

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

BOHRING C, KRAUSE W

Einfluß von Spermatozoen-Antikörpern auf die Akrosomreaktion

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe
für Schweiz), 15-19*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2003; 13 (2) (Ausgabe
für Österreich), 16-20*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Einfluß von Spermatozoen-Antikörpern auf die Akrosomreaktion

C. Bohring, W. Krause

Das Auftreten von Spermatozoen-Antikörper (antisperm antibodies = ASA) in infertilen Paaren kann zu Fertilitätsstörungen beitragen. ASA sind die Hauptursache für immunologische Fertilitätsstörungen, indem sie heterogene Effekte auf die Spermatozoenfunktionen in Abhängigkeit von der Bindungsstelle ausüben. Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Einflusses der ASA auf die Akrosomreaktion (AR). Die spontane Akrosomreaktion (SAR) und die durch ein Kalzium-Ionophor A23187 induzierte Akrosomreaktion (IAR) wurde mittels der Durchflußzytometrie (flow cytometry) mit Hilfe einer immunzytologischen Doppelfärbung bestimmt. Die Darstellung des Akrosomstatus erfolgte durch die Bindung des monoklonalen TUS 19-Antikörpers, welcher durch einen Fluoreszenz-markierten Sekundäntikörper detektiert werden konnte. Avitale Zellen wurden mit Propidiumjodid (PI) gefärbt und konnten dadurch identifiziert werden. Ein homogener Spermatozoen-Pool von gesunden Spendern ermöglichte eine sichere Vergleichbarkeit der Ergebnisse und eine Minimierung der individual-spezifischen Interaktionen zwischen ASA und Spermien. Der Einfluß von ASA auf die AR wurde mit 30 Seminalplasma-Proben von infertilen Männern, in denen ASA nachgewiesen werden konnten, im Vergleich zu Kontrollproben ohne ASA untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß ASA, gewonnen aus Seminalplasma von immunologisch infertilen Patienten, einen signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der akrosomalen Rate von vitalen Spender-Spermatozoen induzieren, unabhängig von der Zahl der ASA-Konzentration in den Proben. Hierbei ist von klinischer Relevanz, daß üblicherweise Spermatozoen die AR in unmittelbarer Nähe der Oocyte zwecks Zona pellucida-Penetration durchlaufen. Spermien, welche die Abfolge der AR bereits vorher durchlaufen haben, sind nicht mehr befruchtungsfähig.

Antisperm antibodies (ASA) in infertile couples contribute significantly to male and female infertility. ASA are the main cause of immunological infertility, they may have heterogeneous effects on sperm functions, obviously depending on their binding sites. This study's aim was to evaluate the influence of ASA on the acrosome reaction (AR). Spontaneous acrosome reaction (SAR) and induced acrosome reaction (IAR) by calcium ionophor A23187 were observed and determined by means of a flow cytometer. Flow cytometric estimates of acrosomal integrity were obtained using a monoclonal antibody (TUS 19) and a secondary fluorescence labelled antibody. Cell viability was obtained by counterstaining with propidium iodide (PI). The use of a pool of donor spermatozoa excluded differences in individual stages of sperm maturation and minimized the individual specific interaction between ASA and donor spermatozoa. For the investigation of the acrosome reaction we used 30 seminal plasma samples from infertile men containing ASA, in comparison to a control group of 10 samples without ASA. ASA from immunologic infertile patients were able to enhance significantly the spontaneous and induced acrosome reaction in donor spermatozoa ($p < 0.05$). There was no association between the values of ASA concentration and the extent of the AR. This may be of clinical relevance, since usually the spermatozoa undergo the acrosome reaction in the vicinity of the oocyte in order to start the zona pellucida penetration. Spermatozoa, in which the AR was prematurely induced by ASA, will not be able to fertilize. *J Fertil Reprod (Österreich) 2003; 13 (2): 16–20.*

