ejakulat signifikant vermindert ist (15; 21). Ähnlich wie die α -Glucosidase scheint die γ -GT über einen niedrigeren Gesamtgehalt eine Entzündung anzuzeigen, was durch eine positive Korrelation der beiden Parameter belegt werden konnte (21).

1.2.2.4.2 Veränderungen bei Prostatitis

Ein Einfluss auf die α -Glucosidase (18) oder signifikante Veränderungen der Fruktose (63) durch eine Prostatitis konnten bisher nicht bewiesen werden. Für die γ -GT liegen im Zusammenhang mit der chronischen Prostatitis keine Untersuchungen vor. Die Veränderungen anderer Prostatamarker, die sich im Hinblick auf urogenitale Infektionen (18; 95; 111) zeigten, lassen keinen Schluss auf das Vorliegen einer chronischen Prostatitis zu (63; 95). Daten zur Prostatitis unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation, die die Leukozyten im Ejakulat miteinbezieht (82), liegen bisher nicht vor.

1.2.2.5 Spermatozoenantikörper

1.2.2.5.1 Veränderungen bei urogenitalen Infektionen

Antikörper, die gegen Spermien gerichtet sind (SPAK), können im Seminalplasma von Patienten mit und ohne urogenitale Infektionen nachgewiesen werden. Für die männliche Subfertilität spielen die im Serum nachgewiesenen SPAK keine Rolle. Ob im Rahmen einer urogenitalen Infektion erhöhte Konzentrationen von SPAK gemessen werden können, ist ebensowenig belegt, wie eine Assoziation mit etablierten Entzündungsparametern (z.B. PPL, Elastase) (30). Dagegen sind erhöhte SPAK-Konzentrationen nach einer Vasektomie im Seminalplasma als Fertilitätshindernis akzeptiert (48).

1.2.2.5.2 Veränderungen bei Prostatitis

Bisherige Untersuchungen analysierten lediglich SPAK im Serum der Patienten (47; 114).

1.3 Zielsetzung

Der Frage, ob eine urogenitale Entzündung zu einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität führen kann, wurde in der vorliegenden Arbeit anhand eines definierten Patientenguts nachgegangen. Patienten mit symptomatischem chronischen Beckenschmerzsyndrom werden seit kurzem gemäß Vorschlag der National Institutes of Health (82) nach Ausschluss einer bakteriellen Infektion in 2 Kategorien eingeteilt: entzündliches (NIH IIIA) und nichtentzündliches chronisches Beckenschmerzsyndrom (NIH IIIB), so dass sich dieses Krankheitsbild besonders eignet, den Einfluss einer urogenitalen Entzündung auf die Ejakulatqualität zu evaluieren. Im Gegensatz zur klassischen Diagnosefindung, die nur das Leukozytenaufkommen im Prostatasekret/Urin nach Prostatamassage als Diagnosekriterium akzeptiert, gehen nun auch die Leukozyten im Ejakulat in die Differentialdiagnose mit ein.

Im Einzelnen wird in der vorliegenden Untersuchung folgenden Fragestellungen nachgegangen:

1. Finden sich bei Patienten mit entzündlichem (NIH III A) vs. nichtentzündlichem (NIH III B) chronischen Beckenschmerzsyndrom Veränderungen der Ejakulatqualität – gemessen an den nach WHO standardisierten Parametern (112) – unter Berücksichtigung der neuen Klassifikation der Prostatitis (82)?
2. Wie verhält sich speziell beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (NIH III) die Entzündungsreaktion im Ejakulat – gemessen an den PPL – und im Seminalplasma – charakterisiert durch die Elastase – und inwieweit gibt es eine Assoziation zwischen Leukozyten im Prostatasekret (EPS/VB 3) und Entzündungszeichen im Ejakulat/Seminalplasma?
3. Führt die Entzündungsreaktion zu einer sekretorischen Dysfunktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen im Seminalplasma, wobei als Parameter des Nebenhodens die α -Glucosidase, als Marker der Bläschendrüsen die Fruktose und als Maß der sekretorischen Funktion der Prostata die γ -GT gemessen wurden?
4. Abschließend wird versucht, in Abhängigkeit von der Stratifizierung der Patientengruppen Grenzwerte, Sensitivität und Spezifität für die Beeinträchtigung der sekretorischen Dysfunktion der akzessorischen Drüsen – gemessen an den untersuchten Markern – anzugeben, die bei erhöhten Leukozytenzahlen im Prostatasekret und/oder Ejakulat zu erwarten sind.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv, Ein- und Ausschlusskriterien

Für die vorgelegte Studie rekrutierten wir konsekutiv 112 Patienten der Prostatitissprechstunde der Urologischen Universitätsklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Erfasst wurden Patienten, die sich im Zeitraum von 20. Oktober 1994 bis 15. Juli 1998 in der Prostatitissprechstunde der Poliklinik der Urologischen Klinik an der JLU Gießen einer Untersuchung unterzogen. Stellte sich ein Patient mehr als einmal in der Sprechstunde vor, werteten wir jeweils die ersten erhobenen Untersuchungsdaten für die Studie aus. Sämtliche Patienten stellten sich wegen Beschwerden, die auf ein Prostatitissyndrom hinwiesen, zur weiteren Abklärung vor. Allen Patienten wurde im Rahmen des diagnostischen Vorgehens der Gießen-Prostatitis-Symptom-Score als Fragebogen vorgelegt. Ziel dieses Fragebogens ist es, eine für ein Prostatitissyndrom typische Beschwerdekombination zu evaluieren (10). Der Fragebogen wird in Kapitel 2.3.1.2 dargestellt und eingehend beschrieben. Bei einem Gesamtscore ≥ 8 Punkten soll ein Prostatitissyndrom vorliegen (9; 10). Nur Patienten, deren Score ≥ 8 Punkte betrug, wurden in die vorgelegte Untersuchung eingeschlossen. Im Weiteren unterzogen sich alle Patienten im Rahmen der Sprechstunde der für die Prostatitissprechstunde Gießen üblichen urologischen Basisdiagnostik (Kapitel 2.3, Abbildung 2), die zur weiteren differentialdiagnostischen Beurteilung bei einem Prostatitissyndrom Anwendung findet. Das Ziel der Untersuchung war, den Einfluss der urogenitalen Entzündung auf die Standardejakulat- und die Entzündungsparameter zu analysieren. Alle Patienten mit einer chronischen bakteriellen Prostatitis (NIH II) oder einer signifikanten Bakteriospermie (Ureaplasmen in typischer Keimkonfiguration oder qualitativer Nachweis von *Chlamydia trachomatis* oder *Trichomonas vaginalis*) schlossen wir aus der Studie aus. Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch uropathogene Keime wurde somit verhindert (45). Ebenso wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen die Ejakulatanalyse einen Verdacht auf das Vorliegen eines „hohen Verschlusses der Samenwege“ zeigte. Als Kriterien für das Vorliegen eines hohen Verschlusses gelten ein erniedrigtes Ejakulatvolumen unter 2 ml und ein Fruktosenachweis $< 14 \mu\text{mol}$ im Gesamtejakulat.

2.2 Stratifizierung der Gruppen

Aus dem gesamten Patientenkollektiv wurden Patientengruppen, jeweils anhand der Entzündungskriterien, stratifiziert und miteinander verglichen.

2.2.1 Einteilung nach entzündlichem vs. nichtentzündlichem Prostatitisyndrom (nur Entzündungszeichen (EZ) im Prostatasekret)

Als erstes Unterscheidungskriterium wurden die Gruppen nach Entzündungszeichen im Prostatasekret stratifiziert (65). Untersucht wurden hierfür das Prostataexprimat sowie der Exprimaturin nach Prostatamassage. Alle Patienten, bei denen ≥ 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 1000-facher Vergrößerung im Prostataexprimat oder ≥ 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Exprimaturin gefunden wurden (65), zählten zur Gruppe mit entzündlichem Prostatitisyndrom, alle anderen Patienten, bei denen in der entsprechenden Probe diese Leukozytenwerte nicht nachgewiesen wurden, wurden der Gruppe „nichtentzündliches Prostatitisyndrom“ zugeordnet.

2.2.2 Einteilung nach dem Vorliegen einer Leukozytospemie

Eine weitere Gruppeneinteilung berücksichtigte das Vorliegen einer signifikanten Leukozytospemie. Dieser Einteilung liegt ein 1992 von der WHO vorgeschlagener Grenzwert zur Definition einer Samenwegsentzündung von $\geq 1,0$ Mio. PPL/ml Ejakulatprobe zugrunde (112). Der ersten Gruppe (signifikante Leukozytospemie) wurden alle Patienten zugeordnet, bei denen sich ab 1,0 Mio. PPL/ml fanden. Patienten, bei denen sich weniger als 1,0 Mio. PPL/ml Ejakulat fanden, wurden der zweiten Gruppe (Fehlen einer signifikanten Leukozytospemie) zugewiesen.

2.2.3 Einteilung nach NIH III A vs. NIH III B (EZ im Prostatasekret und/oder Vorliegen einer Leukozytospemie)

Bei einem letzten Vergleich wurden Patienten mit entzündlichem chronischem Beckenschmerzsyndrom (NIH III A, Entzündungszeichen im Prostatasekret und/oder Vorliegen einer signifikanten Leukozytospemie) einer Gruppe von Patienten mit nichtentzündlichem chronischem Beckenschmerzsyndrom (NIH III B, Fehlen von

Entzündungszeichen im Prostatasekret und/oder einer signifikanten Leukozytospermie) gegenübergestellt.

2.3 Diagnostisches Vorgehen

Die Untersuchung der Patienten erfolgte in der Prostatitissprechstunde der JLU Gießen nach einem standardisierten Ablauf einschließlich Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung. Weitere Bestandteile der Diagnostik sind die Quantifizierung der Symptomatik mit standardisierten Beschwerdescores (Gießen-Prostatitis-Symptom-Score) (10), die Leukozytenanalyse aus Prostatasekret/Exprimaturnach Prostatamassage sowie die bakteriologische Lokalisationsdiagnostik mittels Vier-Gläser-Probe. Im Weiteren erfolgte die standardisierte Ejakulatanalyse nach den Kriterien der WHO (112) ergänzt durch die computergestützte Motilitätsanalyse (CASA), den Nachweis von PPL, die Bestimmung der Elastase, α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT im Seminalplasma und die mikrobiologische Untersuchung des Ejakulates.

Einen Überblick über das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit einem chronischen Beckenschmerzsyndrom, wie es in der Prostatitissprechstunde Anwendung findet, gibt die nachfolgende Übersicht (Abbildung 2). Die detailliertere Beschreibung der einzelnen Untersuchungsschritte erfolgt in den folgenden Abschnitten.

Klinische Diagnostik

- Anamnese
 - körperliche Untersuchung
 - GPSS \geq 8 Punkte (Gießen-Prostatitis-Symptom-Score)
 - Leukozytenanalyse in Prostataexpressmat (EPS) und Exprimaturin (VB 3)
 - bei Nachweis von Leukozyten in signifikanter Zahl
 - Vier-Gläser-Probe - mikrobiologische Untersuchung, einschließlich der Suche nach Mykoplasmen, Chlamydia trachomatis und Trichomonas vaginalis
 - Spermogrammuntersuchung nach WHO
 - zusätzliche computergestützte Analyse der Spermienmotilität (CASA)
 - Analyse der peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat
 - Bestimmung der Elastase im Seminalplasma
 - Bestimmung von α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT im Seminalplasma
- mikrobiologische Ejakulatanalyse

Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (Prostatitissprechstunde Gießen)

2.3.1 Klinische Diagnostik

2.3.1.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde nach Dauer und Charakter der Beschwerden, Leitsymptomen, bisherigen Therapien und Begleiterkrankungen sowie bestehender Medikation gefragt. Die körperliche Untersuchung¹ umfasste neben der Inspektion und Palpation der äußeren Anogenitalregion, die digital rektale Untersuchung mit Palpation der Prostata. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden dokumentiert und bei der differentialdiagnostischen Beurteilung des Krankheitsbildes berücksichtigt, in die statistische Auswertung wurden sie jedoch nicht einbezogen.

¹ Ich danke Herrn Dr. Ludwig für die Anleitung bei der klinischen Untersuchung der Patienten.

2.3.1.2 Gießen-Prostatitis-Symptom-Score - GPSS-Score

Für die Bewertung der subjektiven Beschwerden wurde bei allen Patienten der Gießen-Prostatitis-Symptom-Score (Tabelle 5) verwendet (9). Dieser zeigt insbesondere eine Beckenschmerzsymptomatik auf (10). Basierend auf dem 1994 vorgelegten Fragebogen – der im Rahmen der Untersuchung Anwendung fand – wurde 2001 ein auf 12 Fragen gekürzter Fragebogen vorgestellt (10), dem ein anderer Grenzwert zugrundegelegt wurde. Dieser neue Bogen wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht angewendet.

Tabelle 5 : Giessen-Prostatitis-Symptom-Score (GPSS)

Ich fühle mich durch folgende Beschwerden belästigt: (Punkte)	nicht 0	kaum 1	einigermaßen 2	erheblich 3	stark 4
1. Brennen in der Harnröhre nach dem Wasserlassen					
2. Druck/Schmerz am Damm					
3. Gefühl von Wundsein der Harnröhre nach dem Wasserlassen					
4. Schmerzen in der Blasengegend nach dem Wasserlassen					
5. Brennen in der Harnröhre während des Wasserlassens					
6. Jucken am After nach dem Stuhlgang					
7. Schmerzhafter Samenerguss					
8. Druck/Schmerz im After					
9. Unterleibschmerzen					
10. Juckreiz in der Eichel					
11. Druck hinter dem Schambein					
12. Schmerz in der Blasenregion					
13. Druck/Schmerz am After nach dem Stuhlgang					
14. Schmerzen/Ziehen in der Leiste					
15. Schweregefühl im Mastdarm/Enddarm					
16. Drang zum Wasserlassen					
17. Verstopfung					
18. Schmerzen in den Hoden					

2.3.2 Vier-Gläser-Probe

2.3.2.1 Methodik der Vier-Gläser-Probe

Die Vier-Gläser-Probe wurde als standardisiertes Untersuchungsverfahren zur Lokalisation einer bakteriellen Infektion (74) eingesetzt. Das Prinzip beruht auf einem quantifizierenden Vergleich ungefähr gleich großer Urinproben vor und nach Prostatamassage. In der klinischen Routine finden die gewonnen Urinportionen sowohl für die Leukozytenanalyse im Exprimaturin und Prostataexprimat, wie auch für die mikrobiologische Bewertung Anwendung². Die Untersuchung von Prostataexprimat und Urin nach Prostatamassage (VB 3) liefern dabei vergleichbare Ergebnisse (65) was insbesondere dann von Bedeutung ist, wenn Prostatasekret durch Massage nicht zu erhalten ist. Der Erst- und Mittelstrahlurin wurden jeweils vor der Massage der Prostata abgegeben. Dann folgte die standardisierte Prostatamassage durch den Untersucher (31). Nach diesem Procedere konnte – falls exprimierbar – Prostataexprimat entnommen werden. Zur Gewinnung der letzten Probe wurde der Patient danach erneut aufgefordert zu miktionieren (Abbildung 3).

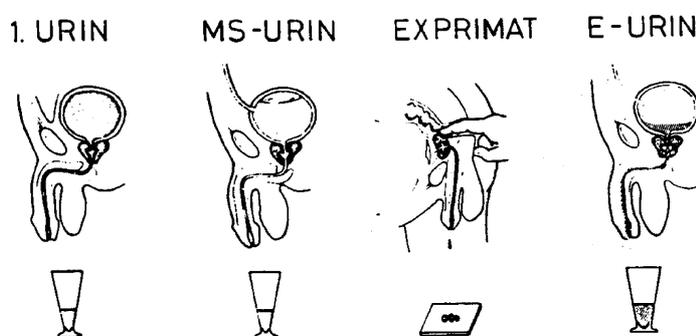


Abbildung 3: Standardisierter Ablauf der Vier-Gläser-Probe

Zeigt sich ein pathologischer Leukozytenbefund, schloss sich eine umfassende mikrobiologische Untersuchung an, die neben dem Spektrum der klassischen Harnwegsinfekterreger auch Ureaplasmen, Chlamydien und Pilze einschloss (102).

² Ich bedanke mich bei Frau Schneider und Frau Zörb aus dem andrologischen Labor der urologischen Universitätsklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen für die Unterstützung bei der labortechnischen Untersuchung der Exprimatzytologie.

2.3.2.2 Methodik der Leukozytenanalyse

In der Routinediagnostik wird das Zytozentrifugat des Urins analysiert und das Ergebnis einer semiquantitativen Einteilung zugeordnet. Jeweils drei Milliliter Mittelstrahlurin und Exprimaturin wurden dafür nach Aufschütteln abpipettiert und in die Zytozentrifuge gegeben (97). Aus dem so erhaltenen Urinsediment wurden nach Einfärbung mit Hemacolor®-Schnellfärbung (Merck-Diagnostica, Darmstadt, Best.-Nr. 1.11661) bei 400-facher Vergrößerung fünf Gesichtsfelder einer Zählkammer auf Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Epithelien und Zylinder hin untersucht. Richtungsweisend für die semiquantitative Eingruppierung ist dabei das Gesichtsfeld mit der höchsten Granulozytenzahl. Da die Leukozyten bei dieser Methode schnell zerfallen können, wird das Präparat vor der Färbung mit „Ebner`scher“ Lösung fixiert. Das Prostataexprimat wurde nach der Entnahme auf einem Objektträger ausgestrichen. Das so erhaltene Ausstrichpräparat wurde luftgetrocknet und mit Merckofix® (Merck-Diagnostica, Darmstadt, Best.-Nr. 3981) fixiert. Danach erfolgte eine Spülung mit Aqua dest., bevor das Präparat ebenfalls mit Hemacolor® eingefärbt und pro Gesichtsfeld ausgezählt wurde. Für die Diagnostik einer Prostatitis sind die Leukozytenzahlen im Vergleich von Erst- und Mittelstrahlurin zum Exprimaturin von Interesse, wobei mehr als 10 Leukozyten pro Gesichtsfeld im Exprimaturin für ein entzündliches Geschehen sprechen, sofern der Erst- und Mittelstrahlurin leukozytenfrei ist (Tabelle 6).

Tabelle 6: Zytologische Prostatitisdiagnose im Prostatasekret (65)

Analysat	Parameter	Pathologische Werte
Exprimaturin	Leukozyten/Gesichtsfeld bei 400x Vergrößerung	≥ 10
Prostataexprimat	Leukozyten/Gesichtsfeld bei 1000x Vergrößerung	≥ 10

2.3.2.3 Mikrobiologische Bewertung der Vier-Gläser-Probe

Ziel der mikrobiologischen Analyse ist es, ein sogenanntes Prostatitishistogramm von typischen Erregern (gramnegative Erreger, insbesondere E. coli und grampositive Enterokokken) zu erstellen (102). Aus allen vier Fraktionen werden Ausstriche auf Blut- und Endoagar angefertigt. Nach einer 24-stündigen Bebrütung bei 37°C wurde im Falle eines Keimwachstums eine Keimdifferenzierung durchgeführt. Für diese Keime wurde dann die

Keimzahl quantitativ bezogen auf eine Volumeneinheit (ml) des Probenmaterials bestimmt. Diese quantitative Bestimmung ist notwendig, da transurethral gewonnener Urin in aller Regel einer Kontamination mit Keimen unterliegt und somit eine qualitative Bestimmung keine zuverlässige Aussage zulässt. Für die Diagnose einer chronisch bakteriellen Prostatitis ist eine um das zehnfach höhere Keimzahl im Exprimaturin verglichen mit dem Erst- und Mittelstrahlurin entscheidend. Somit kann als Voraussetzung zur korrekten Diagnosestellung ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden (73). Weiterhin wurde neben den klassischen Harnwegsinfekterregern auch das Vorhandensein von Ureaplasmen, Chlamydien und Pilzen in die mikrobiologische Untersuchung miteingebunden. Bei Keimwachstum erfolgte eine quantitative Mykoplasmenbestimmung nach einer von Weidner et al. vorgeschlagenen Methode (96). Im Verlauf der Studie wurden Chlamydieninfektionen mittels des LCx Abstrichsets (Abott, Wiesbaden, 7A-9191) im Exprimaturin erfasst und qualitativ ausgewertet. Die mikrobiologische Diagnostik auf Pilze erfolgt auf Sabouraud-Agar, der zur Anzucht der wichtigsten Pilze geeignet ist. Abschließend wurde der Exprimaturin im mikroskopischen Direktnachweis auf Trichomonaden untersucht (90; 102). Fanden sich in der mikrobiologischen Analyse gramnegative Erreger (vor allem *E. coli*), grampositive Enterokokken, Chlamydien oder Ureaplasmen als Erreger einer bakteriellen Prostatitis (Prostatitiskonfiguration), wurden die Patienten von der Studie ausgeschlossen.

2.3.3 Ejakulatanalyse

Die Ejakulatanalyse erfolgte im Anschluss an die Vier-Gläser-Probe. Vor der Abgabe der Ejakulatprobe wurden die Patienten darauf hingewiesen, dass eine sexuelle Karenz von mindestens drei Tagen einzuhalten war. Die Probengewinnung erfolgte mittels Masturbation in ein steriles Plastikgefäß. Alle erhobenen Befunde wurden in das Spermioграммаauswertungsprotokoll (Abbildung 4) des andrologischen Labors der urologischen Universitätsklinik Gießen eingetragen. Die Gewinnung und Analyse der Ejakulatproben erfolgte nach den von der WHO vorgeschlagenen Kriterien, ergänzt durch fakultative Testverfahren (112). Das Material wurde bezüglich des pH-Wertes und des Volumens, der Spermaqualität (Spermatozoendichte, -gesamtzahl, -motilität und -morphologie), der Spermiovitalität untersucht. Weiterhin wurde die Spermienmotilität auch computergestützt analysiert (CASA), die PPL und die Elastase im Seminalplasma sowie Sekretionsparameter der akzessorischen Drüsen wie die α -Glucosidase, die Fruktose und die γ -GT bestimmt. Eine Ejakulatkultur wurde angelegt, wenn sich mehr als 10^6 PPL/ml Ejakulat

fanden (112). Die Parameter, die im Rahmen der standardisierten Ejakulatanalyse untersucht wurden, sind mit den entsprechenden Untersuchungsmethoden und den Referenzwerten in Kapitel 2.3.3.1 tabellarisch dargestellt. Die zusätzlichen Verfahren werden im Anschluss daran gesondert dargestellt.

Med. Zentrum für Chirurgie,
Anästhesiologie und Urologie
der Justus-Liebig-Universität
Gießen

UROLOGISCHE KLINIK

-Urologisch-Andrologisches Labor-

Spermiogramm

Physikalischer Befund:

Volumen [ml]: pH-Wert:

Dichte/Motilität:

Spermatozoendichte [Mio/ml]:
im Zentrifugat:

Immotile [%]:

Ortsbewegliche [%]:

progressiv bewegl. [%]:

linear prog. [%]:

VSL [$\mu\text{m/s}$]: VCL [$\mu\text{m/s}$]:

nicht lin. prog. [%]:

VSL [$\mu\text{m/s}$]: VCL [$\mu\text{m/s}$]:

Kreisläufer [%]:

VSL [$\mu\text{m/s}$]: VCL [$\mu\text{m/s}$]:

Agglutinat/Agglomerat:

Eosintest (Vitalität) [%]:

Peroxidasetest [Mio/ml]:

MAR-Test: IgG [%]:
 IgA [%]:

Biochemie:

Fruktose [$\mu\text{mol/ml}$]:

α -Glucosid. [mU/ml]:

Elastase [ng/ml]:

γ -GT [U/ml]:

Pat.-Name:

00.00.0000

00.00.0000

Spermatozoenmorphologie

**Normal geformte
Spermatozoen [%]:**

Kopfdefekte [%]:

groß [%]:

Akrosomenstörung [%]:

klein [%]:

doppelt (mehrfach) [%]:

tapering [%]:

amorph [%]:

Mittelstückdeformitäten [%]:

Schwanzdeformitäten [%]:

abnorme Anfärbarkeit [%]:

strukt. Schaftstörungen [%]:

abgeknickte Flagella [%]:

rudimentäre Flagella [%]:

Zytogramm:

Spermatogenezellen [Mio/ml]:

Leukozyten [Mio/ml]:

Erythrozyten [Mio/ml]:

Makrophagen [Mio/ml]:

Bemerkungen:

Abbildung 4: Spermiogrammauswertungsprotokoll der urologischen Universitätsklinik Gießen

2.3.3.1 Tabellarische Analyseverfahren Übersicht nach WHO (112) und Normwerte der Parameter

Tabelle 7: Spermogramm-Untersuchungsverfahren und Referenzwerte (112)

Spermogrammparameter	Untersuchungsverfahren gemäß WHO	Referenzwert
pH	Indikatorpapier	7,2 bis 8
Volumen	Volumenbestimmung durch Aufziehen in eine Spritze nach Verflüssigung	≥ 2 ml < 2 ml = Hypospermie (zum Beispiel bei Androgenmangel, unvollständiger Ejakulation)
Spermatozoendichte	Auszählung des verdünnten Ejakulates in einer Neubauer-Zählkammer bei 200- bis 400-facher Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop) Umrechnung mittels eines Korrekturfaktors auf Mio./ml	≥ 20 Mio. Spermien/ml = Normozoospermie < 20 Mio. Spermien/ml = Oligozoospermie Fehlen von Spermien = Azoospermie
Gesamtspermienzahl	Auszählung des verdünnten Ejakulates in einer Neubauer-Zählkammer bei 200- bis 400-facher Vergrößerung (Phasenkontrastmikroskop)	≥ 40 Mio. Spermien pro Ejakulat
Motilität	Klassifizierung in die Motilitätsgruppen a-d (a = schnell progressive Beweglichkeit; b = langsame/träge progressive Beweglichkeit; c = nichtprogressive Beweglichkeit; d = immotile Spermien)	50 % Spermien mit Vorwärtsbeweglichkeit (Kategorie a, b oder c); oder 25 % mit progressiver Beweglichkeit (Kategorie a oder b) innerhalb 60 min nach Probengewinnung unterhalb der Referenzwerte = Asthenozoospermie
Morphologie (gesamt)	Auszählung von 200 ausgereiften Spermien eines nach der modifizierten Shorr-Färbung (112) vorbehandelten Präparates	≥ 30 % Normalformen < 30 % Normalformen = Teratozoospermie
Kopfdefekte	zigarrenförmige, birnenförmige, runde oder amorphe sowie zu kleine Spermienköpfe, Vakuolenbildung im Spermienkopf oder zu kleiner Akrosomenregion	alle als abnorm zu klassifizierenden Spermienveränderungen
Hals- und Mittelstückdefekte	abgewinkelter Spermienhals, asymmetrischer Mittelstückansatz, dickes/dünnes oder unregelmäßiges Mittelstück	alle als abnorm zu klassifizierenden Spermienveränderungen
Schwanzdefekte	kurze, haarnadelförmige, gebrochene – Winkel 90° – und aufgerollte Schwänze von unregelmäßiger Breite sowie Doppel- oder Mehrfachschwänze	alle als abnorm zu klassifizierenden Spermienveränderungen
Vitalität	Auszählung von 200 Spermien eines mit Eosin (Merck Darmstadt, Best.-Nr. 15935) behandelten Präparates	≥ 80 % lebende Spermien

2.3.3.2 Zusätzliche Analyseverfahren

2.3.3.2.1 Computergestützte Spermienanalyse (CASA)

Die mikroskopische Klassifizierung der Motilität von Spermien (Tabelle 7) unterliegt erheblichen subjektiven Einflüssen. Zur zusätzlichen objektiven Motilitätsbestimmung findet die computergestützte Spermaanlyse (CASA) Anwendung. Hierbei lässt sich anhand eines computergestützten Videosystems die prozentuale Motilität, Spermatozoenbewegung und die Spermatozoengeschwindigkeit ermitteln. Das digitalisierte Videobild einer Ejakulatprobe wird dabei rechnergestützt ausgewertet, wobei Bildpunktänderungen als Spermatozoenbeweglichkeit erfasst werden. Dieses Verfahren bietet zum einen eine hohe Präzision, zum anderen werden auch Daten zur Spermienkinematik quantitativ erfasst. In Kombination mit anderen Spermienfunktionstests bietet die CASA ein zusätzliches objektives Instrument der andrologischen Diagnostik (32). Unabdingbare Voraussetzung für reproduzierbare Ergebnisse sind jedoch gute technische Kenntnisse und eine eingehende Schulung im Umgang mit dem CASA Instrument. Weiterhin kann man detailliertere Angaben über die Spermienbeweglichkeit geben, insbesondere über die Geschwindigkeit der Kopfbewegung. Auf diese Weise können die Spermien nochmals in Unterklassen bezüglich der Motilität eingeteilt werden. Die Spermatozoengeschwindigkeit wird in drei Gruppen getrennt. Man charakterisiert eine Probe über die Lineargeschwindigkeit (VSL), die kurvenlineare Geschwindigkeit (VCL) und die durchschnittliche Pfadgeschwindigkeit (VAP). Die Lineargeschwindigkeit (VSL) ist die mittlere Geschwindigkeit des Spermienkopfes auf der angenommen direkten Verbindung zwischen dem Start- und dem zuletzt bestimmten Punkt. Die kurvenlineare Geschwindigkeit (VCL) beschreibt die mittlere Spermienkopfgeschwindigkeit entlang der tatsächlichen kurvenlinearen Bahn, wie sie sich unter dem Mikroskop darstellt. Die Pfadgeschwindigkeit (VAP) wird mittels eines Algorithmus des Untersuchungsgerätes bestimmt und beschreibt die mittlere Kopfgeschwindigkeit entlang der räumlichen Bahn des Spermiums (Abbildung 5) (103). Rechnerisch lassen sich aus diesen Daten die Linearität und die „straightness“, d. h. der Linearitätsindex bestimmen. Die Linearität wird durch den Quotienten VSL/VCL definiert, die straightness durch den Quotienten VSL/VAP . Im Andrologischen Labor der Urologischen Klinik findet das Strömberg–Mika–Cell–Motion–Analysis–System Anwendung.

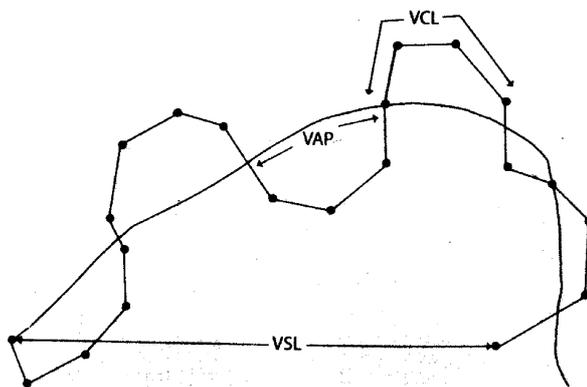


Abbildung 5: Darstellung der kurvenlinearen Bahn eines Spermiums (nach 103)

2.3.3.2.2 Bestimmung der PPL im Ejakulat

Im Rahmen der Beurteilung zellulärer Elemente wurden auch Leukozyten untersucht. Die Leukozytenzählung erfolgte anhand der traditionellen Methode zur Identifizierung der leukozytenspezifischen Peroxidase, die für polymorphkernige Leukozyten charakteristisch ist. Allerdings werden hierbei nur Granulozyten erfasst, die jedoch ca. 90 % aller Leukozyten ausmachen. Der Rest besteht aus Monozyten und Lymphozyten (118). Zur Beurteilung erfolgt die Anfärbung des Präparates mit Benzidin-Cyanosin, woraufhin sich peroxidasepositive Leukozyten braun anfärben (112). Zu diesem Zweck wird zunächst eine Stammlösung hergestellt (Abbildung 6). Die verwendeten Grundsubstanzen sind Phloxine (=Cyanosin; Sigma, Best.-Nr. P2759) und Benzidin-Isopacks (Sigma, Best.-Nr. B0386). Das Cyanosin wird in 96 %igem Alkohol gelöst und mit Aqua dest. verdünnt, bevor es dem Benzidin zugesetzt wird. Als weitere Lösung wird 30 %iges H_2O_2 1:10 mit Aqua dest. verdünnt. Nachdem Stammlösung und die dann 3 %ige Peroxid-Lösung miteinander vermischt worden sind, werden 50 μ l dieser Gebrauchslösung mit 50 μ l Ejakulat versetzt. Dann wird das Gemisch 2 Minuten geschüttelt. Nach 2 Minuten Inkubation in einer feuchten Kammer erfolgt die Doppelzählung von 200 Leukozyten in einer Zählkammer eines Neubauer-Hämatocytometers. Hierbei zeigen sich die PPL braun gefärbt, während peroxidasenegative Zellen ungefärbt bleiben (112). Auch hier sollte der Mittelwert der Auszählung mehrerer Quadrate zur Einstufung und Umrechnung auf PPL pro Milliliter Ejakulat herangezogen werden.

Hierzu verwendet man nachfolgende Formel, die die Konzentration der PPL relativ zur bekannten Spermiedichte angibt:

$$C = \frac{nxS}{100}$$

C = Konzentration der PPL

n = gemittelter Wert der Leukozytenzählung im demselben Gesichtsfeld wie 100 Spermien

S = Spermienkonzentration in Mio./ml

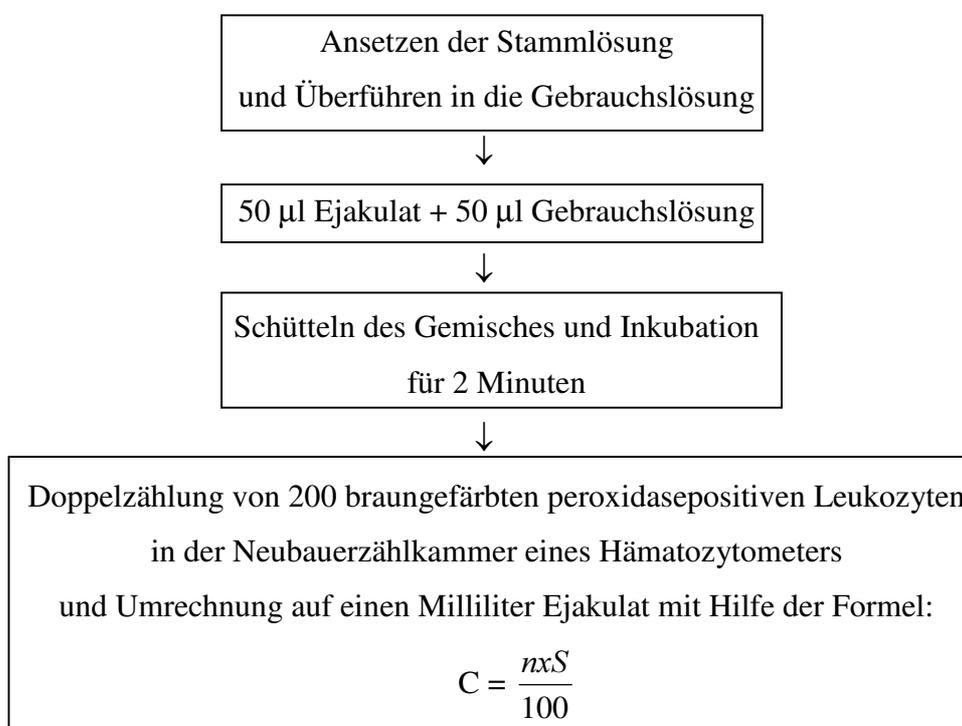


Abbildung 6: Übersicht über die Durchführung der Leukozytenzählung im Ejakulat mittels Peroxidasereaktion

2.3.3.2.3 Elastase

Die Elastasebestimmung erfolgte im Seminalplasma anhand des Enzym Immunoassays PMN-Elastase – 2h Version (Diagnostica Merck, Darmstadt, Best.-Nr. 1.12589), einem Antikörper-Enzym-Konjugat zur spezifischen Bestimmung der Elastase im Seminalplasma. Bei dieser Methode wird die PMN-Elastase im Komplex mit PMN-Elastase α_1 -Proteinaseinhibitor bestimmt. Dieser Komplex reagiert mit Antikörpern, die mit alkalischer

Phosphatase (AP) markiert sind. Photometrisch wird dann die enzymatische Aktivität der gebundenen AP im Plattenphotometer Dynatech MR 5000 (Dynatech, Denkendorf) bei 405 nm Wellenlänge bestimmt, wobei der gebildete Farbstoff der Konzentrationshöhe der PMN-Elastase α_1 -Proteinaseinhibitor direkt proportional entspricht. Bisher gibt es noch keinen einheitlichen Grenzwertvorschlag, allerdings wurden Werte bis 250 ng/ml als normal und Werte über 1000 ng/ml als Zeichen für eine massive Entzündung beschrieben (115). Die Gießener Arbeitsgruppe hat einen Elastasewert von 600 ng/ml als Grenzwert einer chronischen Prostatitis vorgeschlagen (63).

2.3.3.2.4 Sekretionsparameter: α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT

Auch für die Analyse dieser Parameter wurde das Seminalplasma vom Ejakulat getrennt.

2.3.3.2.4.1 α -Glucosidase

Die Bestimmung des α -Glucosidase-Gesamtgehaltes erfolgte photometrisch (112). Zu diesem Zweck wurde wiederum ein Substrat mit der Seminalplasmaprobe versetzt und nachfolgend der bei dieser Reaktion entstandene Farbstoff bei 405 nm Wellenlänge in einem Plattenphotometer (Dynatech, Denkendorf, Modell MR 5000) gemessen. Aus der Extinktion errechnete sich dann die Menge der im Ejakulat enthaltenen α -Glucosidase (18). Als Referenzwert werden von der WHO 20 mU angegeben (112).

2.3.3.2.4.2 Fruktose

Das Bestimmungsverfahren für die Fruktose lehnt sich an die Blutzuckerbestimmung im Serum an. Durch Salzsäuren werden Hexosen gespalten. So entstehen Wasser und Furfural. Diesem Zwischenprodukt wird Resorcin zugesetzt, das an das Furfural bindet, worauf unter Wärmeentwicklung eine Rotfärbung entsteht, deren Farbintensität photometrisch ($\lambda = 492$ nm) bestimmt wird und dem Fruktosegehalt direkt proportional ist. Der Referenzwert für die Fruktose liegt bei $> 13 \mu\text{mol}$ pro Ejakulat (112).

2.3.3.2.4.3 γ -GT

Für die Bestimmung der γ -GT im Seminalplasma fand das Testkit γ -GT MPR 1 (Böhringer Mannheim, Best.-Nr. 1087584) Verwendung. Der Methode liegt eine enzymatische Substratumsetzung zugrunde. 90 μ l des verdünnten Seminalplasmas wurden mit der 10-fachen Menge Substratlösung (vgl. Reaktionsschema Abbildung 7) verdünnt. Es erfolgte dann die Messung der Extinktionszunahme über 3 Minuten in einem Photometer (ATI Unicam, Modell UV/VIS Spectrometer UV2) ($\lambda = 405$ nm). Die Konzentration errechnete sich automatisch durch eine entsprechende Software in U/l (16).

Durch Multiplikation mit dem Ejakulatvolumen ergibt sich der γ -GT-Gehalt.

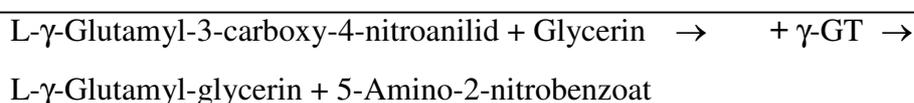


Abbildung 7: Reaktionsschema der Substratumsetzung durch die γ -GT

2.3.3.2.5 Mikrobiologische Analyse

Die mikrobiologische Analyse des Ejakulats erfolgte in Form einer Ejakulatkultur, falls mehr als 1,0 Mio. PPL/ml im Ejakulat nachweisbar waren³. Neben typischen Harnwegsinfekterregern wurden hierbei Mykoplasmen, Chlamydien und Pilze berücksichtigt. Fand sich ein Hinweis auf das Vorliegen einer bakteriellen Prostatitis, schlossen wir die Patienten von der Untersuchung aus.

³ Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. H.G. Schiefer, Institut für Medizinische Mikrobiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Möglichkeit, die in seinem Labor erhobenen bakteriologischen Befunde im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu verwenden.

2.4 Statistische Auswertung und rechnergestützte Datenerfassung

Jedem Patienten wurde eine fortlaufende Patientenummer zugeteilt und dann tabellarisch die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Programm Excel (Microsoft, USA) erfasst. Lagen aufgrund einer wiederholten Vorstellung in der Sprechstunde mehrfache Untersuchungsergebnisse vor, wurde jeweils der erste Datensatz für die Studie ausgewertet.

Erfasst wurden hierbei das Alter der Patienten, die Diagnose, das Ergebnis des GPSS Fragebogens, die Zytozentrifugationsergebnisse des Exprimaturins, die Befunde der Prostataexprimatanalyse sowie die Spermioqrammparameter. Die Verschlüsselung der Diagnose und die der Leukozytenwerte erfolgte semiquantitativ und numerisch, bei den Spermioqrammparametern wurden jeweils die Absolutwerte registriert. Die Auswertung der Daten erfolgte im Institut für medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Gießen. Grundlage für die Erstellung der deskriptiven Statistik sowie der verwendeten Testverfahren war das Statistik Programm SPSS, Version 6.1.3 (SPSS Inc.). Für den Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben wurde der Mann-Whitney U - Wilcoxon Rank Sum W Test angewendet⁴. Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt anhand des Medians und durch die 5 %, 25 %, 75 % und 95 % Perzentile, da die erhobenen Daten in den Untergruppen nicht normal, sondern schräg verteilt sind.