Immunologische Fertilitätsstörungen bei Männern beruhen vorwiegend auf krankhaften Veränderungen in der Immunreaktion. Die Hauptursache für solche Störungen liegen in der Bildung von spontanen Spermatozoen-Antikörpern (antisperm antibodies = ASA), welche die Befruchtungsfähigkeit der Spermatozoen beeinträchtigen und so eine immunologisch bedingte Infertilität erzeugen. Beim Vorhandensein von ASA im männlichen Organismus spricht man von Autoantikörpern; es handelt sich hierbei um eine Autoimmunerkrankung. Das Auftreten von ASA bei Frauen beruht auf der Immunantwort des Organismus auf Fremdproteine. Diese Immunreaktion wird in bestimmten Fällen jedoch durch das Vorhandensein von anti-idiotypischen Antikörpern unterdrückt, welche gegen Determinanten der hypervariablen Region von ASA gerichtet sind. Eine Störung dieses dynamischen Gleichgewichts zwischen neutralisierenden anti-idiotypischen Antikörpern und ASA kann die immunologische Infertilität bedingen [1].

Die Häufigkeit von ASA bei infertilen Paaren ist in der Literatur mit sehr unterschiedlichen Daten belegt, die Zahlen reichen von 9–36 % [2–4]. Als Erklärung für diese große Spannbreite der Werte sind Umfang des Patientenkollektivs, der ASA-Detektionsmethoden und der untersuchten Körperflüssigkeiten zu nennen. ASA können im Ejakulat des Mannes auftreten, wobei sie in gelöster Form im Seminalplasma vorkommen oder an die Spermatozoen-Oberfläche gebunden sind, ebenso können sie im Blutserum vorliegen. Ihre Bedeutung für immunologische Fertilitätsstörungen ist jedoch fraglich, da kein direkter Antigenkontakt stattfindet. Bei der Frau findet man ASA

auch im Zervixmukos, in der Ovidukt- und Follikelflüssigkeit. Die Inzidenz von ASA im Ejakulat bei infertilen Männern liegt bei 10 %, bei ungefähr 5 % der infertilen Frauen tritt ASA im Zervixmukos auf [5, 6]. Männer, bei denen mehr als 50 % der Spermatozoen im Ejakulat mit ASA behaftet sind, haben eine deutlich reduzierte Fertilität [7]. ASA üben heterogene Effekte auf die Fertilisationskapazität von Spermatozoen aus. In dieser Studie wurde der Einfluß von ASA auf die Akrosomreaktion von Spermatozoen untersucht.

Patienten und Methoden

Die Ejakulatproben von Patienten und Spendern wurden nach einer sexuellen Karenzzeit von 3 bis 4 Tagen durch Masturbation gewonnen. Die Ejakulatuntersuchungen erfolgten im Rahmen des andrologischen Routinelabors, wobei die WHO-Kriterien [8] für die Beurteilung der Ejakulat-Parameter zugrunde gelegt wurden. Die Patienten-Ejakulate wurden nach Verflüssigung bei 3.000 g für 10 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand, das Seminalplasma, wurde aliquotiert bei -20°C eingefroren. Alle Proben wurden auf das Vorhandensein von ASA untersucht.

Direkter MAR (Mixed Antiglobulin Reactions) Test

Der Nachweis von ASA im frischen Ejakulat erfolgte mit dem direkten MAR-Test. 10 µl frisches, verflüssigtes Ejakulat wurden auf einem Objektträger mit 10 µl der Latexpartikel-Suspension gemischt. Danach erfolgte die Zugabe des Antiserums gegen humanes Fab sowie erneutes Mischen. Unmittelbar danach wird die Zahl derjenigen motilen Spermatozoen (mindestens 100) bestimmt, an die mindestens ein Latexpartikel fixiert war. Aus dem Prozentsatz von beweglichen Spermatozoen resultierte das direkte MAR-Testergebnis. Der Test weist auf das Vorhandensein

Korrespondenzadresse: Dr. Claudia Bohring, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Abt. Andrologie, Deutschhausstraße 9, D-35033 Marburg; E-mail: Claudia_Bohring@gmx.de

von Antikörpern hin, wenn mehr als 20 % der Spermatozoen Latexpartikel binden. Es wurden alle Ejakulat-Poben der gesunden Spender mit diesem Testverfahren auf IgG-ASA untersucht und nur Ejakulate weiterverarbeitet, in denen keine ASA vorhanden waren.