Zur Bestimmung des Korrelationskoeffizienten wurde das Verfahren nach Spearman eingesetzt. Hierbei wurde untersucht, ob verschiedene Spermioqramm- und biochemische Parameter mit den PPL im Ejakulat korrelieren.

Mittels des statistischen Ansatzes der Receiver Operating Characteristic Curves (ROCC) sollte ein Grenzwertvorschlag für die signifikant unterschiedlichen Ejakulatparameter – PPL, Elastase im Seminalplasma und γ -GT-Konzentration sowie γ -GT-Gehalt - erfolgen und die Zuverlässigkeit der signifikanten Parameter beurteilt werden. Hierbei wird die Spezifität eines Parameters (genauer 100-Spezifität) gegen die Sensitivität des gleichen Parameters aufgetragen (72). Die dabei entstehende Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve = AUC) lässt eine Aussage über die Zuverlässigkeit des Parameters bezüglich seiner Aussagekraft zu. Sie entspricht dem zu erwartenden Anteil der richtig zugeordneten Patienten aus dem Gesamtkollektiv, wenn der entsprechende Parameter als Unterscheidungskriterium gewählt wird. In unserem Fall entspricht dies der Unterscheidung in ein entzündliches (NIH III a) oder ein nichtentzündliches (NIH III b) chronisches Beckenschmerzsyndrom anhand der

⁴ Ich bedanke mich bei Herrn Wolfgang Pabst, Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

untersuchten Parameter. Der Grenzwert lässt sich anhand der nachfolgenden Formel errechnen.

$$x = -1/b * \{ \ln(1-y/y) + a \}$$

Die Variablen a, b und y werden vom Programm errechnet. Die Ermittlung aller für die Erstellung der ROC-Kurven notwendigen Spezifitäts- und Sensitivitätsdaten sowie der kumulativen Häufigkeiten erfolgte mittels des Statistik Programms BMDP, Version 7.0 (BMDP Statistical Software)⁵.

⁵ Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Klaus Failing, Leiter der Arbeitsgruppe Biomathematik und Datenverarbeitung der Veterinärkliniken der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten für die ROC-Kurven.

3 Ergebnisse

3.1 Gruppengrößen

3.1.1 Einteilung der Patientengruppen nach Entzündungszeichen (EZ) ausschließlich im Prostatasekret

Wie in Kapitel 2.2 beschrieben wurden alle Patienten mit ≥ 10 Leukozyten/Gesichtsfeld bei 1000-facher Vergrößerung im Prostataexprimat bzw. ≥ 10 Leukozyten/Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung im Exprimaturin der entzündlichen Gruppe zugeteilt, alle anderen der nichtentzündlichen Gruppe. Die Patientenverteilung ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Gruppeneinteilung nach entzündlichem vs. nichtentzündlichem Prostatitissyndrom

Gruppe	n
entzündliches Prostatitissyndrom	64
nichtentzündliches Prostatitissyndrom	48

3.1.2 Einteilung nach dem Vorliegen einer signifikanten Leukozytospermie nach WHO (112)

Gemäß WHO ist eine Samenwegsentzündung durch eine signifikante Leukozytospermie definiert. Als signifikant ist eine Konzentration von $\geq 10^6$ PPL/ml Ejakulat festgelegt (112). Jene Patienten, bei denen sich im Ejakulat mehr als 1,0 Mio. PPL/ml fanden, wurden der Gruppe mit einer signifikanten Leukozytospermie (entzündliche Gruppe) zugewiesen. Andernfalls wurden die Patienten der Gruppe ohne Nachweis einer signifikanten Leukozytospermie (nichtentzündliche Gruppe) zugeteilt und im Weiteren mit den erstgenannten verglichen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gruppeneinteilung basierend auf dem Vorliegen einer signifikanten Leukozytospermie

Gruppe	n
signifikante Leukozytospermie	30
keine signifikante Leukozytospermie	82

Eine zusammenfassende Übersicht über die bislang beschriebenen Gruppeneinteilungen gibt die nachfolgende Tabelle (Tabelle 10), in der das Gesamtkollektiv anhand der Parameter „Leukozyten im Prostatasekret (EPS/VB 3)“ und PPL aufgegliedert ist:

Tabelle 10: Vierfeldertafel zur Darstellung der Gruppenzuteilung aus dem Gesamtkollektiv

Leukozyten in EPS/VB 3	PPL Mio./ml		Σ
	< 1,0	$\geq 1,0$	
< 10	45	3	48
≥ 10	37	27	64
Σ	82	30	112

3.1.3 Einteilung nach NIH III A vs. NIH III B (EZ im Prostatasekret und/oder Vorliegen einer Leukozytospemie)

Entsprechend der oben gezeigten Zuteilung aus dem Gesamtkollektiv (Tabelle 10) setzt sich die entzündliche Gruppe zusammen aus 37 Patienten, bei denen sich im Prostataexprimat und/oder Exprimaturin ≥ 10 Leukozyten fanden, und 30 Patienten, bei denen im Ejakulat $\geq 1,0$ Mio. PPL/ml nachzuweisen waren (= 67 Patienten). Ihnen standen 45 Patienten gegenüber, bei denen sich weder erhöhte Entzündungszeichen im Exprimaturin und/oder Prostataexprimat, noch erhöhte PPL im Ejakulat fanden (Tabelle 11).

Tabelle 11: Gruppeneinteilung nach NIH III A vs. NIH III B

Gruppe	n
Entzündungszeichen pos. (NIH III A)	67
Entzündungszeichen neg. (NIH III B)	45

3.2 Altersverteilung und Entzündungsnachweis

Die Altersverteilung zeigte zwischen den einzelnen Patientengruppen keinen signifikanten statistischen Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 12). Abbildung 8 schlüsselt die Patientenzahlen entsprechend der Altersverteilung nach Dekaden auf.

Tabelle 12: Alter in Jahren (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n = 48	n = 64	n = 82	n = 30	n= 45	n = 67
Median	35,5	34,0	36,0	32,5	35,0	35,0
5% Perzentile	26,0	23,6	25,2	22,3	26,0	23,4
25% Perzentile	29,75	29,0	30,0	27,75	29,5	28,0
75% Perzentile	45,0	45,0	46,0	38,25	43,0	46,0
95% Perzentile	55,8	56,4	57,2	55,45	56,2	57,6
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Patientenzahl

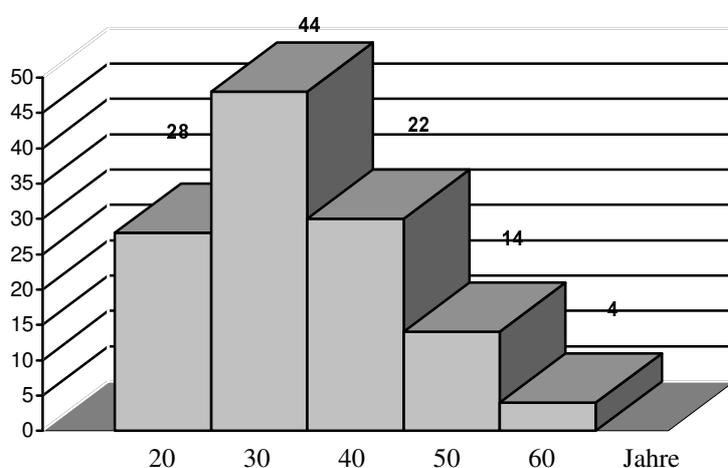


Abbildung 8: Altersverteilung

3.3 Ejakulatveränderungen und Entzündungsnachweis

3.3.1 pH

Bezüglich des pH-Wertes fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den entzündlichen und nichtentzündlichen Gruppen ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 13).

Tabelle 13: pH (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3
5% Perzentile	7,7	7,8	7,9	8,1	7,7	7,9
25% Perzentile	8,1	8,1	8,1	8,3	8,1	8,2
75% Perzentile	8,7	8,7	8,7	8,7	8,65	8,7
95% Perzentile	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

3.3.2 Ejakulatvolumen

Nur bei dem Vergleich der Gruppen, die nach dem Leukozytenbefund im Prostataexprimat bzw. Exprimaturin aufgeteilt wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,025$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 14). Das Volumen lag in der entzündlichen Gruppe signifikant höher als in der nichtentzündlichen Patientengruppe. Bei den weiteren Gruppenvergleichen fand sich kein Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 14):

Tabelle 14: Volumen in ml (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	1,7	2,1	2,0	2,0	1,9	2,1
5% Perzentile	0,5	0,8	0,6	0,4	0,5	0,8
25% Perzentile	1,0	1,5	1,3	1,2	1,2	1,5
75% Perzentile	2,7	4,0	3,2	4,1	2,7	3,8
95% Perzentile	5,5	6,0	5,4	6,0	5,5	5,2
Signifikanz	p= 0,025		p > 0,05		p > 0,05	

3.3.3 Spermaqualität (Spermatozoendichte, –gesamtzahl, –motilität und –morphologie)

Für die oben genannten Parameter der Spermaqualität zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test) (Tabellen 15-33). Lediglich die Zahl der Schwanzdefekte war in der Gruppen mit einer signifikanten Leukozytospermie erniedrigt ($p = 0,04$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 34).

Tabelle 15: Spermatozoendichte in Mio./ml (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	51,60	62,50	60,70	57,30	51,00	63,4
5% Perzentile	1,85	4,63	3,41	0,72	7,20	1,50
25% Perzentile	20,8	26,35	20,9	26,0	20,9	30,1
75% Perzentile	185,0	95,33	115,8	100,43	184,00	92,6
95% Perzentile	348,03	225,85	299,32	225,84	301,00	225,80
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 16: Spermiengesamtzahl in Mio./Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	100,10	131,28	132,57	113,46	106,72	129,37
5% Perzentile	1,98	6,70	3,08	0,72	2,88	3,90
25% Perzentile	32,83	68,57	44,52	57,54	38,95	63,4
75% Perzentile	237,54	271,83	247,91	260,22	247,9	242,0
95% Perzentile	1166,07	610,81	994,15	491,52	999,39	452,32
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 17: Globalmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	72,50	74,00	74,00	74,50	74,00	74,50
5% Perzentile	15,95	8,00	16,60	0,00	20,00	16,00
25% Perzentile	39,75	48,5	40,75	62,5	40,0	46,0
75% Perzentile	88,25	85,5	87,25	84,75	89,5	86,0
95% Perzentile	94,00	95,50	94,00	95,35	94,00	95,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 18: Lokalmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	19,00	21,00	20,00	22,00	19,00	22,00
5% Perzentile	6,50	3,60	7,30	0,00	7,00	9,00
25% Perzentile	15,0	15,0	15,0	18,0	15,0	16,0
75% Perzentile	24,5	26,0	25,25	25,0	24,0	26,0
95% Perzentile	35,00	31,00	34,00	31,00	34,00	31,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 19: Progressivmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	45,50	50,00	47,50	49,50	46,00	50,00
5% Perzentile	8,30	2,40	6,25	0,00	11,00	6,00
25% Perzentile	24,5	33,0	25,0	42,0	23,0	34,5
75% Perzentile	61,0	63,0	63,75	60,5	64,0	63,0
95% Perzentile	76,00	78,80	76,00	80,35	76,00	77,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 20: Linear Progressive, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	55,50	60,00	54,00	63,00	55,50	60,00
5% Perzentile	16,45	5,70	17,00	0,00	17,00	19,00
25% Perzentile	40,0	45,0	39,0	47,0	40,0	41,0
75% Perzentile	77,75	72,0	77,0	71,0	77,5	72,0
95% Perzentile	89,55	88,70	89,00	90,20	88,00	88,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 21: Linear Progressive VSL, Angaben in µm/s (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	58,50	59,00	58,00	61,00	59,50	59,00
5% Perzentile	34,35	10,50	35,00	0,00	36,00	35,00
25% Perzentile	46,0	51,0	47,0	52,0	46,0	51,0
75% Perzentile	64,75	66,5	65,0	68,0	66,0	66,0
95% Perzentile	79,85	81,40	78,00	82,00	76,00	80,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 22: Linear Progressive VCL, Angaben in µm/s (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	79,50	83,00	79,00	85,00	81,00	82,00
5% Perzentile	46,00	13,80	46,00	0,00	46,00	46,00
25% Perzentile	66,25	68,5	66,0	68,0	66,0	68,0
75% Perzentile	94,0	95,5	94,0	101,0	94,0	97,0
95% Perzentile	122,25	119,80	116,00	125,40	114,00	117,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 23: Linear Progressive VAP, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	57,50	59,00	57,00	60,00	57,50	59,00
5% Perzentile	39,90	12,00	40,00	0,00	39,50	8,00
25% Perzentile	49,0	53,0	49,0	53,0	48,0	53,0
75% Perzentile	67,0	67,0	67,0	68,0	67,8	67,0
95% Perzentile	75,65	78,80	76,00	81,40	77,00	79,20
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 24: Nicht Linear Progressive, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	16,00	14,00	16,00	12,00	16,00	14,00
5% Perzentile	0,9	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00
25% Perzentile	7,0	7,5	7,0	7,0	7,0	7,0
75% Perzentile	27,75	25,5	28,0	22,0	25,0	26,0
95% Perzentile	49,75	37,00	47,00	37,00	47,00	33,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 25: Nicht Linear Progressive VSL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	34,50	36,00	35,00	36,00	35,50	36,00
5% Perzentile	9,45	0,00	0,00	0,00	21,00	0,00
25% Perzentile	31,0	29,0	30,0	34,0	31,0	29,0
75% Perzentile	38,0	40,5	39,0	41,0	38,0	40,0
95% Perzentile	49,30	47,40	46,00	50,40	46,00	45,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 26: Nicht Linear Progressive VCL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	83,00	93,00	87,00	94,00	83,00	92,00
5% Perzentile	22,50	0,06	0,00	0,00	50,00	0,00
25% Perzentile	73,0	73,5	74,0	73,0	73,5	73,0
75% Perzentile	100,0	104,5	101,0	103,0	100,0	103,0
95% Perzentile	143,80	128,80	125,00	150,00	135,00	126,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 27: Nicht Linear Progressive VAP, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	50,00	52,00	50,00	52,00	50,00	51,00
5% Perzentile	16,20	0,2	0,00	0,00	9,00	0,00
25% Perzentile	43,0	44,0	45,0	42,0	43,5	44,0
75% Perzentile	55,75	59,5	55,0	62,0	55,7	59,0
95% Perzentile	68,10	68,70	66,00	69,80	68,50	68,80
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 28: Kreisläufer, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	20,50	23,00	22,00	22,00	20,50	23,00
5% Perzentile	6,45	1,80	7,00	0,00	8,00	6,00
25% Perzentile	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	16,0
75% Perzentile	32,0	27,5	31,0	27,0	32,0	30,0
95% Perzentile	43,00	36,00	43,00	36,00	43,00	36,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 29: Kreisläufer VSL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	37,00	39,00	37,00	39,00	37,00	38,00
5% Perzentile	17,90	6,90	19,00	0,00	19,00	23,00
25% Perzentile	31,5	33,0	31,0	36,0	32,0	33,0
75% Perzentile	41,75	42,0	41,0	43,0	42,0	42,0
95% Perzentile	49,65	49,40	48,00	69,00	48,00	48,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 30: Kreisläufer VCL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	77,00	86,00	77,00	88,00	77,00	86,00
5% Perzentile	51,25	14,40	50,00	0,00	54,00	48,00
25% Perzentile	66,0	66,5	66,0	69,0	66,0	65,0
75% Perzentile	91,5	97,5	96,0	99,0	93,5	98,0
95% Perzentile	127,30	119,50	116,00	142,00	113,00	116,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 31: Morphologisch normale Spermien, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00	37,00
5% Perzentile	10,50	1,55	5,60	0,00	9,75	1,40
25% Perzentile	26,5	26,5	24,5	28,5	26,2	27,0
75% Perzentile	50,0	55,0	51,25	55,0	50,0	55,0
95% Perzentile	65,50	69,45	67,25	75,05	63,00	69,20
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 32: Kopfdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	29,00	35,00	31,00	30,00	28,50	34,00
5% Perzentile	12,50	13,65	13,15	3,90	12,25	13,20
25% Perzentile	22,0	25,75	24,5	22,25	22,0	25,0
75% Perzentile	43,5	45,75	41,25	47,25	37,7	43,0
95% Perzentile	60,00	84,25	70,10	58,00	60,00	71,00
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 33: Mittelstückdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	24,00	22,00	25,00	19,00	25,00	23,00
5% Perzentile	8,50	8,00	8,15	4,55	8,25	8,00
25% Perzentile	18,5	14,0	16,75	14,0	18,0	14,0
75% Perzentile	32,0	32,0	33,0	31,5	32,0	32,0
95% Perzentile	41,50	45,55	44,70	40,35	41,75	45,60
Signifikanz	p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

Tabelle 34: Schwanzdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 ≥10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL ≥1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	35,00	29,00	35,50	28,00	35,00	29,00
5% Perzentile	5,00	7,10	6,30	2,60	4,90	6,80
25% Perzentile	23,5	16,75	22,0	15,25	22,2	16,0
75% Perzentile	42,0	43,25	44,25	39,75	42,0	42,0
95% Perzentile	62,00	71,70	65,70	79,10	59,25	67,80
Signifikanz	p > 0,05		p= 0,04		p > 0,05	

3.3.4 Vitalität der Spermatozoen

Für die Vitalität der Spermatozoen ergab der Vergleich der definierten entzündlichen und nichtentzündlichen Gruppen keinen Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 35).

Tabelle 35: Vitalität in %, (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	80,50	84,00	82,00	82,00	81,50	84,00
5% Perzentile	48,95	37,10	43,10	39,00	55,00	41,00
25% Perzentile	71,25	73,75	71,5	78,0	72,0	74,0
75% Perzentile	87,0	91,0	90,0	88,0	87,0	90,0
95% Perzentile	92,00	95,00	93,00	95,00	92,00	95,00
Signifikanz	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

3.3.5 PPL im Ejakulat

Bei der Analyse der PPL im Ejakulat in den o.g. Gruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$; Mann-Whitney-U-Test). Dieser wird tabellarisch (Tabelle 36) und graphisch unter Kennzeichnung der Mediane und Perzentilen dargestellt (Abbildung 9).

Tabelle 36: PPL im Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF
Patientenzahl	n=48	n=64
Median	0,01	0,38
5% Perzentile	0,00	0,00
25% Perzentile	0,00	0,04
75% Perzentile	0,07	2,16
95% Perzentile	1,36	7,62
Signifikanz	$p < 0,0001$	

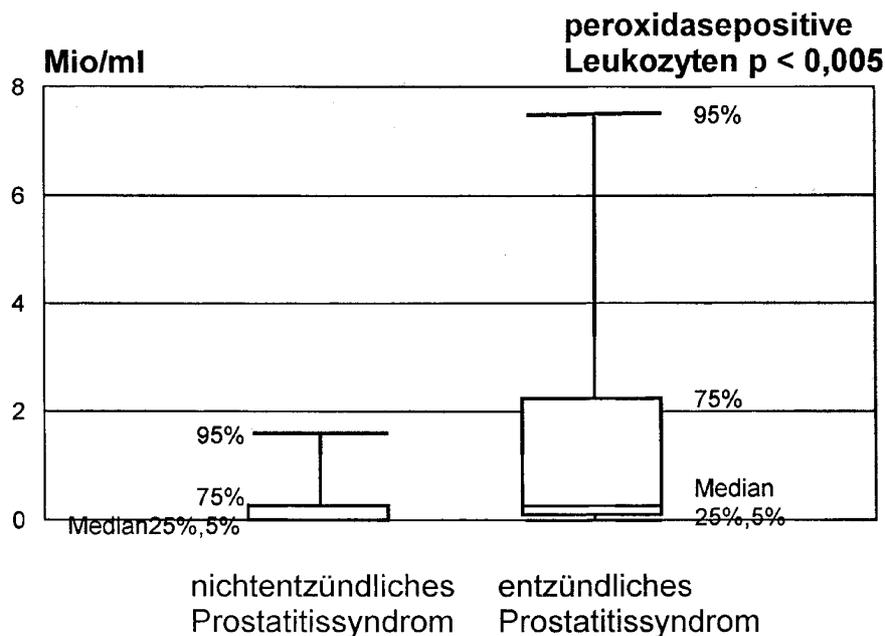


Abbildung 9: Graphische Darstellung der peroxidasepositiven Leukozyten für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom

3.3.6 Elastase im Seminalplasma

Die Untersuchung der Elastase für die definierten entzündlichen und nichtentzündlichen Gruppen ergab einen hochsignifikanten Unterschied ($p < 0,0001$; Mann-Whitney-U-Test, Tabelle 37), wobei in der entzündlichen Gruppe (entzündliches Prostatitisyndrom, signifikante Leukozytospemie, NIH III A) die Werte erhöht waren. Die Unterschiede werden nach Gruppen getrennt unter Zuhilfenahme der Mediane und Perzentilen graphisch dargestellt (Abbildung 10-12).

Tabelle 37: Elastase im Seminalplasma in ng/ml (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	84,00	854,00	183,00	1904,00	83,50	854,00
5% Perzentile	29,00	29,00	29,00	456,00	29,00	29,00
25% Perzentile	74,00	300,50	74,00	1131,00	74,00	309,75
75% Perzentile	239,00	2177,00	409,00	2526,00	212,00	2222,00
95% Perzentile	580,00	2527,00	1071,00	2699,00	533,75	2549,10
Signifikanz	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	

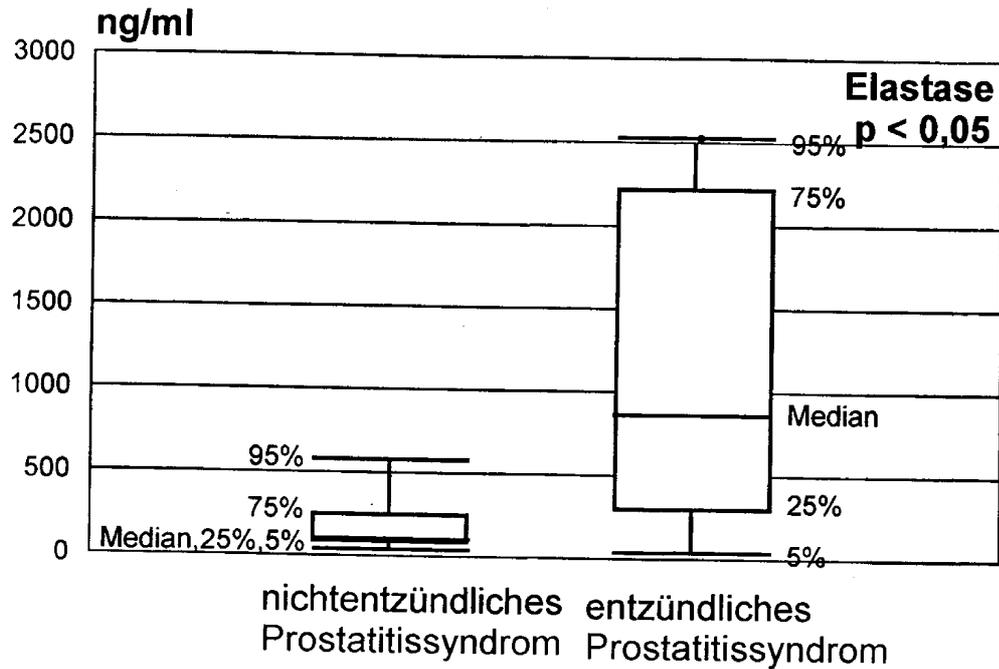


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitissyndrom

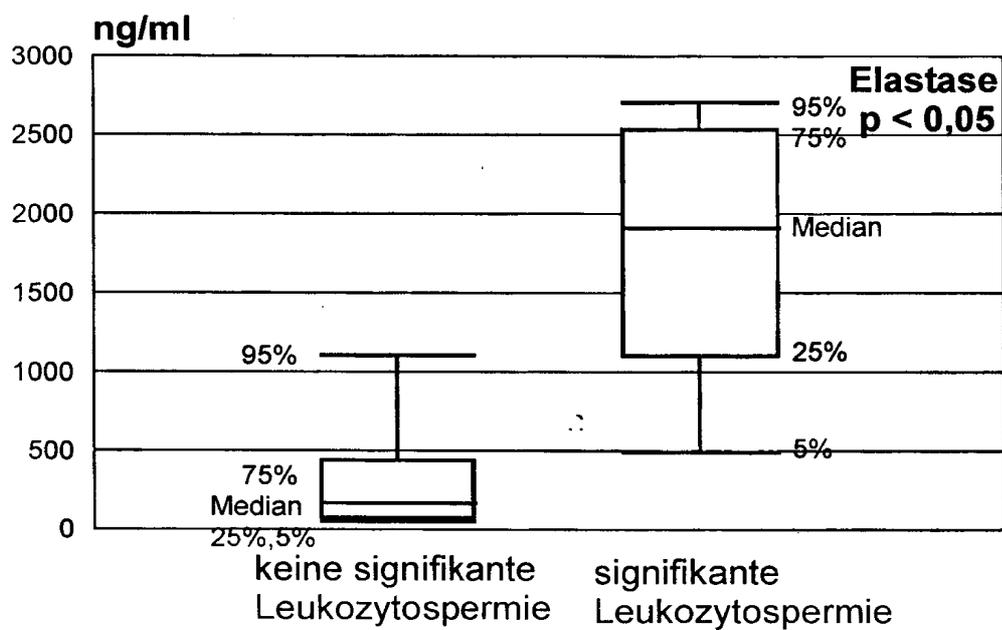


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen mit Leukozytospemie vs. ohne Leukozytospemie

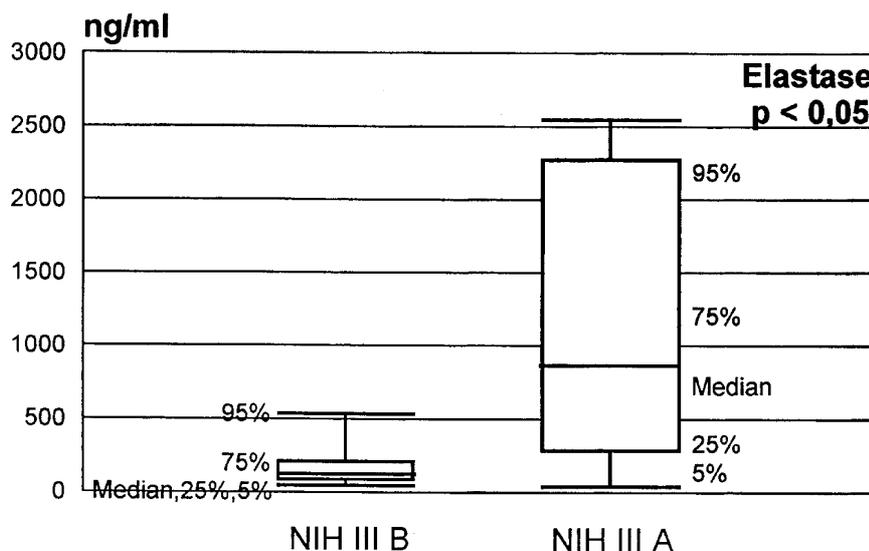


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B

3.3.7 α -Glucosidase, Fruktose γ -Glutamyltransferase-Konzentration und γ -Glutamyltransferase-Gesamtgehalt

3.3.7.1 α -Glucosidase im Ejakulat

Für die α -Glucosidase ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 38).

Tabelle 38: α -Glucosidase in mU/Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	37,10	36,60	38,20	34,22	37,10	36,60
5% Perzentile	5,84	6,26	7,34	4,95	6,66	6,26
25% Perzentile	17,68	22,15	21,86	18,81	18,0	22,1
75% Perzentile	58,52	56,85	59,91	57,09	70,80	56,85
95% Perzentile	124,47	93,27	110,67	93,09	126,52	93,27
Signifikanz	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

3.3.7.2 Fruktose im Ejakulat

Beim Vergleich der definierten Gruppen konnte für die Fruktose kein statistisch signifikanter Unterschied belegt werden ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 39).

Tabelle 39: Fruktosegehalt in $\mu\text{mol}/\text{Ejakulat}$ (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld; PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	29,40	35,10	35,10	32,43	29,40	34,75
5% Perzentile	2,03	3,40	2,52	2,85	1,93	3,33
25% Perzentile	9,76	18,59	15,96	13,3	10,2	18,5
75% Perzentile	63,9	61,15	60,93	58,8	66,0	59,22
95% Perzentile	163,76	126,90	141,34	133,32	164,16	127,83
Signifikanz	$p > 0,05$		$p > 0,05$		$p > 0,05$	

3.3.7.3 γ -Glutamyltransferase- (γ -GT-) Konzentration im Seminalplasma und γ -GT-Gesamtgehalt im Seminalplasma

γ -GT-Konzentration: Eine signifikant erniedrigte γ -GT-Konzentration im Seminalplasma fand sich bei den Patientengruppen mit Entzündungsnachweis, vorausgesetzt, der Leukozytennachweis im Prostatasekret war Bestandteil der Stratifizierung. Im einzelnen bedeutete dies:

- a) signifikant erniedrigte γ -GT-Konzentration bei der Entzündungsgruppe mit Unterscheidungskriterium Leukozyten im Prostatasekret (EPS/VB 3) ($p = 0,002$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 40)
- b) signifikant erniedrigte γ -GT-Konzentration bei der Entzündungsgruppe mit Unterscheidungskriterium Leukozyten im Prostatasekret und/oder peroxidasepositive Leukozyten im Ejakulat ($p=0,002$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 40).

Bei der Stratifizierung der Patientengruppen nach dem Kriterium „signifikante Leukozytospermie“ fand sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 40). Graphik 13 und 14 illustrieren die signifikanten Unterschiede unter Einbeziehung der Mediane, sowie der 5 %, 25 %, 75 % und 95 %-Perzentile.

Tabelle 40: γ -Glutamyltransferase-Konzentration im Seminalplasma, U/ml (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	5,30	3,50	4,25	3,50	5,30	3,50
5% Perzentile	2,60	1,80	1,90	2,10	2,53	1,79
25% Perzentile	4,10	2,50	2,80	2,70	3,80	2,50
75% Perzentile	6,20	5,15	6,10	5,00	6,73	5,15
95% Perzentile	11,40	9,60	11,40	7,10	11,70	10,05
Signifikanz	p= 0,002		p > 0,05		p= 0,002	

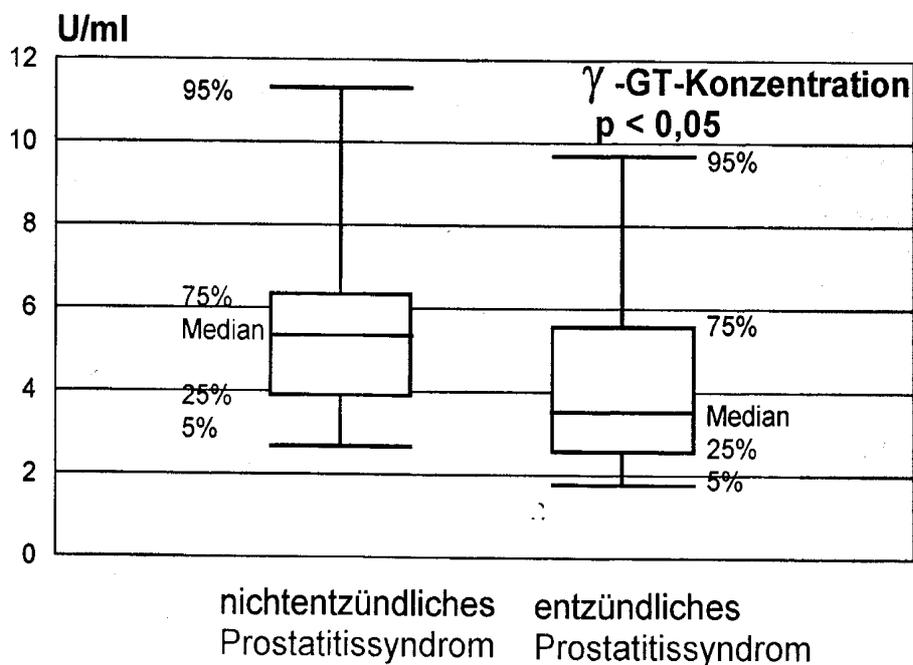


Abbildung 13: Graphische Darstellung der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitissyndrom

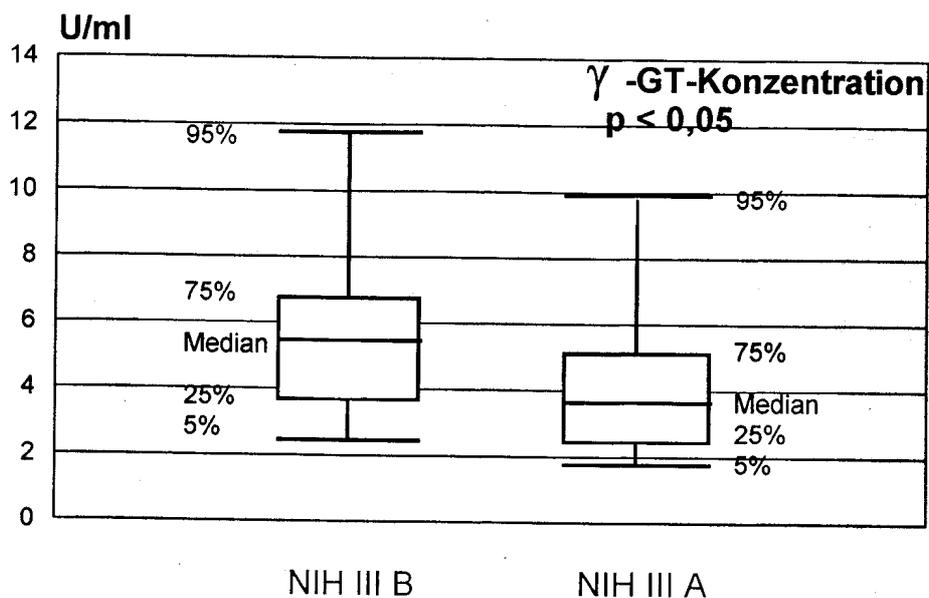


Abbildung 14: Graphische Darstellung der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B

γ -GT-Gesamtgehalt: Auch die Berechnung des γ -GT-Gesamtgehalts zeigte signifikant erniedrigte Werte bei den Entzündungsgruppen, deren Stratifizierung unter Beteiligung der Leukozyten im Prostatasekret erfolgte:

- signifikant erniedrigter γ -GT-Gesamtgehalt bei der Entzündungsgruppe mit Unterscheidungskriterium Leukozyten im Prostatasekret (EPS/VB 3) ($p = 0,023$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 41)
- signifikant erniedrigte γ -GT-Konzentration bei der Entzündungsgruppe mit Unterscheidungskriterium Leukozyten im Prostatasekret und/oder peroxidasepositive Leukozyten im Ejakulat ($p = 0,033$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 41).

Patienten mit signifikanter Leukozytospermie wiesen keinen erniedrigten γ -GT-Gesamtgehalt auf ($p > 0,05$; Mann-Whitney-U-Test; Tabelle 41). Die Abbildungen 15 und 16 illustrieren die signifikanten Unterschiede unter Einbeziehung der Mediane, sowie der 5 %, 25 %, 75 % und 95 %-Perzentile.

Tabelle 41: γ -Glutamyltransferase-Gesamtgehalt, U/Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)

EPS = Prostataexprimat; VB 3 = Exprimaturin; EZ = Entzündungszeichen; L= Leukozyten; GF= Gesichtsfeld;
PPL = peroxidasepositive Leukozyten

Gruppe	EPS/VB3 <10L./GF	EPS/VB3 \geq 10L./GF	PPL <1,0 Mio	PPL \geq 1,0 Mio	keine EZ	EZ
Patientenzahl	n=48	n=64	n=82	n=30	n= 45	n = 67
Median	12,00	8,00	9,00	8,50	11,50	8,00
5% Perzentile	2,90	1,80	4,00	1,00	3,00	2,00
25% Perzentile	6,50	5,00	6,10	4,00	6,50	5,00
75% Perzentile	17,00	12,00	14,00	12,00	17,00	12,00
95% Perzentile	38,00	31,30	33,20	15,00	38,00	31,00
Signifikanz	p = 0,023		p > 0,05		p = 0,033	

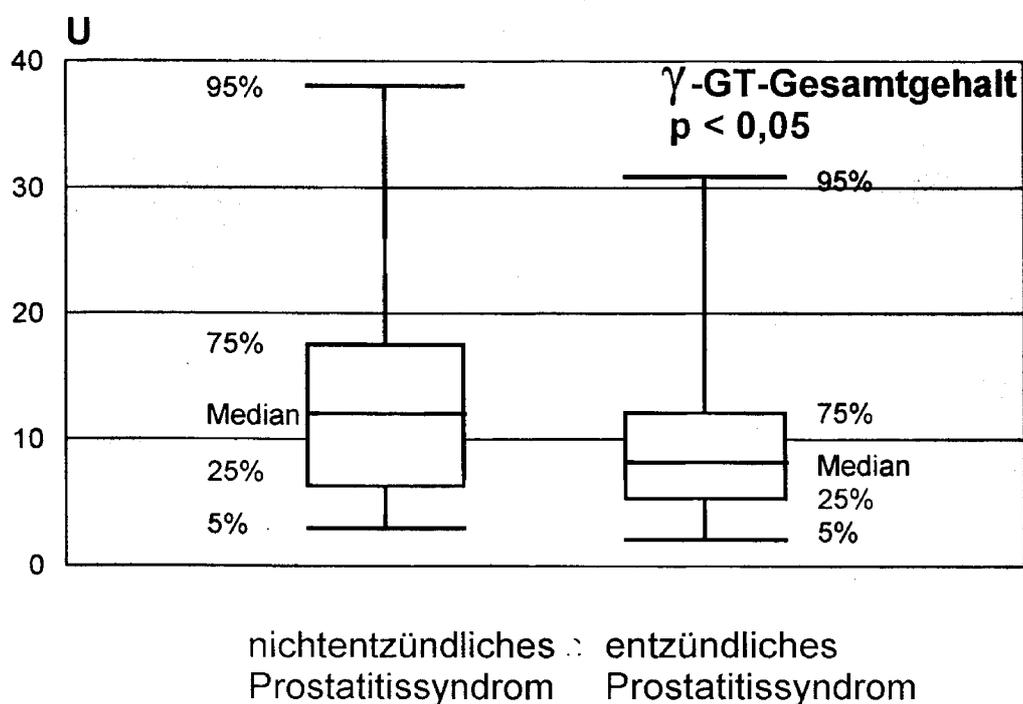


Abbildung 15: Graphische Darstellung des γ -GT-Gesamtgehaltes im Ejakulat für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom

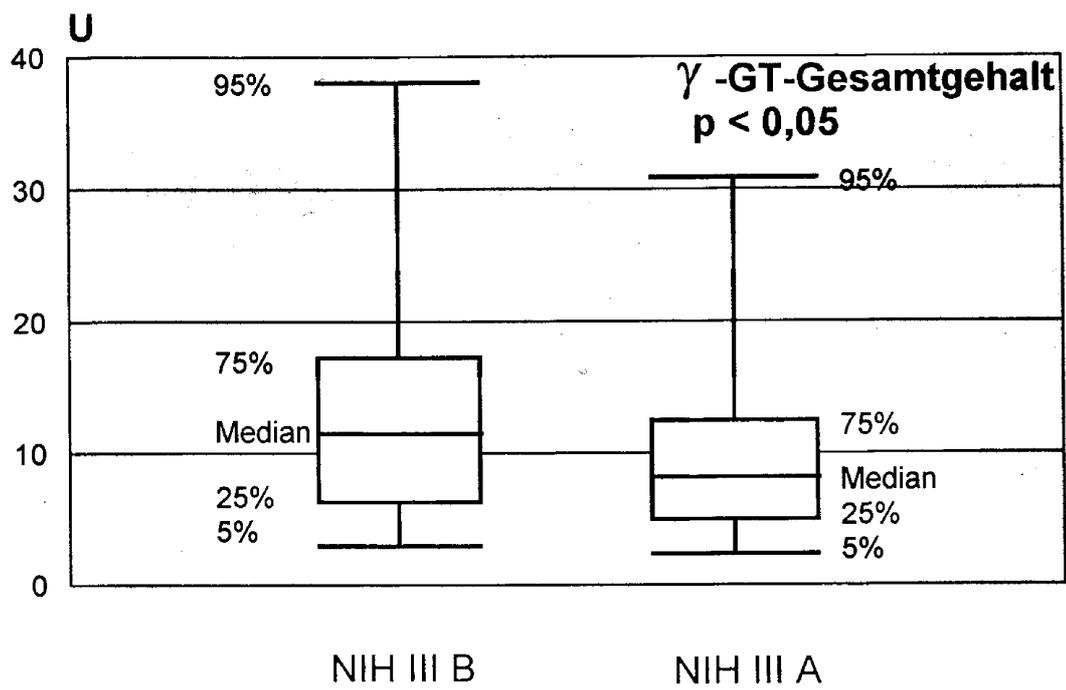


Abbildung 16: Graphische Darstellung des γ -GT-Gesamtgehaltes für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B

3.3.8 Korrelationsanalyse

3.3.8.1 Korrelation der peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat mit der Elastase im Seminalplasma

Für die Elastase im Seminalplasma und die PPL im Ejakulat fand sich ein positiver Korrelationskoeffizient von 0,749 als Zeichen für einen gleichsinnigen Anstieg der Elastase im Seminalplasma und der PPL im Ejakulat. Dieser ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,0001$; Spearman-Korrelationskoeffizient).