Indirekter MAR-Test

Die Durchführung des indirekten MAR-Tests ist beim Vorhandensein von keinen oder zu wenigen motilen Spermatozoen anzuraten. Dafür wurden die löslichen ASA aus dem Patienten-Seminalplasma nach Bindung an Spender-Spermatozoen bestimmt. 100 µl Seminalplasma wurden mit 300 µl IVF-Puffer verdünnt. Davon wurden 100 µl mit 100 µl einer Spender-Spermatozoen-Suspension vermischt. Die Lösung wurde in einem verschlossenen Röhrchen im Wasserbad bei 37°C für 30 min inkubiert. Die folgenden Schritte wurden dann wie beim direkten MAR-Test beschrieben durchgeführt.

Auslösen der akrosomalen Reaktion unter Spermatozoen-Antikörper-Einfluß

Unter Verwendung der Durchflußzytometrie (flow cytometry) wurde der Einfluß von ASA auf die Akrosomreaktion evaluiert. Es wurde für jede Probe die spontane und die durch ein Kalzium-Ionophor (A 23187) induzierte Akrosomreaktion bestimmt. Spender-Spermatozoen wurden nach der *swim up*-Methode aufgearbeitet und die Zellzahl mit IVF-Puffer (+ 15 mM HEPES) auf $5 \times 10^6/\text{ml}$ eingestellt. Die Zellen wurden in gleiche Portionen aufgeteilt und mit Patienten- und Kontroll-Seminalplasmen 1:1 für 2 h bei 37°C im Brutschrank mit 7%iger CO₂-Begasung inkubiert. Die Seminalplasmen wurden vorher 1:3 mit IVF-HEPES-Puffer verdünnt. Parallel dazu wurden Proben ohne Seminalplasma-Zugabe, dementsprechend nur mit Puffer in gleicher Weise, angesetzt und inkubiert. Nach der Inkubation wurde die Probe mit 3 ml IVF-HEPES-Puffer bei 300 g für 10 min zentrifugiert, der Überstand wurde abgenommen und das Pellet nochmals wie beschrieben gewaschen. Jede Probe wurde in 960 µl IVF-HEPES-Puffer aufgenommen und in zwei gleiche Portionen aufgeteilt. Zu einem Teil der Probe wurden 20 µl Kontroll-Reagenz (12,5 % (v/v) DMSO in PBS) gegeben, wodurch die Zahl der spontan Akrosom-reagierenden Samenzellen ermittelt wurde, der andere Teil der Probe wurde mit dem Kalzium-Ionophor A23187 (12,5 % (v/v) DMSO 1 mM A23187 in PBS) versetzt. Beide Versuchsansätze wurden danach für 30 min

bei 37°C im Brutschrank mit 7%iger CO₂-Begasung inkubiert. Die Proben wurden dann wie oben beschrieben einmal gewaschen.

Bestimmung der Akrosomreaktion mit TUS 19

Der monoklonale Spermatozoen-Antikörper TUS 19, welcher uns freundlicherweise von Herrn Prof. Ziegler (Freie Universität Berlin) zur Verfügung gestellt wurde, bindet an die innere akrosomale Membran, wenn diese nach der erfolgten akrosomalen Reaktion exponiert ist (Endpunktbestimmung). Durch einen FITC-markierten Sekundärantikörper wurde die Bindung von TUS 19 sichtbar gemacht. Die avitalen Zellen wurden mit Propidiumjodid (PI) markiert und konnten dadurch identifiziert werden. 200 µl Kulturmedium mit von monoklonalen Mauszelllinien angereicherten TUS 19-Antikörpern wurden auf die Spermatozoen-Proben, bei welchen eine spontane oder induzierte Akrosomreaktion abgelaufen war, pipettiert und 20 min bei 37°C inkubiert. Danach wurde 2mal mit PBS (0,3 % (w/v) BSA)-Puffer gewaschen. Das verbleibende Pellet wurde in 200 µl PBS resuspendiert, mit 5 µl eines heterologen FITC-markierten Sekundärantikörpers versetzt und für 20 min unter Lichtausschluß bei Raumtemperatur inkubiert. Die Proben wurden nochmals mit PBS-Puffer gewaschen, in 200 µl PBS-Puffer aufgenommen und mit 5 µl PI-Lösung (1,5 mM) versetzt. Nach 2minütiger Inkubation wurden die Proben nach erneutem Waschen mit PBS in 1 ml Puffer aufgenommen und direkt danach mit dem FACS-Gerät durchflußzytometrisch gemessen. Es wurden jeweils 10.000 Ereignisse gemessen.