3.3.8.2 Korrelation der PPL im Ejakulat mit der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma

Anhand des Korrelationskoeffizienten von $-0,229$ konnten wir eine negative Korrelation zwischen den PPL im Ejakulat und der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma nachweisen, was beschreibt, dass mit steigenden PPL im Ejakulat, die γ -GT-Konzentration im Seminalplasma abfällt. Der Nachweis des negativen Korrelationskoeffizienten war statistisch signifikant ($p = 0,02$; Spearman-Korrelationskoeffizient).

3.3.9 Ermittlung der Zuverlässigkeit und Grenzwertbestimmung der signifikant unterschiedlichen Parameter beim Vergleich der Gruppen anhand der Entzündungszeichen ausschließlich im Prostatasekret mittels ROC-Kurven

3.3.9.1 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die PPL im Ejakulat

Für die PPL im Ejakulat wies die ROC-Kurve für die Gruppen, die nach dem Vorhandensein von PPL im Prostatasekret stratifiziert wurden (Abbildung 17), einen AUC-Wert von 0,807 und einen Grenzwert für die PPL von 0,113 Mio. PPL/ml bei einer Spezifität von 89,60 % und einer Sensitivität von 68,75 % auf.

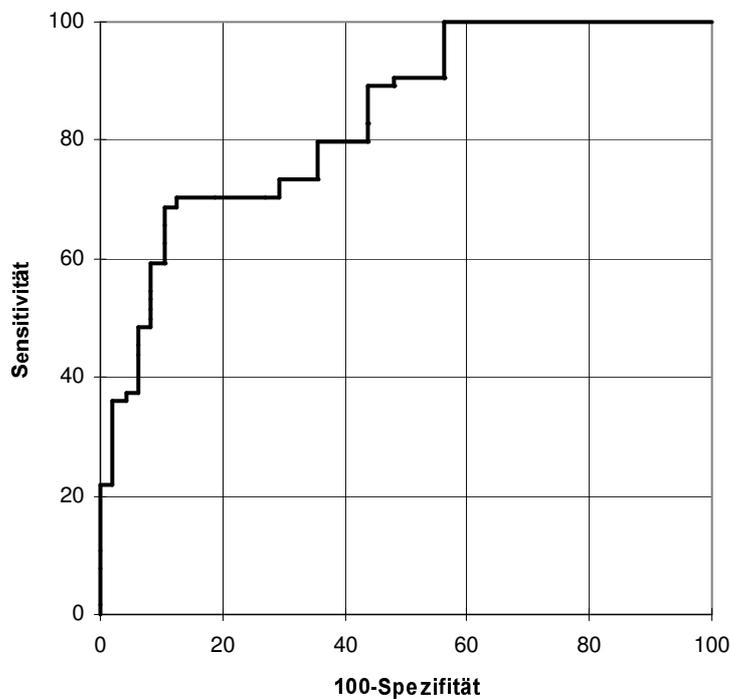


Abbildung 17: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die PPL im Ejakulat

3.3.9.2 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die Elastase im Seminalplasma

Die ROC-Kurve für die Elastase im Seminalplasma (Abbildung 18) zeigte einen AUC von 0,823 und einen Grenzwert für die Elastase im Seminalplasma von 280 ng/ml bei einer Spezifität von 82,60 % und einer Sensitivität von 75,00 %.

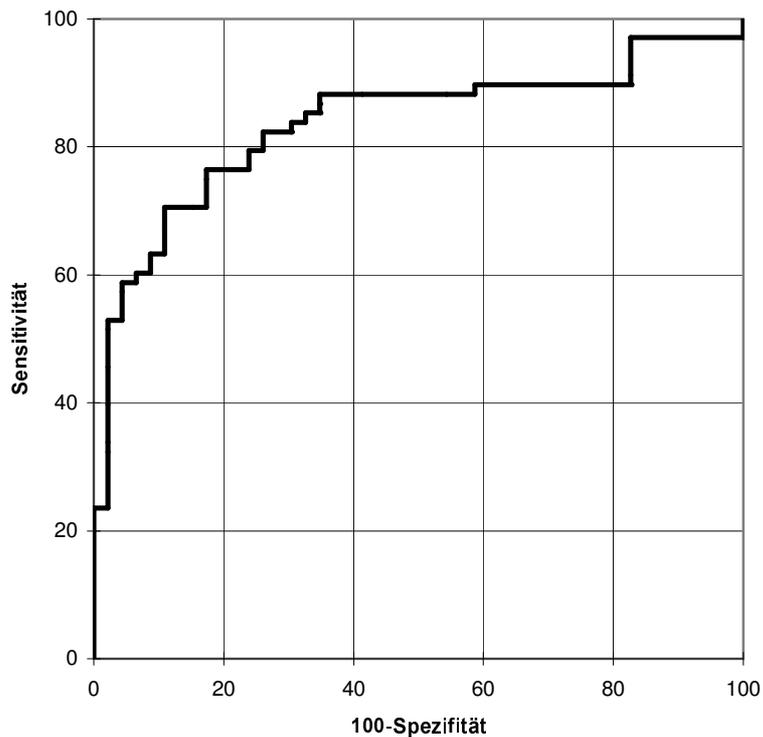


Abbildung 18: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die Elastase im Seminalplasma

3.3.9.3 Zuverlässigkeit und Grenzwert für die γ -GT-Konzentration und γ -GT - Gesamtgehalt

Für die γ -Glutamyltransferase-Konzentration ergab die ROC-Kurve einen AUC von 0,699 (Abbildung 19) und ein Grenzwert von 7,8 U/ml bei einer Spezifität von 89,20 % und einer Sensitivität von 44,64 %.

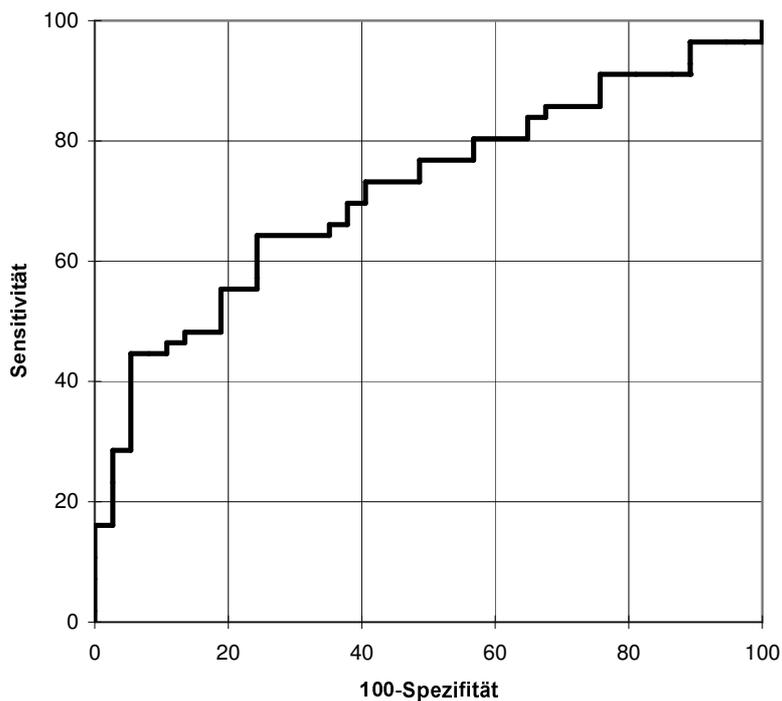


Abbildung 19: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die γ -GT-Konzentration im Seminalplasma

Da die γ -GT-Konzentration maßgeblich vom Volumen der Probe abhängt, wurde weiterhin für den γ -GT-Gehalt eine ROC-Kurve erstellt und ein Grenzwert ermittelt.

Die für den γ -GT-Gehalt erstellte ROC-Kurve wies einen AUC von 0,634 auf (Abbildung 20). Es wurde ein Grenzwert von 9,85 U/Ejakulat bei einer Spezifität von 58,80 % und einer Sensitivität von 61,10 % ermittelt.

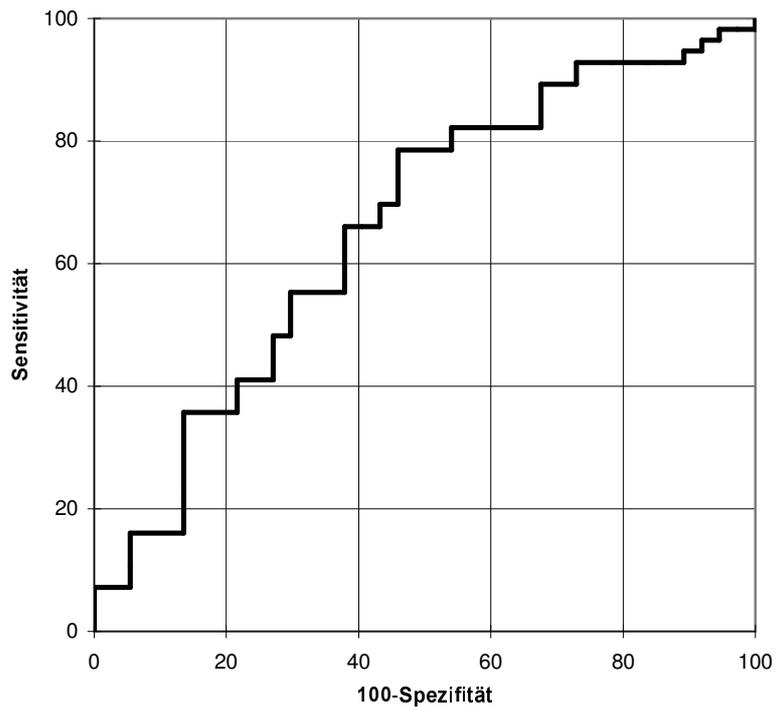


Abbildung 20: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für den γ -GT-Gehalt im Ejakulat

3.3.9.4 Vergleichende Darstellung der Zuverlässigkeit von peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat, der Elastase im Seminalplasma und des γ -GT-Gehaltes im Ejakulat

Eine vergleichende Darstellung der ROC-Kurven für die Parameter PPL im Ejakulat, Elastase im Seminalplasma und γ -GT-Gehalt im Ejakulat (Abbildung 21) gibt eine Übersicht über deren Aussagekraft. Dem AUC der ROC-Kurve für die PPL im Ejakulat von 0,807 stehen die AUC-Werte für die Elastase im Seminalplasma (0,823) und den γ -GT-Gehalt im Ejakulat (0,634) gegenüber. Der höchste AUC-Wert von 0,823 für die Elastase im Seminalplasma zeigt deren große Aussagekraft an.

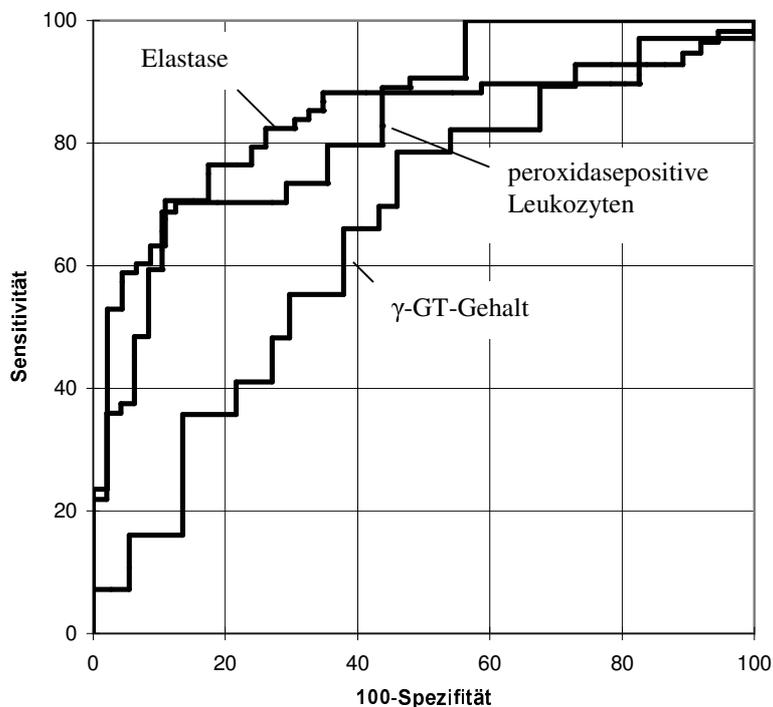


Abbildung 21: Vergleichende Darstellung der ROC-Kurven für die Parameter PPL, Elastase und γ -GT-Gehalt

4 Diskussion

4.1 Alter

In der vorgelegten Studie fand sich im Gesamtkollektiv ein durchschnittliches Alter von 37,3 Jahren, wobei kein Unterschied zwischen den Gruppen mit entzündlichem chronischen Beckenschmerzsyndrom und denen mit nichtentzündlichem Beckenschmerzsyndrom nachzuweisen war. Das durchschnittliche Alter liegt im Rahmen der von anderen Forschungsgruppen ermittelten Altersstruktur, die ein Durchschnittsalter von 36,7 Jahren (33), 41,2 Jahren (101) und 38 Jahren (55) in Ihren Patientenkollektiven fanden. Ein Vergleich der entzündlichen gegenüber der nichtentzündlichen Gruppen wurde in keiner anderen Studien durchgeführt.

Das Alter ist somit kein Einflussfaktor, der die Ergebnisse beeinträchtigen kann.

4.2 Ejakulatveränderungen

4.2.1 Definition von Untergruppen

Zur Klärung der Frage, ob eine unterschiedliche Prädominanz der urogenitalen Entzündung, gemessen an den untersuchten urogenitalen Sekreten, einen signifikanten Einfluss auf die Ejakulatqualität, die Entzündungs- und die Sekretionsparameter ausübt, wurden die Patienten in der vorliegenden Studie nach folgenden Kriterien stratifiziert:

1. Leukozytenaufkommen nur im Prostatasekret (VB 3/EPS) (65)
2. Vorliegen einer signifikanten Leukozytospemie (113)
3. Entzündungszeichen entweder im Prostatasekret oder im Ejakulat (NIH III A vs. NIH III B) (107)

Die Stratifizierung unterscheidet sich von dem Ansatz anderer Studien zum Teil grundlegend. Während Giamarellou et al. (33) ihre Patienten nach dem Vorliegen eines abnormen Spermigramms, eines abnormen rektalen Tastbefundes oder nach Vorliegen von Prostatitissymptomen auswählten und als Ergebnis bei allen Patienten erhöhte Leukozyten im

Prostatasekret fanden (33), wählten andere Arbeitsgruppen die Gruppeneinteilung nach dem Leukozytenaufkommen nur im Prostatasekret (44; 55; 101) entsprechend unserer unter 1. genannten Stratifizierung.

Der von uns vorgenommenen 2. Gruppeneinteilung liegt das Vorkommen von PPL im Ejakulat zugrunde, was am ehesten der Definition einer MAGI, wie sie von der WHO (112) vorgeschlagen wurde, entspricht. Eine vergleichbare Stratifizierung der Gruppen wurde von Menkveld und Kruger (76) und Depuydt et al. (21) vorgenommen. Wolff et al. (116) untersuchten infertile Patienten, die dann jedoch auch nach den PPL im Ejakulat eingeteilt wurden.

Entsprechend unserer 3. Stratifizierung teilten Pasqualotto et al. (84) ihr Patientenkollektiv gemäß NIH Kategorie III A/B unter Berücksichtigung der Leukozyten im Prostatasekret und/oder im Ejakulat ein.

4.2.2 Ejakulatqualität

Eine Beeinflussung der Ejakulatqualität durch urogenitale Infektionen, insbesondere bei entzündlichen und nichtentzündlichen chronischen Beckenschmerzsyndromen wird kontrovers diskutiert (50; 87; 108). Im Folgenden wird entsprechend der oben genannten Stratifizierung die Auswirkung der Entzündung auf die Ejakulatqualität detailliert dargestellt.

4.2.2.1 Einfluss der Einteilung in entzündliches und nichtentzündliches Prostatitisyndrom (EZ im Prostatasekret) auf die Ejakulatqualität

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich mit dem Einfluss einer chronischen Prostatitis auf die Ejakulatqualität befasst, wobei lediglich 3 Studien das Leukozytenaufkommen im Prostatasekret als Diagnosekriterien berücksichtigten (33; 55; 101):

Der pH-Wert wurde in keiner der genannten Studien untersucht. In der vorliegenden Untersuchung ließ sich kein Unterschied beim Vergleich der Gruppen belegen. Dies weist darauf hin, dass eine potentielle entzündungsbedingte Alkalisierung des Prostatasekrets nicht zu einer Alkalisierung des Ejakulats führt, wie dies für das EPS bei chronisch bakterieller Prostatitis beschrieben ist (73).

Das Ejakulatvolumen wurde in einer anderen Untersuchung analysiert, wobei sich übereinstimmend mit unserem Ergebnis kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ (55). Die hypothetische Vorstellung einer entzündungsbedingten sekretorischen Dysfunktion von

Prostata und/oder Bläschendrüsen, die 90 % des Ejakulatvolumens ausmachen (39), mit der Folge eines reduzierten Ejakulatvolumens im Entzündungsfall, lässt sich somit nicht bestätigen.

Alle oben aufgeführten Studien analysierten die Spermatozoendichte. Dabei konnte – wie auch in unserer Studie – bei zwei der Untersuchungen kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (55; 101), wohingegen eine unkontrollierte Studie (33) eine erniedrigte Spermatozoendichte in der Gruppe mit einer chronischen Prostatitis belegen konnte. Die Unterschiede lassen sich durch das unkontrollierte Studiendesign erklären.

Die Auswirkungen einer chronischen Prostatitis auf die Spermatozoenmotilität wurden in drei Arbeiten untersucht, wobei zwei Untersuchungen keinen signifikanten Unterschied für die Gesamtmotilität nachweisen konnten (55; 101), was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt. Giamarellou et al. (33) belegten eine verminderte Spermatozoenmotilität bei Patienten mit einer chronischen Prostatitis. Da es sich jedoch um eine unkontrollierte Studie handelt, lassen sich die Ergebnisse nicht zu einem verlässlichen Vergleich heranziehen. Dem signifikanten Unterschied für die „subjective-speed“, der von Krieger et al. (55) nachgewiesen wurde, ist unseres Erachtens keine entscheidende Bedeutung zuzusprechen, da dieser Parameter einerseits nicht näher beschrieben wird und es sich um einen nicht von der WHO standardisierten Parameter handelt.

Eine mögliche Beeinflussung der Gesamtmorphologie durch eine chronische Prostatitis wurde in drei der Arbeiten analysiert, wobei übereinstimmend mit unserer Studie kein Unterschied nachweisbar war (33; 55; 101). Die vorliegende Arbeit ist die einzige, die eine detailliertere Morphologie (Kopf-, Mittelstück- und Schwanzdefekte) in die Analyse mit einbezieht. Allerdings zeigte sich auch hierbei kein Effekt der Entzündung.

Die Spermiovitalität, für die wir keinen Unterschied nachweisen konnten, wurde in keiner anderen Studie untersucht.

4.2.2.2 Einfluss einer signifikanten Leukozytospemie auf die Ejakulatqualität

In einem weiteren Vergleich wurden die Gruppen nach dem Vorkommen von Leukozyten im Ejakulat stratifiziert, was am ehesten der Definition einer MAGI entspricht wie sie von der WHO 1992 vorgeschlagen wurde. Die Auswirkungen einer MAGI auf die Ejakulatqualität analysierten vier Studien (2; 21; 76; 116). Allerdings ist prinzipiell einschränkend anzumerken, dass diese Studien asymptomatische Patienten einer Infertilitätssprechstunde evaluieren, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, die symptomatische Patienten ohne

vorbekannte Fertilitätsproblematik untersucht. Damit ist das Patientenkollektiv nicht ohne weiteres vergleichbar.

Bei der Untersuchung des pH-Wertes konnten Depuydt et al. (21) ebenso wie die vorliegende Arbeit keine Assoziation zur Leukozytospermie belegen. Wie unter 4.2.2.1 bereits dargelegt, führt eine entzündungsbedingte Alkalisierung des Prostatasekrets (73) nicht zu einer Alkalisierung des Ejakulats.

Zwei Arbeitsgruppen (21; 116) untersuchten den Einfluss der Leukozytospermie auf das Ejakulatvolumen und kamen zu divergenten Ergebnissen. Während Depuydt (21) keinen signifikanten Einfluss auf das Ejakulatvolumen fand, zeigte sich bei Wolff et al. (116) eine Assoziation von Leukozytospermie und reduziertem Ejakulatvolumen. Diese Unterschiede sind nicht abschließend erklärbar. Da Prostata und Bläschendrüsens 90 % des Ejakulatvolumens ausmachen (39), müssten diese Kompartimente von der Entzündung betroffen sein, mit der Folge einer reduzierten sekretorischen Kapazität. Andererseits ist bekannt, dass der Hauptanteil der Leukozyten im Ejakulat im Nebenhoden generiert wird (118), so dass dieser Entzündungsfokus keinen direkten Einfluss auf das Ejakulatvolumen ausüben sollte. Dies entspricht auch unseren Ergebnissen einer fehlenden Assoziation von Leukozytospermie und Ejakulatvolumen.

Zwei der genannten Arbeitsgruppen untersuchten die Spermatozoendichte bzw. –gesamtzahl (21; 116). Auch hier fand sich kein einheitliches Bild. Während Depuydt et al. (21) übereinstimmend mit unserer Studie keinen signifikanten Unterschied ermittelten, evaluierten Wolff et al. (116) eine verminderte Spermatozoeng Gesamtzahl in Abhängigkeit zur Leukozytospermie. Die belegten Diskrepanzen lassen sich ebenfalls durch das unterschiedliche Patientenkollektiv von Wolff et al. (116) erklären, der nur asymptomatische, infertile Patienten untersuchte.

In der vorliegenden Studie war bei keinem der mittels CASA analysierten Motilitätsparameter ein signifikanter Unterschied nachzuweisen. Die Spermatozoenmotilität wurde außerdem von zwei weiteren Studien untersucht. Depuydt et al. (21) nutzten zur Analyse der Motilität ebenfalls ein computer-assistiertes System (CASA) und fanden die linear progressiven Spermien in der entzündlichen Gruppe vermindert, Wolff et al. (116) belegten eine Verminderung der prozentualen Motilität und der Gesamtzahl der motilen Spermien in der Gruppe mit dem Nachweis einer signifikanten Leukozytospermie. Die Tatsache, dass bei der Untersuchung von Depuydt et al. (21) die linear progressiven Spermien in der entzündlichen Gruppe ohne eine signifikante Veränderung der Gesamtmotilität vermindert zu finden waren, könnte, ähnlich wie in unserer Untersuchung auch, für ein zufälliges Ergebnis sprechen. Wie

bereits dargelegt, wurde bei der Untersuchung von Wolff et al. (116) das Patientenkollektiv nach anderen Kriterien (Fertilitätsstörung) ausgewählt.

Neben Menkveld und Kruger (76) befasste sich auch die Untersuchung von Depuydt et al. (21) mit den Auswirkungen einer MAGI auf die Spermatozoenmorphologie. Menkveld und Kruger (76) konnten vermehrt morphologisch abnorme Spermien sowie vermehrt Kopfdefekte in der Gruppe mit einer MAGI nachweisen, wobei sie ihren Untersuchungen die sogenannte Tygerberg-Klassifikation der Morphologie-Analyse zugrunde legen (75), die striktere Kriterien für normalgeformte Spermatozoen, hinsichtlich des Spermienkopfes, als die WHO-Definition (112) fordert. In unserer Untersuchung fanden sich lediglich die Schwanzdefekte in der entzündlichen Patientengruppe vermindert. Die Diskrepanz könnte einerseits durch die differenten morphologischen Kriterien (Tygerberg vs. WHO), andererseits auch durch Abweichungen bei der statistischen Auswertung bedingt sein. Der Charakter der Datenanalyse ist explorativ und nicht konfirmatorisch, was bedeutet, dass keine gezielte Hypothese untersucht wird, sondern vielmehr Strategiehypothesen generiert werden, die dann in Folgeuntersuchungen exploriert werden müssen. Bedenkt man das nur knapp erreichte Signifikanzniveau und die Tatsache, dass das Ergebnis von vermehrten Spermatozoenschwanzdefekten bei Nichtentzündung nicht nur nicht erklärbar ist, sondern auch der gesamten Literatur widerspricht, so ist hier von einem Zufall auszugehen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Menkveld und Kruger und unseren Resultaten konnte die Untersuchung von Depuydt et al. (21) keinen Unterschied bei der morphologischen Analyse belegen. Das überraschende Ergebnis hinsichtlich der vermehrt nachweisbaren Schwanzdefekte bei Patienten ohne Entzündungsnachweis ist durch das Studiendesign nicht zu erklären, sondern vielmehr als zufälliges Ergebnis zu werten.

Bei der Untersuchung der Vitalität konnten weder Depuydt et al. (21) noch wir in den Untersuchungen eine Auswirkung einer Leukozytospemie evaluieren.

4.2.2.3 Einfluss eines chronischen Beckenschmerzsyndroms entsprechend NIH III A/B anhand der Leukozyten im Prostatasekret und/oder Ejakulat auf die Ejakulatqualität

Außer unserer Untersuchung liegt bisher nur eine Studie (84) vor, die die Gruppenstratifizierung gemäß NIH III anhand der Leukozyten im Prostatasekret und/oder Ejakulat vorgenommen hat. In dieser Studie wurde der pH-Wert des Ejakulats nicht evaluiert, so dass ein direkter Vergleich unseres Ergebnisses derzeit fehlt. Wie bereits beschrieben lässt sich keine Alkalisierung des Ejakulats nachweisen.

Das Ejakulatvolumen wurde bei Pasqualotto et al. (84) ebenfalls nicht untersucht. Wie bereits unter 4.2.2.1 beschrieben lässt sich somit keine entzündungsbedingte sekretorische Dysfunktion der Prostata und/oder der Bläschendrüsen nachweisen.

Analog zu den Ergebnissen von Pasqualotto et al. (84) zeigen auch unsere Ergebnisse keinen Einfluss der Entzündung auf Spermatozoendichte und –motilität.

Eine mögliche Beeinflussung der Gesamtmorphologie wurde in der Studie von Pasqualotto et al. (84) übereinstimmend mit unseren Ergebnissen nicht nachgewiesen, wobei diese Arbeitsgruppe entgegen unserer Arbeit keine detaillierte Analyse von Kopf-, Mittelstück- und Schwanzdefekten vorgenommen hat. Aber auch unsere detaillierte Analyse belegt, dass die Entzündungssituation keine erhöhte Prävalenz von Spermatozoendefekten verursacht.

Die Spermatozoenvitalität wurde ebenfalls nur in unserer Studie, nicht jedoch bei Pasqualotto et al. (84) berücksichtigt. Beim chronischen Beckenschmerzsyndrom NIH IIIA ist eine veränderte Spermatozoenvitalität, wie sie aufgrund des Einflusses von Leukozyten und ihren sezernierten Produkten denkbar wäre, nicht nachweisbar.

4.2.2.4 Zusammenfassende Beurteilung der Einflüsse einer nichtbakteriellen Prostatitis auf die Standard ejakulatparameter

Bei dem in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Gruppenvergleich konnte in dem Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Einfluss auf die untersuchten Ejakulatparameter nachgewiesen werden. Denkbar ist jedoch ein Einfluss auf die Ejakulatqualität durch eine Beeinträchtigung von Spermatozoenfunktionsparametern, die nicht durch die „Basisejakulatanalyse“ erfasst werden. So wurden von Comhaire et al. (17) bei der MAGI Veränderungen der Zusammensetzung der Spermatozoenmembran beobachtet, die sich auf die akrosomale Funktion in der Weise auswirken, dass eine verminderte Fähigkeit

zur Fusion mit dem Oolemma resultiert. Auch die detailliertere Betrachtung der Spermienmorphologie unter Berücksichtigung der „strict criteria“ könnte neue Aspekte von Auswirkungen einer Entzündung auf die Ejakulatqualität ergeben (46). Weiterführende Studien unter Einschluss von Spermatozoenfunktionsparametern sind daher erforderlich, mit dem Ziel, durch eine umfassendere Analyse der Ejakulatqualität potentielle Einflüsse des entzündlichen Beckenschmerzsyndroms auf die männliche Fertilität zu evaluieren.

4.2.3 Entzündungsparameter: PPL, Elastase

PPL im Ejakulat sind als Marker für ein entzündliches Geschehen der männlichen Adnexe akzeptiert. Der von der WHO vorgeschlagene Grenzwert für eine Samenwegsentszündung liegt bei $\geq 1,0$ Mio. PPL/ml Ejakulat (112). In der vorliegenden Arbeit wurden die PPL im Ejakulat bei zwei Gruppeneinteilungen als Kriterium verwendet, so dass sich ein statistischer Vergleich lediglich für die Zuteilung anhand der Leukozyten im Prostatasekret durchführen lässt. Hierbei fand sich ein statistisch hochsignifikanter Unterschied mit erhöhten PPL in der entzündlichen Gruppe ($p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu konnten Krieger et al. (55) beim Vergleich entzündliches vs. nichtentzündliches Prostatitisyndrom lediglich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zu erhöhten Leukozyten im Ejakulat bei vermehrtem Nachweis von Leukozyten im Prostatasekret nachweisen. Auch in einer neueren Untersuchung (57) fand sich keine eindeutige Signifikanz. Die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen ist möglicherweise durch die Gruppengrößen bei Krieger (55) zu erklären. Während in der vorliegenden Studie mit 64 Patienten (erhöhte Leukozytenzahlen in EPS/VB 3) zu 48 Patienten (keine erhöhte Leukozytenzahlen in EPS/VB 3) ein ausgeglicheneres Verhältnis der Gruppen vorliegt, zeigte in der Untersuchung von Krieger et al. (55) die Stichprobengröße mit 21 zu 79 Patienten einen deutlichen Unterschied, der die statistische Vergleichbarkeit mindern kann. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass bei der Untersuchung von Krieger et al. (57) das Prostatasekret und die Ejakulatproben – im Gegensatz zu der Methode in der vorliegenden Untersuchung – zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgenommen wurden. Mögliche signifikante zeitliche Zusammenhänge zwischen den Leukozyten im Prostatasekret und den PPL im Ejakulat, könnten dadurch nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Ziel unserer Untersuchung war weiterhin ein Grenzwertvorschlag, um eine entzündliche Ursache des chronischen Beckenschmerzsyndroms von einer nichtentzündlichen zu trennen. Zur Grenzwertbestimmung nutzten wir den statistischen Ansatz der ROC-Kurven. Für die PPL im Ejakulat konnten wir so einen Grenzwert von 0,113 Mio. PPL/ml Ejakulat mit einer

Spezifität von 89,60 % und einer Sensitivität von 68,75 % nachweisen. Von der WHO wurde 1992 im Rahmen der Definition einer Samenwegsinfektion ein Grenzwert von 10^6 peroxidasepositiven Leukozyten/ml Ejakulat als „signifikante Leukozytospermie“ vorgeschlagen (112). Dass der von uns ermittelte Grenzwert deutlich unter dem Vorschlag der WHO liegt, mag durch die Tatsache bedingt sein, dass ein Anteil der Leukozyten bereits durch die Prostatamassage vor der Ejakulation exprimiert wurde. Andererseits könnten bei Patienten mit erhöhten Leukozyten sowohl im Prostatasekret, als auch im Ejakulat diese von proximal der Prostata, z.B. aus dem Nebenhoden, dem Hauptursprungsort der Leukozyten, stammen (118).

Möglicherweise hat die prädominante Lokalisierung der Entzündung zu einer Erhöhung der Leukozyten insbesondere im Prostatasekret und nicht in erster Linie im Ejakulat geführt. Nicht zuletzt muss man auch berücksichtigen, dass die Grenzwertvorschläge der WHO lediglich auf empirischen Untersuchungen beruhen (1) und schon in Bezug auf die MAGI nicht einheitlich beurteilt werden (76).

In der Literatur wird die PMN-Elastase als Entzündungsmarker diskutiert, der mit den PPL im Ejakulat zu korrelieren scheint (88; 115; 122). Auch wir konnten eine positive, statistisch signifikante ($p < 0,0001$) Korrelation ($r = 0,749$) dieser beiden Parameter nachweisen. Diese Daten weisen darauf hin, dass die PMN-Elastase als Entzündungsmarker für die Unterscheidung zwischen entzündlichem und nichtentzündlichem Beckenschmerzsyndrom geeignet erscheint. Diskordante Ergebnisse, bei denen sich niedrige Elastasewerte bei gleichzeitig erhöhten PPL im Ejakulat finden, können möglicherweise durch das Testprinzip der ELISA Tests erklärt werden. Bei Vorliegen von niedrigen Elastasewerten und erhöhten PPL besteht die Möglichkeit, dass die vorhandene Elastase keine Bindung mit ihrem natürlichen Inhibitor (α_1 -Antitrypsin) eingeht und sich somit dem Nachweis durch Antikörper entzieht (115). Finden sich erhöhte Elastasewerte bei niedrigen PPL, ist dies dadurch zu erklären, dass der ELISA die Elastaseaktivität extrazellulär erfasst, während der Peroxidasetest intrazelluläre Aktivitäten der Enzyme nachweist (117).

Weiterhin belegten wir für alle drei durchgeführten Vergleiche der entzündlichen vs. nichtentzündlichen Patientengruppe einen statistisch hochsignifikanten Unterschied für die Elastase ($p < 0,0001$). In der jeweils entzündlichen Gruppe lagen die gemessenen Elastasewerte um den Faktor 10 höher als in der Gruppe ohne Entzündungszeichen (vgl. Tabelle 37). Zur Grenzwertbestimmung nutzten wir den statistischen Ansatz der ROC-Kurven und schlugen einen Grenzwert von 280 ng/ml für die PMN-Elastase vor, um eine entzündliche Erkrankung der Prostata zu diagnostizieren. Der AUC-Wert von 0,823 belegt dabei eine hohe

Zuverlässigkeit des Parameters. Die Ähnlichkeit der ermittelten AUC-Werte für die Elastase (0,823) und für die peroxidasepositiven Leukozyten (0,807) zeigt an, dass die beiden Parameter eine vergleichbare Wertigkeit als Unterscheidungskriterium aufweisen. Ludwig et al. (63) untersuchten bei Patienten mit chronischer Prostatitis die Elastase im Seminalplasma. Bei einem Vergleich der Gruppen „chronische Prostatitis“ vs. asymptomatisches Kontrollkollektiv fand sich die Elastase signifikant erhöht. Unsere Ergebnisse stimmen mit diesen Untersuchungsergebnissen überein, wobei die geringeren Patientenzahlen (13 Patienten mit chronischer Prostatitis; 58 asymptotische Patienten) der Untersuchung von Ludwig et al. berücksichtigt werden sollten (63). Diese Arbeit ergab – ebenfalls mittels des statistischen Ansatzes der ROC-Kurven – einen Grenzwert von 582 ng/ml zur Abgrenzung von entzündlichen Erkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe. Der Unterschied zu dem von uns ermittelten Grenzwert lässt sich durch die Tatsache erklären, dass in unserer Studie ausschließlich symptomatische Patienten rekrutiert wurden und nicht ein Vergleich mit asymptomatischen Kontrollen vorgenommen wurde. Der Ansatz der vorliegenden Studie repräsentiert im Wesentlichen auch die klinische Situation, die erfordert, bei symptomatischen Patienten einen Indikator zur Abgrenzung eines entzündlichen gegenüber einem nichtentzündlichen Geschehen zu bemühen.

Wolff und Anderson (115) beschrieben erstmals eine Korrelation der Elastase im Seminalplasma mit den PPL. Normale Elastasewerte bis 250 ng/ml entsprachen dabei weniger als 10^5 PPL im Ejakulat, bei leicht erhöhten Elastasewerte – zwischen 250 und 1000 ng/ml – fanden sich zwischen 10^5 und 10^6 PPL im Ejakulat wohingegen eine Elastasekonzentration von > 1000 ng/ml mit Werten $\geq 10^6$ PPL im Ejakulat korrelierte. Der als Normwert ermittelte Grenzwert von 250 ng/ml stimmt mit unserem Grenzwertvorschlag überein.

Zorn et al. (122) ermittelten, ebenfalls mittels des statistischen Ansatzes der ROC-Kurven, einen Grenzwert für die Elastase von 290 ng/ml zur Abgrenzung einer Entzündung des männlichen Genitaltraktes, definiert durch das Vorliegen von $> 10^6$ PPL/ml Ejakulat. Auch diese Ergebnisse sind nahezu identisch mit dem von uns ermittelten Grenzwert. Übereinstimmende Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass die Elastase neben den peroxidasepositiven Leukozyten ein weiterer aussagekräftiger Entzündungsparameter zu sein scheint. Dies wird auch durch die mehrfach belegte und von uns aufgezeigte positive Korrelation mit den peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat bekräftigt. Ebenso liegt der von uns vorgeschlagene Grenzwert von 280 ng/ml im Rahmen der von den anderen Arbeitsgruppen (63; 115; 122) vorgeschlagenen Werte zur Abgrenzung einer entzündlichen gegenüber einer nichtentzündlichen Erkrankung der männlichen Adnexe.

4.2.4 Sekretorische Parameter: α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT im Seminalplasma

α -Glucosidase, Fruktose und γ -GT sind typische Sekretionsparameter von Nebenhoden, Bläschendrüsen und Prostata (18; 101; 112). Da es möglich erscheint, dass eine Entzündung der akzessorischen Drüsen des Mannes eine sekretorische Dysfunktion bedingt, könnte eine quantitative Veränderung des Gehaltes dieser Marker eine Entzündung signalisieren und somit als „indirekter Entzündungsmarker“ dienen. In unserer Studie untersuchten wir als Marker für die Nebenhodenfunktion die α -Glucosidase. Die Bedeutung des α -Glucosidasegehaltes bei den verschiedenen urogenitalen Infektionen wird kontrovers diskutiert. Lediglich bei der akuten Nebenhodenentzündung konnte eine Reduktion im Seminalplasma belegt werden (18; 95). Während verschiedene Autoren eine negative Korrelation der α -Glucosidase mit den peroxidasepositiven Leukozyten (20), ROS (68) und der Diagnose „Prostatourethritis“ (18) belegten, schlossen andere Autoren eine Assoziation aus (53; 63; 95). Auch wir konnten keinen statistisch signifikanten Unterschied für die α -Glucosidase beim Vergleich der nach Entzündungszeichen im Prostatasekret und/oder Ejakulat stratifizierten Gruppen nachweisen. Die sekretorische Funktion des Nebenhodens, gemessen an der α -Glucosidase, erscheint damit durch eine Entzündung der Prostata nicht beeinträchtigt.

Die Fruktose gilt als der einzige von der WHO akzeptierte Marker für die sekretorische Funktion der Bläschendrüsen (112). Während einige Autoren über eine Reduktion des Fruktosegehaltes im Seminalplasma bei Männern mit einer MAGI (16) und bei asymptomatischen Patienten mit einer Leukozytospermie (63) berichten, wird dieser Einfluss von anderen Autoren widerlegt (95; 121). Speziell bei der chronischen Prostatitis konnte bisher keine Verminderung der Fruktose belegt werden (18; 95), außer bei schweren Fällen einer „Prostato-Vesiculitis“ (98). Diese Ergebnisse stimmen mit unseren Resultaten überein, da auch für die Fruktose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen belegt werden konnte, was bedeutet, dass die sekretorische Kapazität der Bläschendrüsen außer in diesen Einzelfällen nicht von einem entzündlichen Prozess der Prostata beeinträchtigt wird.