Ermittlung des akrosomalen Status und der Vitalität der Spermatozoen

Aufgrund der unterschiedlichen Fluoreszenzsignale von FITC und PI können die Signale über zwei Detektoren getrennt registriert werden. Auf diese Weise konnten simultan Akrosomstatus und Vitalität eines Spermatozoons ermittelt werden. Die Auswertung der Versuche erfolgte mit Hilfe des Programms „FLOWScan“. Das für Spermatozoen typische Seitwärts- und Vorwärts-Streulicht ermöglichte eine Abgrenzung (*Gate*) der gesamten Spermatozoen-Populationen. Ausgehend von dieser Population wurde in einem 2D-Diagramm, welches auf der x-Achse die Signalintensität für PI (FL3) und auf der y-Achse die Intensität für FITC (FL1) darstellte, jede gemessene Zelle entsprechend ihrer Signalintensität in das Koordinatensystem eingeord-

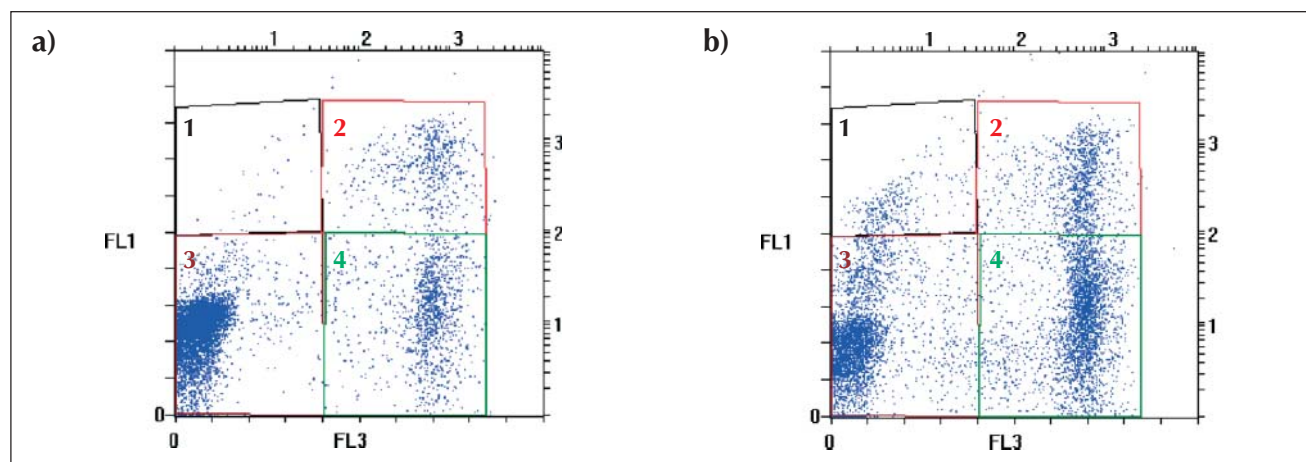


Abbildung 1 a und b: Darstellung einer durchflußzytometrischen Auswertung zur Bestimmung des akrosomalen Status und der Vitalität von Spermatozoen unter SpAK Einfluß. Dot-Plot einer mit Kontroll-Reagenzien inkubierten Probe (Abb. 1a) und Dot-Plot einer mit A23187 inkubierten Probe (Abb. 1b). x-Achse: FL3 (PI Signalintensität); y-Achse: FL1 (FITC Signalintensität)

1 vitale Spermatozoen / ohne Akrosom FITC positiv PI negativ
2 vitale Spermatozoen / mit Akrosom FITC negativ PI negativ

3 avitale Spermatozoen / ohne Akrosom FITC positiv PI positiv
4 avitale Spermatozoen / mit Akrosom FITC negativ PI positiv

net. Die Häufigkeitsverteilung der Zellen mit den verschiedenen Merkmalen werden durch die Punktwolken (Dot-Plots) beschrieben. Es wurden im Dot-Plot der FL1- und FL3-Kanäle vier Zellgruppen abgegrenzt und die jeweilige Zellzahl absolut und prozentual zu allen im Diagramm berücksichtigten Zellen angegeben. Ein typisches Beispiel für den Akrosom- und Vitalitäts-Status von Spermatozoen ist in Abbildung 1a und b dargestellt.