Bereits in den 70er Jahren wurde die γ -GT als exkretorischer Parameter der Prostata beschrieben (6; 38) und eine Reduktion bei der MAGI nachgewiesen (16). Das Verhalten der γ -GT speziell beim Prostatitissyndrom wurde bisher noch nicht untersucht, allerdings zeigte

sich sowohl eine negative Korrelation der γ -GT mit den peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat (20), als auch eine negative Korrelation mit ROS als Hinweis für eine MAGI (119). Die vorliegende Studie bestätigt die Annahme, dass die Verminderung der γ -GT-Konzentration und des γ -GT-Gesamtgehaltes als Hinweis auf ein entzündliches Prostatitisyndrom bzw. entzündliches chronisches Beckenschmerzsyndrom (NIH III A) zu werten sind. Der γ -GT-Gesamtgehalt ist, bedingt durch die Unabhängigkeit vom Probenvolumen, der γ -GT-Konzentration überlegen. Da die neue Prostatitisklassifikation die Leukozyten im Prostatasekret und im Ejakulat bei der Diagnosestellung entzündliches Beckenschmerzsyndrom (NIH III A) berücksichtigt, scheint es sinnvoll die sekretorische Kapazität der Prostata in Abhängigkeit von der prädominanten Lokalisation der Entzündung zu untersuchen. Für den γ -GT-Gesamtgehalt belegten wir die stärkste Reduktion beim Vergleich der Gruppen, die anhand der Leukozyten im Prostatasekret stratifiziert wurden ($p = 0,023$). Diese war geringer ($p = 0,033$), wenn man zusätzlich zum Prostatasekret die Leukozyten im Ejakulat als Unterscheidungskriterium heranzieht. Für das alleinige Vorliegen einer signifikanten Leukozytospermie fand sich kein Unterschied ($p > 0,05$). Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass bei Patienten, die Symptome im Sinne eines chronischen Beckenschmerzsyndroms aufweisen, ein Teil der im Ejakulat nachgewiesenen Leukozyten aus den Nebenhoden – dem Hauptursprungsort der Leukozyten im Ejakulat bei einer MAGI (118) – stammt. Bedenkt man, dass bei Patienten mit chronischem Beckenschmerzsyndrom eine subklinische Epididymitis vorhanden sein kann (54), spricht ein alleiniges Leukozytenaufkommen im Ejakulat für eine prädominante Lokalisation der Entzündung im Nebenhoden mit der Folge, dass die sekretorische Funktion der Prostata gemessen am γ -GT-Gehalt im wesentlichen unbeeinträchtigt bleibt. Für die Tendenz einer Mitbeteiligung am inflammatorischen Prozess in diesen Fällen in Form einer Einschränkung der sekretorischen Funktion der Prostata spricht andererseits die negative Korrelation ($r = -0,229$, $p = 0,02$) zwischen peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat und der γ -GT-Konzentration. Bei einem Anstieg der PPL fällt die γ -GT-Konzentration im Seminalplasma ab.

Die Bestimmung eines sinnvollen Grenzwertes für die γ -GT-Konzentration erwies sich als schwierig, da sich der Grenzwert von 7,8 U/ml bei einer Spezifität von 89,20 % und einer Sensitivität von nur 44,64 % fand. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Konzentration der γ -GT abhängig vom Volumen und damit von einer Dilution des Markers ist. Deshalb ermittelten wir den Grenzwert für den γ -GT-Gehalt, der unabhängig von einer Dilution ist. Dieser lag bei 9,85 U pro Ejakulat. Aufgrund der schlechten statistischen Parameter (Spezifität, Sensitivität, AUC) sind sowohl die γ -GT-Konzentration, als auch der γ -

GT-Gesamtgehalt zur diagnostischen Unterscheidung eines entzündlichen gegenüber einem nichtentzündlichen Prozesses nicht geeignet.

Zusammenfassend sprechen unsere Untersuchungsergebnisse dafür, dass die Beeinträchtigung der sekretorischen Funktion der Prostata – gemessen an der γ -GT-Konzentration und des γ -GT-Gesamtgehaltes – eine Entzündung der Prostata anzeigt, da bei einer Entzündung im Prostatakompartment eine signifikante Reduktion des Enzyms zu finden ist, während bei Patienten mit signifikanter Leukozytospemie kein Unterschied vorliegt. Der γ -GT-Gehalt ist unseres Erachtens aufgrund der fehlenden Abhängigkeit von der Dilution ein besser vergleichbarer Parameter als die γ -GT-Konzentration und dieser somit vorzuziehen. Als Diagnosekriterium zur Unterscheidung eines entzündlichen gegenüber einem nichtentzündlichen Geschehen ist jedoch auch der γ -GT-Gehalt aufgrund der genannten statistischen Kriterien nicht geeignet.

5 Zusammenfassung

Unter dem chronischen Beckenschmerzsyndrom subsumiert man eine Vielzahl ätiopathogenetisch unterschiedlicher, entzündlicher und nichtentzündlicher Krankheitsbilder, die die Prostata betreffen. Die bisher allgemein akzeptierte Klassifikation der Prostatitis von Drach et al. (27) berücksichtigte als Unterscheidungskriterium zur Differenzierung eines entzündlichen gegenüber einem nichtentzündlichen Prozess nur die Leukozyten im Prostatasekret. Die neue Klassifikation der Prostatitis (82) mit erweiterten Klassifikationskriterien berücksichtigt neben den Leukozyten im Prostatasekret auch die Leukozyten im Ejakulat. Seit längerer Zeit werden Einflüsse von urogenitalen Infektionen/Entzündungen, insbesondere der Prostatitis, im Zusammenhang mit Veränderungen der Ejakulatqualität kontrovers diskutiert (50; 87; 108). Auch der eventuelle Einfluss der Entzündung auf verschiedene Seminalplasma- und Sekretionsparameter der akzessorischen Geschlechtsdrüsen wird diskrepant beurteilt (6; 15; 18; 20; 21; 63; 98; 115; 122).

Ziel der vorgelegten Studie war:

1. den Einfluss der definierten Entzündung (entzündliches vs. nichtentzündliches Prostatitisyndrom) auf die Ejakulatqualität – gemessen an den nach WHO standardisierten Parametern (112) – unter besonderer Berücksichtigung der neuen Klassifikation zu untersuchen. Die Stratifizierung der Gruppen erfolgte nach der Lokalisation der Entzündung, wobei als Unterscheidungskriterien die Leukozyten im Prostatasekret und/oder Ejakulat herangezogen wurden.
2. zu analysieren, wie sich speziell beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (NIH III) die Entzündungsreaktionen im Ejakulat und im Seminalplasma verhalten. Untersucht wurden zu diesem Zweck die peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat und die Elastase als Entzündungsparameter im Seminalplasma.
3. eine mögliche Beeinträchtigung der sekretorischen Funktion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes in Abhängigkeit von der prädominanten Lokalisation der Entzündung zu evaluieren. Hierbei analysierten wir die α -Glucosidase als Marker für die sekretorische Funktion des Nebenhodens, die Fruktose als Sekretionsparameter für die Bläschendrüsen sowie die γ -Glutamyltransferase als Parameter, der die sekretorische Funktion der Prostata beschreibt.

4. einen Grenzwert zur Abgrenzung einer entzündlichen von einer nichtentzündlichen Genese des chronischen Beckenschmerzsyndroms für die signifikant unterschiedlichen Entzündungs- und Sekretionsparameter vorzuschlagen.

Zur Klärung der Fragestellung wurden 112 Patienten mit einem chronischen Beckenschmerzsyndrom, die sich in der Prostatitisprechstunde der Urologischen Universitätsklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen vorstellten, rekrutiert und im weiteren stratifiziert. Als Zuteilungskriterium wurden die Leukozyten im Prostatasekret und die peroxidasepositiven Leukozyten im Ejakulat gewählt. Bei der Gruppenstratifizierung ergaben sich so jeweils drei Gruppen, bei denen entweder ein Entzündungshinweis nachgewiesen werden konnte oder aber fehlte.

Bis auf eine überraschende signifikante Verminderung der Spermischwanzdefekte in der Patientengruppe mit einer signifikanten Leukozytospemie ($p= 0,04$) und einer signifikanten Reduktion des Ejakulatvolumens bei der Patientengruppe mit normalen Leukozytenzahlen im Prostatasekret ($p= 0,025$), konnten wir keinen statistisch signifikanten Einfluss der Entzündung auf die Ejakulatqualität nachweisen ($p > 0,05$). Insbesondere fanden wir – übereinstimmend mit der allgemeinen Literatur (101) - keine signifikante Auswirkung auf die Spermienzahl, –dichte, –motilität sowie die Gesamtmorphologie und Vitalität. Andere Studien untersuchten bei Prostatitispatienten Sub-Parameter der Motilität, die von der WHO nicht akzeptiert sind (55) oder legten der Gruppenzuteilung die Kriterien einer MAGI (21; 76; 116) zugrunde. Somit sind diese Resultate mit unseren Ergebnissen nur eingeschränkt vergleichbar.

Die Erhöhung der peroxidasepositiven Leukozyten – Ausdruck der Entzündungsreaktion im Ejakulat – und der Nachweis der höheren Elastasewerte im Seminalplasma der Patienten mit einem Entzündungshinweis waren für beide Parameter hochsignifikant ($p < 0,0001$). Der von uns vorgeschlagene Grenzwert liegt für die peroxidasepositiven Leukozyten bei 0,113 Mio. PPL/ML, der Grenzwertvorschlag für die Elastase bei 280 ng/ml. Unterstützt wird die Bedeutung der Elastase als Indikator für eine Entzündung durch die hochsignifikante Korrelation mit den PPL ($p < 0,0001$).

Eine sekretorische Dysfunktion im Rahmen eines entzündlichen Geschehens konnten wir für den Nebenhoden durch die Bestimmung der α -Glucosidase ($p > 0,05$) und für die Bläschendrüsen durch die Untersuchung der Fruktose ($p > 0,05$) nicht nachweisen. Die

hochsignifikante Verminderung der γ -GT-Konzentration ($p = 0,002$) und des γ -GT-Gehaltes ($p = 0,023$ bzw. $p = 0,033$) sprechen – auch unter Berücksichtigung der neuen Prostatitisklassifikation (82) – für eine sekretorische Dysfunktion der Prostata im Rahmen der Entzündung. Als Grenzwert schlagen wir für den γ -GT-Gehalt, der von einer Dilution unabhängig ist, (Sensitivität 61,00 %, Spezifität 59,00 %) 9,85 U pro Ejakulat vor. Wegen der schlechten statistischen Parameter ist der γ -GT-Gehalt als Unterscheidungskriterium jedoch nicht akzeptabel.

Schlussfolgerung

Die vorgelegte Studie konnte keine signifikanten Auswirkungen einer Prostatitis auf die Ejakulatqualität nachweisen. Es ist jedoch denkbar, dass sich Auswirkungen durch die Beeinträchtigung von Spermatozoenfunktionsparametern ergeben können, die der standardisierten „Basisejakulatanalyse“ entgehen (vgl. Kapitel 4.2.2.3). Diesbezüglich sind weiterführende Studien mit der Zielsetzung einer genaueren Analyse dieser Parameter erforderlich, um die Fragestellung vertiefend zu bearbeiten. Auch eine Beeinträchtigung von Standardejakulatparameter durch eine unterschiedliche Entzündungslokalisation konnten wir nicht belegen. Bei der Untersuchung der Entzündungs- und Sekretionsparameter konnten wir jedoch neben teils hochsignifikanten Unterschieden auch realistische Grenzwertvorschläge ermitteln.

6 Literaturverzeichnis

1. AITKEN RJ, BAKER HW; Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod* 1995; 10: 1736-1739
2. AITKEN RJ, BUCKINGHAM DW, BRINDLE J, GOMEZ E, BAKER HW, IRVINE DS; Analysis of sperm movement in relation to the oxidative stress created by leukocytes in washed sperm preparations and seminal plasma. *Hum Reprod* 1995; 10: 2061-2071
3. ALEXANDER RB, BRADY F, PONNIAH S; Autoimmune prostatitis: evidence of t-cell reactivity with normal prostatic proteins. *Urology* 1997; 50: 893-899
4. ALEXANDER RB, PONNIAH S, HASDAY J, HEBEL JR; Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998; 52: 744-749
5. BARBALIAS GA, NIKIFORIDIS G, LIATSIKOS EN; α -blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998; 159: 883-887
6. BEER R, WEISSELBERG M, SOFFER Y, LEWIN LM; Human seminal plasma fluid γ -Glutamyltransferase: a prostatic marker enzyme. *Int J Androl* 1978; 1: 405-410
7. BERGER RE, KRIEGER JN, ROTHMANN I, MULLER CH, HILLIER SL; Bacteria in the prostate tissue of men with idiopathic prostatic inflammation. *J Urol* 1997; 157: 863-865
8. BISSON JP, CZYGLIK F; Effect of genito-urinary infection on the spermatozoa. *J Urol Nephrol* 1974; 80: 631-635
9. BRÄHLER E; Complaint complexes and psychosomatic aspects. In: Weidner W, Madsen PO, Schiefer HG (Hrsg.). *Prostatitis, Etiopathology, Diagnosis and Therapy*. Springer Berlin 1994; 40-48
10. BRÄHLER E, KUPFER J, LUDWIG M, WEIDNER W; Untersuchungen zur Symptomatik der Prostatitis in Deutschland. *Der Giessener Prostatissymptomscore*. *Urologe A* 2001; 40: 12-15
11. CALDAMONE AA, COCKETT ATK; Infertility and genitourinary infection. *Urology* 1978; 12: 304-312
12. CALDAMONE AA, EMILSON LBV, AL-JUBURI A, COCKETT ATK; Prostatitis: Prostatic secretory dysfunction affecting fertility. *Fertil Steril* 1980; 34: 602-603

13. CHANG MW, CHOI TK, MATSUO Y, YOSHII Z; Influence of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis on the human spermatozoal motility. Hiroshima J Med Sci 1984; 33: 23-26
14. CHRISTIANSEN E, TOLLESFRUD A, PURVIS K; Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. Urology 1991; 38: 545-549
15. COMHAIRE FH, VERSCHRAEGEN G, VERMEULEN L; Diagnosis of male accessory gland infection and its possible role in male infertility. Int J Androl 1980; 3: 32-45
16. COMHAIRE FH, VERMEULEN L, PIETERS O; Study of the accuracy of physical and biochemical markers in semen to detect infectious dysfunction of the accessory sex glands. J Androl 1989; 10: 50-53
17. COMHAIRE FH, MAHMOUD AM, DEPUYDT CE, ZALATA AA, CHRISTOPHE AB; Mechanisms and effects of male genital tract infection on sperm quality and fertilizing potential: the andrologist's viewpoint. Hum Reprod Update; 1999; 5: 393-398
18. COOPER TG, WEIDNER W, NIESCHLAG E; The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers α -Glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int J Androl 1990; 13: 329-336
19. DE LA ROSETTE JJ, KARTHAUS HF, VAN KERREBROECK PE, DE BOO T, DEBRUYNE FM; Research in „prostatitis syndroms“. The use of alfuzosin (a new α_1 -receptor-blocking agent) in patients mainly presenting with micturition complaints of an irritative nature and confirmed urodynamic abnormalities. Eur Urol 1992; 22: 222-227
20. DEPUYDT C, BOSMANS E, ZALATA A, SCHOONJANS F, COMHAIRE FH; The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. J Androl 1996; 17: 699-707
21. DEPUYDT CE, ZALATA AA, CHRISTOPHE A, MAHMOUD A, COMHAIRE FH; Mechanisms of sperm deficiency in male accessory gland infection. Androl 1998a; 30(Suppl 1): 29-33
22. DEPUYDT CE, COMHAIRE FH; Role of cytokines and other growth factors in sperm function. In: Ombelet W, Bosmans E, Vandepuut H, Vereecken A, Renier M, Hoomans E (eds.). Studies in profertility series: Modern art in the 2000s. The Parthenon Publishing Group, London 1998b; 165-175

23. DESAI S, COHEN S, KHATAMEE M, LEITER E; Ureaplasma urealyticum (T-mycoplasma) infection: does it have a role in male fertility? J Urol 1980; 124: 469-471
24. DIEMER T, WEIDNER W, MICHELMANN HW, SCHIEFER HG, ROVAN E, MAYER F; Influence of Escherichia coli on motility parameters of human spermatozoa in vitro. Int J Androl 1996; 19: 271-277
25. DIEMER T, DESJARDINS C; Disorders of spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (Hrsg.). Encyclopedia of reproduction 4. Academic press, San Diego, New York, London. 1999; 546-555
26. DIEMER T, LUDWIG M, HUWE P, HALES DB, WEIDNER W; Influence of urogenital infection on sperm function. Curr Opin Urol 2000; 10: 39-44
27. DRACH GW, MEARES EM, FAIR WR, STAMEY TA; Classification of benign disease associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? J Urol 1978; 120: 266
28. EGAN KJ, KRIEGER JN; Chronic abacterial prostatitis - a urological pain syndrome? Pain 1997; 69: 213-218
29. EGGERT-KRUSE W, GERHARD I, NÄHER H, TILGEN W, RUNNENBAUM B; Chlamydial infection: a female and/or male infertility factor? Fertil Steril 1990; 53: 1037-1043
30. 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 1998; 30(Suppl 1): 61-71
31. ELIASSON R, JOHANNISON E; Cytological studies of prostatic fluids from men with and without abnormal palpatory findings of the prostate. Int J Androl 1978; 1: 582-588
32. ESHRE ANDROLOGY SPECIAL INTEREST GROUP; Consensus Workshop on advanced Diagnostic andrology techniques. Hum Reprod 1996; 11: 1463-1479
33. GIAMARELLOU H, TYMPANIDIS K, BITOS NA, LEONIDAS E, DAIKOS GK; Infertility and chronic prostatitis. Andrologia 1984; 16: 417-422
34. GNARPE H, FRIBERG J; Mycoplasma and human reproductive failure. The occurrence of different mycoplasmas in couples with reproductive failure. Am J Obstet Gynecol 1972; 114: 727-731
35. HABERMANN B, KRAUSE W; Altered sperm function or sperm antibodies are not associated with chlamydial antibodies in infertile men with leukocytospermia. J Eur Acad Dermatol Venerol 1999; 12: 25-29

-
36. HALES DB, DIEMER T, HALES KH; Role of cytokines in testicular function. *Endocrine* 1999; 10: 201-217
 37. HARGREAVE TB, TORRANCEM, YOUNG H, HARRIS AB; Isolation of ureaplasma urealyticum from seminal plasma in relation to sperm antibody levels and sperm motility. *Andrologia* 1982; 14: 223-227
 38. HEITE HJ, WETTERAUER U; Unusually high gamma-glutamyltransferase level in the semen and its diagnostic significance. *Hautarzt* 1977; 28: 364-365
 39. HENKEL R; Ejakulat. In: Weidner W, Krause W (Hrsg.), *Andrologie, Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*, Enke Verlag Stuttgart, 3. Auflage 1998 S.26-34
 40. HIBI H, YOKOI K, YAMAMOTO M; Effects of alpha-interferone on sperm production, concentration and motility in the rat. *Int J Urol* 1997; 4: 603-607
 41. HILL JA, ANDERSON DJ; Tumor necrosis factor-alpha and sperm function? *Fertil Steril* 1992; 57: 705-707
 42. HOCHREITER WW, NADLER RB, KOCH AE, CAMPELL PL, LUDWIG M, WEIDNER W, SCHAEFFER AJ; Evaluation of the cytokines IL-8 and epithelial neutrophil activating peptide-78 as indicators of inflammation in prostatic secretions. *Urology* 2000; 56 1025-1029
 43. HOFSTETTER A, SCHMIEDT E, SCHILL WB, WOLFF HH; Genital mycoplasma strains as a cause of male infertility. *Helv Chir Acta* 1978; 45: 329-333
 44. HUAIJIN C, JUNYAN Z, NAIGUN C; Prostatic fluid and sperm examination: 106 cases. Preliminary studie on infertility. *Act Urol Belg* 1998; 66: 19-21
 45. HUWE P, DIEMER T, LUDWIG M, LIU J, SCHIEFER HG, WEIDNER W; Influence of different uropathogenic microorganisms on human sperm motility parameters in an in-vitro experiment. *Andrologia* 1998; 30(Suppl.1): 55-59
 46. HUWE P, MENKVELD R, LUDWIG M, HOCHREITER W, SCHAEFFER AJ, WEIDNER W; Der Einfluß des chronischen Beckenschmerzsyndroms auf die spezielle Spermatozoenmorphologie, unter Einschluß der Tyberg-Klassifikation. *Urologe* 2000; 39(Suppl. 1): 61
 47. JAROW JP, KIRKLAND JA, ASSIMOS DG; Association of antisperm antibodies with chronic nonbacterial prostatitis. *Urology* 1990; 36: 154-156
 48. JAROW JP, SANZONE JJ; Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992; 148: 1805-1807

-
49. JOHN H, BARGHORN A, FUNKE G, SULSER T, HAILEMARIAM S, HAURI D, JOLLER-JEMELKA HI; Noninflammatory chronic pelvic pain syndrome: immunological study in blood, ejaculate and prostate tissue. *Euro Urol* 2001; 39: 72-78
 50. KECK C, GERBER-SCHÄFER C, CLAD A, WILHELM C, BRECKWOLDT M; Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 891-903
 51. KÖHN FM, ERDMANN I, OEDA T, EL MULLA KF, SCHIEFER HG, SCHILL WB; Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia* 1998; 30(Suppl 1): 73-80
 52. 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* 1992; 24: 197-204
 53. KRAUSE W, BOHRING C; Why do we determine α -Glucosidase activity in human semen during infertility work-up. *Andrologia* 1999; 31: 289-294
 54. KRIEGER JN; Chronic urogenital infections in the man. *Urologe* 1994; 33: 196-202
 55. KRIEGER JN, BERGER RE, ROSS SO, ROTHMANN I, MULLER CH; Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996a; 17: 310-318
 56. KRIEGER JN, RILEY DE, ROBERTS MC, BERGER RE; Procaryotic DANN sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996b; 34: 3120-3128
 57. KRIEGER JN, JACOBS RR, ROSS SO; Does the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome differ from nonbacterial prostatitis and prostatodynia? *J Urol* 2000; 164: 1554-1558
 58. LEIB Z, BARTOOV B, ELTES F, SERVADIO C; Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril* 1994; 61: 1109-1116
 59. LEVY R, LAYANI-MILON MP, GISCARD D`ESTAING, NAJIOULLAH F, LORNAGE J, AYMARD M, LINA B; Screening for Chlamydia trachomatis and Ureaplasma urealyticum infection in semen from asymptomatic male partners of infertile couples prior to in vitro fertilization. *Int J Androl* 1999; 22: 113-118

-
60. LITWIN MS, MCNAUGHTON-COLLINS M, FOWLER FJ, NICKEL JC, CALHOUN EA, PONTARI MA, ALEXANDER RB, FARRAR JT, O'LEARY MP; The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis collaborative research network. *J Urol* 1999; 162: 369-375
 61. LOWENTRITT JE, KAWAHARA K, HUMAN JW, HELLSTROM WJ, DOMINGUE GJ; Bacterial infection in prostatodynia. *J Urol* 1995; 154: 1378-1381
 62. LUDWIG M, WEIDNER W, SCHROEDER-PRINZEN I, ZIMMERMANN O, RINGERT RH; Transrectal prostatic ultrasonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia. *Br J Urol* 1994; 73: 664-668
 63. LUDWIG M, KÜMMEL C, SCHROEDER-PRINZEN I, RINGERT RH, WEIDNER W; Evaluation of seminal plasma parameters in patients with chronic prostatitis or leukozytospemia. *Andrologia* 1998; 30(Suppl 1): 41-47
 64. LUDWIG M, SCHROEDER-PRINZEN I, SCHIEFER HG, WEIDNER W; Diagnosis and therapeutic management of 18 Patients with prostatic abscess. *Urology* 1999; 53: 340-345
 65. LUDWIG M, SCHROEDER-PRINZEN I, LÜDECKE G, WEIDNER W; Comparison of expressed prostatic secretions with urine after prostatic massage - a means to diagnose chronic prostatitis/inflammatory chronic pelvic pain syndrom. *Urology* 2000; 55: 175-177
 66. LUDWIG M, DIMITRAKOV J, DIEMER T, HUWE P, WEIDNER W; Das Prostatitissyndrom, Ejakulatveränderungen und Auswirkungen auf die Fertilität. *Urologe A* 2001a; 40: 18-23
 67. LUDWIG M, STELTZ C, HUWE P, SCHÄFFER R, ALTMANNBERGER M, WEIDNER W; Immunological Analysis of Leukocyte Subpopulations in Urine Specimens before and after Prostatic Massage. *Euro Urol* 2001b; 39: 277-282
 68. MAHMOUD AM, GESLEVICH J, KINT J, DEPUYDT C, HUYSSE L, ZALATA A, COMHAIRE FH; Seminal plasma alpha-glucosidase activity and male infertility. *Hum Reprod* 1998; 13: 591-595
 69. MAKLER A, URBACH Y, LEFLER E, MERZBACH D; Factors affecting sperm motility. VI. Sperm viability under the influence of bacterial growth in human ejaculates. *Fertil Steril* 1981; 35: 666-670
 70. MARDH PA, RIPA KT, COLLEEN S, TREHARNE JD, DAROUGAR S; Role of chlamydia trachomatis in non-acute prostatitis. *Br J Vener Dis* 1978; 54: 330-334

-
71. MC NAUGHTON-COLLINS M, STAFFORD RS, O'LEARY M, BARRY MJ; How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159: 1224-1228
 72. MC NEIL BJ, KEELER E, ADELSTEIN SJ; Primer on certain elements on medical decision making. *N engl. J Med* 1975; 292: 211-215
 73. MEARES EM; Acute and chronic prostatitis and prostatodynia. In: *The prostate*, Fitzpatrick JM, Krane RJ (eds.). Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Melbourne. 1989; 62-75
 74. MEARES EM, STAMEY TA; Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968; 5: 492-518
 75. MENKVELD R, STANDER FSH, KOTZE TJvW, KRUGER TF, VAN ZYL JA; The evaluation of morphological characteristics of human spermatozoa according to stricter criteria. *Hum Reprod* 1990; 5: 586-592
 76. MENKVELD R, KRUGER TF; Sperm morphology and male urogenital infections. *Andrologia* 1998; 30(Suppl. 1): 49-53
 77. MICIC S, MACURA M, LALIC N, DOTLIC R; Elastase as an indicator of silent genital tract infection in infertile men. *Int J Androl* 1989; 12: 423-429
 78. MILLER HC; Stress prostatitis. *Urology* 1988; 32: 507-510
 79. MOON TD; Immunology of chronic prostatitis: etiological and therapeutic considerations. *Curr Opinion Urol* 1998; 8: 39-43
 80. NADLER RB, KOCH AE, CALHOUN EA, CAMPBELL PL, PRUDEN DL, BENNETT CI, YARNOLD PR, SCHAEFFER AJ; IL-1 β and TNF- α in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000; 164: 214-218
 81. NICKEL JC; Prostatitis: Mythes and realities. *Urology* 1998a; 51: 362-366
 82. NICKEL JC; Prostatitis: consideration for the next millenium. *Curr Opinion Urol* 1998b; 8: 31-32
 83. OCHSENDORF FR; Infection and reactive oxygen species. *Andrologia* 1998; 30(Suppl.1): 81-86
 84. PASQUALOTTO FF, SHARMA RK, POTTS JM, NELSON DR, THOMAS AJ, AGARWAL A; Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2000; 55: 881-885

-
85. PERRSON BE, RONQUIST G; Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion. *J Urol* 1996; 155: 958-960
 86. PONNIAH S, ARAH I, ALEXANDER RB; PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000; 44: 49-54
 87. PURVIS K, CHRISTIANSEN E; The impact of infection on sperm quality. *J Br Fertil Soc* 1995; 1: 31-41
 88. REINHARDT A, HAIDL G, SCHILL WB; Granulozytenelastase - Bedeutung für die andrologische Diagnostik. *Fertilität* 1995; 11: 153-157
 89. ROSALKI SB, ROWE JA; γ -GT activity of human seminal fluid. *Lancet* 1978; 1: 323-324
 90. SCHIEFER, HG; Microbiology of male urethroadnexitis: Diagnostic procedures and criteria for aetiologic classification. *Andrologia* 1998; 30(Suppl 1): 7-13
 91. SCHIRREN C, ZANDER HA; Genital infections in men and their effects on spermatozoa motility. *Med Welt* 1966; 1: 45-47
 92. SCHROEDER-PRINTZEN I, LUDWIG M, KOHN F, WEIDNER W; Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000; 15: 1364-1368
 93. SHARMA RK, PASQUALOTTO FF, NELSON DR, THOMAS AJ, AGARWAL A; The reactive oxygen species - total antioxidant capacity score is a new measure of oxidative stress to predict male infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2801-2807
 94. TEAGUE NS, BOYARSKY S, GLENN JF; Interference of human spermatozoa motility by *Escherichia coli*. *Fertil Steril* 1971; 22: 281-285
 95. VON DER KAMMER H, SCHEIT KH, WEIDNER W, COOPER TG; The evaluation of markers of prostatic function. *Urol Res* 1991; 19: 343-347
 96. WEIDNER W, BRUNNER H, KRAUSE W; Quantitative culture of ureaplasma urealyticum in patients with chronic prostatitis or prostatodynia. *J Urol* 1980; 124: 622-625
 97. WEIDNER W, EBNER H; Cytological analysis of urine after prostatic massage (VB 3)- a new technique for a discriminating diagnosis of prostatitis. In: Brunner, Krause, Rothauge, Weidner (eds.), *Chronic prostatitis-clinical, microbiological, cytological and immunological aspects of inflammation*. Schattauer, Stuttgart-New York 1985; 141-151

-
98. WEIDNER W, KRAUSE W, SCHIEFER HG, BRUNNER H, FRIEDRICH HJ; Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Med Welt* 1985; 40: 5-9
 99. WEIDNER W, SCHIEFER HG, KRAUSS H; Role of chlamydia trachomatis and mycoplasmas in chronic prostatitis. A review. *Urol int* 1988; 43: 167-173
 100. WEIDNER W, GARBE C, WEISSBACH L, HARBRECHT J, KLEINSCHMIDT K, SCHIEFER HG, FRIEDRICH HJ; Initiale Therapie der akuten einseitigen Epididymitis mit Ofloxacin. *Urologe A* 1990; 29: 277-280
 101. WEIDNER W, JANTOS C, SCHIEFER HG, HAIDL G, FRIEDRICH HJ; Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991a; 26: 173-183
 102. WEIDNER W, SCHIEFER HG, KRAUSS H, JANTOS C, FRIEDRICH HJ, ALTMANNBERGER M; Chronic prostatitis: A thorough search for etiologically involved microorganisms in 1461 patients. *Infection* 1991b; 19(Suppl. 3): 119-125
 103. WEIDNER W, KRAUSE W, DIEMER TH; Computergestützte Spermaanlyse. *Urologe B* 1995; 35: 228-230
 104. WEIDNER W, SCHIEFER HG; Inflammatory diseases of the prostate: Frequency and pathogenesis. In: Garraway M (ed). *Epidemiology of prostate disease*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1995; pp. 85-93
 105. WEIDNER W, FLOREN E, ZIMMERMANN O, THIELE D, LUDWIG M; Chlamydial antibodies in Semen: search for „silent“ Chlamydial Infections in asymptomatic andrological Patients. *Infection* 1996; 24: 309-313
 106. WEIDNER W, KRAUSE W (HRSg.); *Andrologie, Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane*. 3. Auflage, Enke Verlag Stuttgart 1998;
 107. WEIDNER W; A new prostatitis classification. *Urologe A* 1999a; 38: 185
 108. WEIDNER W, KRAUSE W, LUDWIG M; Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999b; 5: 421-432
 109. WEIDNER W, LUDWIG M, BRÄHLER E, SCHIEFER HG; Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis. *Drugs* 1999c; 58(Suppl 2): 103-106
 110. WENNINGER K, HEIMAN JR, ROTHMAN I, BERGHUIS JP, BERGER RE; Sickness impact of chronic nonbacterial prostatitis and its correlates. *J Urol* 1996; 155: 965-968

-
111. WETTERAUER U; Recommended biochemical parameters for routine semen analysis. *Urol Res* 1986; 14: 241-246
 112. WHO; Laborbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. 3. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1992;
 113. WHO; Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulates und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion. 4. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1999;
 114. WITKIN SS, ZELIKOWSKY G; Immunosuppression and sperm antibody formation in men with prostatitis. *J Clin Lab Immunol* 1986; 21: 7-10
 115. WOLFF H, ANDERSON DJ; Evaluation of granulocyte elastase as a seminal plasma marker for leukozytospemia. *Fertil Steril* 1988; 50: 129-132
 116. WOLFF H, POLITCH JA; MARTINEZ A, HAIMOVIVI F, HILL JA, ANDERSON DJ; Leukocytospemia is associated with poor semen quality. *Fertil Steril* 1990; 53: 528-536
 117. WOLFF H, PANHANS A, ZEBHAUSER M, MEURER M; Comparison of three methods to detect white blood cells in semen: leukocyte dipstick test, granulocyte elastase enzyme immunoessay and peroxidase cytochemistry. *Fertil Steril* 1992; 58: 1260-1262
 118. WOLFF H; The biological significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995; 63: 1143-1157
 119. ZALATA A, HAFEZ T, VAN HOECKE MJ, COMHAIRE F; Evaluation of β -endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod* 1995; 10: 3161-3165
 120. ZALATA AA, CHRISTOPHE AB, DEPUYDT CE, SCHOONJANS F, COMHAIRE FM; White blood cells cause oxidative damage to the fatty acid composition of phospholipids of human spermatozoa. *Int J Androl* 1998; 21: 154-162
 121. ZÖPFGEN A, PRIEM F, SUDHOFF F, JUNG K, LENK S, LOENING SA, SINHA P; Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population. *Hum Reprod* 2000; 15: 840-45
 122. ZORN B, VIRANT-KLUN I, MEDEN-VRTOVEC H; Semen granulocyte elastase: its relevance for the diagnosis and prognosis of silent genital tract inflammation. *Hum Reprod* 2000; 15: 1978-1984

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der einzelnen Formen des Prostatitisyndroms (104) – Prostatourethritis (mitbeteiligung des harnröhrenkompartimentes)	8
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim chronischen Beckenschmerzsyndrom (Prostatitisprechstunde Gießen)	25
Abbildung 3: Standardisierter Ablauf der Vier-Gläser-Probe	27
Abbildung 4: Spermioграммаauswertungsprotokoll der urologischen Universitätsklinik Gießen	31
Abbildung 5: Darstellung der kurvenlinearen Bahn eines Spermiums (nach 103)	34
Abbildung 6: Übersicht über die Durchführung der Leukozytenzählung im Ejakulat mittels Peroxidasereaktion	35
Abbildung 7: Reaktionsschema der Substratumsetzung durch die γ -GT	37
Abbildung 8: Altersverteilung	42
Abbildung 9: Graphische Darstellung der peroxidasepositiven Leukozyten für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom	50
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom	51
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen mit Leukozytospemie vs. ohne Leukozytospemie	51
Abbildung 12: Graphische Darstellung der Elastase im Seminalplasma für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B	52
Abbildung 13: Graphische Darstellung der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom	54
Abbildung 14: Graphische Darstellung der γ -GT-Konzentration im Seminalplasma für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B	55
Abbildung 15: Graphische Darstellung des γ -GT-Gesamtgehaltes im Ejakulat für die Patientengruppen nichtentzündliches vs. entzündliches Prostatitisyndrom	56
Abbildung 16: Graphische Darstellung des γ -GT-Gesamtgehaltes für die Patientengruppen NIH III A vs. NIH III B	57
Abbildung 17: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die PPL im Ejakulat	59
Abbildung 18: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die Elastase im Seminalplasma	60
Abbildung 19: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für die γ -GT-Konzentration im Seminalplasma	61

Abbildung 20: Graphische Darstellung der ROC-Kurve für den γ -GT-Gehalt im Ejakulat 62

Abbildung 21: Vergleichende Darstellung der ROC-Kurven für die Parameter PPL, Elastase
und γ -GT-Gehalt 63

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation des Prostatitissyndroms gemäß NIH (107)	7
Tabelle 2: Leukozytennachweis und Prostatitisdiagnose (65) (Gf = Gesichtsfeld)	10
Tabelle 3: Diagnosekriterien zur Definition der „male accessory gland infection“ (112)	11
Tabelle 4: Einfluss einer „chronischen Prostatitis“ auf Spermatozoendichte, –motilität und –morphologie (modifiziert nach 108)	15
Tabelle 5: Giessen-Prostatitis-Symptom-Score (Gpss)	26
Tabelle 6: Zytologische Prostatitisdiagnose im Prostatasekret (65)	28
Tabelle 7: Spermogramm-Untersuchungsverfahren und Referenzwerte (112)	32
Tabelle 8: Gruppeneinteilung nach entzündlichem vs. nichtentzündlichem Prostatitissyndrom	40
Tabelle 9: Gruppeneinteilung basierend auf dem Vorliegen einer signifikanten Leukozytospermie	40
Tabelle 10: Vierfeldertafel zur Darstellung der Gruppeneinteilung aus dem Gesamtkollektiv	41
Tabelle 11: Gruppeneinteilung nach NIH III A vs. NIH III B	41
Tabelle 12: Alter in Jahren (Mann-Whitney-U-Test)	42
Tabelle 13: pH (Mann-Whitney-U-Test)	43
Tabelle 14: Volumen in ml (Mann-Whitney-U-Test)	43
Tabelle 15: Spermatozoendichte in Mio./ml (Mann-Whitney-U-Test)	44
Tabelle 16: Spermiengesamtzahl in Mio./Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)	44
Tabelle 17: Globalmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	44
Tabelle 18: Lokalmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	44
Tabelle 19: Progressivmotilität, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	45
Tabelle 20: Linear Progressive, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	45
Tabelle 21: Linear Progressive VSL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	45
Tabelle 22: Linear Progressive VCL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	45
Tabelle 23: Linear Progressive VAP, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	46
Tabelle 24: Nicht Linear Progressive, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	46
Tabelle 25: Nicht Linear Progressive VSL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	46
Tabelle 26: Nicht Linear Progressive VCL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	46
Tabelle 27: Nicht Linear Progressive VAP, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	47
Tabelle 28: Kreisläufer, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	47
Tabelle 29: Kreisläufer VSL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	47

Tabelle 30: Kreisläufer VCL, Angaben in $\mu\text{m/s}$ (Mann-Whitney-U-Test)	47
Tabelle 31: Morphologisch normale Spermien, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	48
Tabelle 32: Kopfdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	48
Tabelle 33: Mittelstückdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	48
Tabelle 34: Schwanzdefekte, Angaben in % (Mann-Whitney-U-Test)	48
Tabelle 35: Vitalität in %, (Mann-Whitney-U-Test)	49
Tabelle 36: PPL im Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)	49
Tabelle 37: Elastase im Seminalplasma in ng/ml (Mann-Whitney-U-Test)	50
Tabelle 38: α -Glucosidase in mU/Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)	52
Tabelle 39: Fruktosegehalt in mmol/Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)	53
Tabelle 40: γ -Glutamyltransferase-Konzentration im Seminalplasma, U/ml (Mann-Whitney-U-Test)	54
Tabelle 41: γ -Glutamyltransferase-Gesamtgehalt, U/Ejakulat (Mann-Whitney-U-Test)	56

9 Danksagung und Lebenslauf

Danksagung

Mein Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. W. Weidner für die Überlassung des Themas und die gute wissenschaftliche Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. med. M. Ludwig für die kompetente Betreuung sowie viele Anregungen und die unerschöpfliche Geduld beim Beantworten vieler Fragen.

Den engagierten MTA's Frau Schneider und Frau Zörb aus dem Andrologischen Labor der Urologischen Klinik für die nette Bereitstellung von notwendigen Materialien und vielen Informationen.

Herrn W. Pabst vom Institut für medizinische Informatik für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie Herrn Dr. K. Failing, dem Leiter der Arbeitsgruppe „Biomathematik und Datenverarbeitung“ des FB Veterinärmedizin der JLU Gießen, für die fachlich kompetente Auswertung und Beratung der ROCC-Plots.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Uta für den unermüdlichen Ansporn und die Geduld sowie zuverlässiges Korrekturlesen und die vielen Hilfestellungen. Ebenso unseren Kindern, Timo Julian, Bastian Malte und Ida Birte, für die entgangene gemeinsame Zeit.

Meinen Eltern für die Geduld beim Korrekturlesen und insbesondere dafür, dass Sie mir das Medizinstudium ermöglicht haben.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten:

Name: Vidal, Andreas
 Geb.-Datum: 24.04.1971
 Geb.-Ort: Ludwigshafen a. Rh.
 Familienstand: verheiratet, 3 Kinder
 Anschrift: Zeppelinweg 7 A
 64342 Seeheim-Jugenheim

Schulischer und beruflicher Werdegang:

1977-1981	Grundschule Neuhofen
1981-1990	Staatliches Geschwister-Scholl-Gymnasium, Ludwigshafen
April 1990	Abitur am Staatlichen Geschwister-Scholl-Gymnasium
Oktober 1990 - Dezember 1991	Zivildienst in der individuellen Schwerstbehindertenbetreuung bei der Sozialstation Limburgerhof
Januar 1992- März 1992	Einsatz im Mobilen Sozialen Hilfsdienst der o.g. Sozialstation
April 1992	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der JLU Gießen
November 98- April 99	Tätigkeit als Arzt im Praktikum im Psychiatrischen Krankenhaus Gießen
Mai 99- April 2000	Tätigkeit als Arzt im Praktikum in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Schotten
April 2000- Oktober 2000	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Ev. Krankenhauses Gießen
November 2000- Juli 2001	Tätigkeit als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des Ev. Krankenhauses Gießen
Juli 2001- August 2002	Assistenzarzt in einer allgemeinmedizinischen Praxis
September/ Oktober 2002	Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung Naturheilverfahren

Giessen, 07.November 2002