Berechnung des Akrosomstatus vitaler Spermatozoen

Für die Ermittlung des Akrosomstatus wurden nur die vitalen Spermatozoen berücksichtigt, da avitale Spermatozoen unspezifische Bindungsreaktionen eingehen können.

Berechnung der spontanen Akrosomreaktion (SAR) in %:

$$\text{SAR} = \frac{\text{Anzahl der Zellen ohne Akrosom} \times \text{Anzahl der Ereignisse}}{\text{Anzahl aller vitalen Zellen}}$$

Die induzierte Akrosomreaktion (IAR) errechnet sich mit derselben Formel, jedoch mit den Auswertungen nach Inkubation mit dem Kalzium-Ionophor A23187 [9].

Ergebnisse

Einfluß von Spermatozoen-Antikörper auf die Akrosomreaktion

In dieser Studie wurde der Einfluß von ASA auf die spontane und induzierte akrosomale Reaktion der Spermatozoen untersucht. Ein homogener Spermatozoen-Pool von gesunden Spendern ermöglichte eine sichere Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Die AR wurde mit dem Ionophor A23187 induziert, parallel dazu lief die spontane AR ab. Die Darstellung des akrosomalen Status und der Vitalität der Spermatozoen erfolgte mittels immunzytologischer Doppelfärbung und die Bestimmung der jeweiligen Zahl Spermatozoen mit Hilfe der Durchflußzytometrie.

Vergleich des Spermatozoen-Antikörpertiters mit der spontanen und der induzierten Akrosomreaktion

Abbildung 2 zeigt die Werte der spontanen (SAR) und die induzierte (IAR) Akrosomreaktion für jede einzelne Patienten-Probe. Der Gruppen wurden mittels des Student-t-Test verglichen. Die Abbildung zeigt, daß die ASA-inkubierten

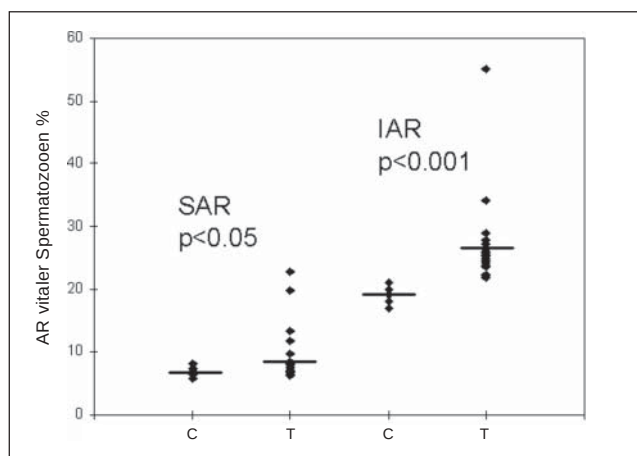


Abbildung 2: Vergleich der Kontrollgruppe (C) ohne ASA und der mit ASA (T) inkubierten Gruppe. Die Zugabe von Seminalplasma mit ASA zeigte einen signifikanten Anstieg der spontanen (SAR) und induzierten (IAR) Akrosomreaktion in Spender-Spermatozoen. Die horizontale Linie zeigt den Mittelwert jeder Gruppe.

C = Seminalplasma ohne ASA; T = Seminalplasma mit ASA
SAR = spontane Akrosomreaktion; IAR = induzierte Akrosomreaktion.

Proben (T) gegenüber der Kontrollgruppe (C) einen signifikanten Anstieg der AR induzieren. Die ASA-inkubierte Gruppe löste einen deutlich höheren Prozentsatz der SAR ($p < 0,05$) und IAR ($p < 0,001$) als die Kontrollgruppe aus.

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Höhe des indirekten MAR-Testergebnisses, welcher im Vorfeld für jede Seminalplasma-Probe durchgeführt wurde, und dem Einfluß von ASA auf den akrosomalen Status der Spermatozoen.

Diskussion

Die Akrosomreaktion (AR) ist ein exozytotischer Prozeß, bei dem die äußere akrosomale Membran und die darüber liegende Plasmamembran miteinander fusionieren. Nach einer darauffolgenden Perforation der Membranen wird der akrosomale Inhalt, bestehend aus einer Vielzahl von Enzymen, freigesetzt, bis sich schließlich das gesamte Akrosom ablöst und die innere akrosomale Membran exponiert wird. Der gesamte Ablauf, beginnend mit der Kapazitation bis hin zur vollständigen akrosomalen Reaktion der Spermatozoen, kann durch Interaktion mit ASA oder deren Bindung an relevante Oberflächen-Rezeptoren beeinflusst werden.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Spermatozoen-Antikörper, gewonnen aus Seminalplasma von immunologisch infertilen Patienten, einen Anstieg der akrosomalen Rate von vitalen Spender-Spermatozoen induzieren, unabhängig von der Höhe des MAR-Testergebnisses [10]. Erstmals wurde für die Beantwortung dieser Fragestellung die Durchflußzytometrie verwendet, welche eine Messung von großen Zellzahlen sowie die Determination der beiden Parameter Akrosomstatus und Vitalität ermöglicht.

Die Ergebnisse in der Literatur bezüglich des Einflusses von ASA auf die Akrosomreaktion sind sehr widersprüchlich, ebenso waren die Versuchsansätze häufig sehr unterschiedlich. Eine Arbeit beschreibt den ASA-Einfluß auf die SAR, wobei die Spender-Spermatozoen mit ASA-positiven Seminalplasma-Proben inkubiert und nur vitale Spermatozoen in die Untersuchung einbezogen wurden [11]. Die Ergebnisse zeigten, daß vorhandene ASA einen Anstieg der spontanen akrosomalen Rate zur Folge hatten. Eine andere Untersuchung konnte ebenfalls eine erhöhte Induktion der spontanen AR beobachten, jedoch unter Verwendung von ASA aus Follikelflüssigkeit [12]. In einer weiteren Arbeit wurde nach der Inkubation von Spender-Spermatozoen mit ASA aus Seminalplasma kein Unterschied in der spontanen AR gegenüber den Kontrollproben gefunden, die durch ein Kalzium-Ionophor induzierte Reaktion hatte eine geringere akrosomale Rate zur Folge [13]. Jedoch waren in dieser Untersuchung die Inkubationszeiten mit dem Ionophor sehr lang und es erfolgte keine tot/lebend-Abgrenzung der Spermatozoen. Es wurde somit nicht berücksichtigt, daß avitale Spermatozoen sehr häufig unspezifische Antikörperbindungen zeigen und dadurch zu einer Verfälschung der Ergebnisse führen. Die Bestimmung der spontanen und induzierten AR bei Patienten mit ASA zeigte keinen Unterschied zwischen jenem Spermatozoon, an dem die gebundenen ASA mit Immuno-bead-Partikeln nachgewiesen wurde, und den restlichen [14].

Konträr dazu waren hingegen die Resultate von Menge et al., die in MAR-positiven Ejakulatproben die ASA mittels des immunaffinitätsgereinigten Antigens FA-1 entfernten

und einen Anstieg der akrosomalen Rate der Spermatozoen feststellten [15]. Bei der Verwendung von ASA aus dem Serum von weiblichen und männlichen Infertilitätspatienten gab es wieder andere Ergebnisse: Tasdemir konnte bei der SAR und bei der IAR ein Absinken der akrosomalen Rate gegenüber Seminalplasmen gesunder Spender feststellen [16, 17]. ASA aus männlichen Serumproben können als Folge einer Inhibition der AR die Bindung von Spender-Spermatozoen an die Zona pellucida behindern [18].

Die Differenzen in den Ergebnissen beruhen in erster Linie auf der Wahl unterschiedlicher Methoden der Evaluierung des akrosomalen Status. Es gibt zwei grundsätzliche Strategien, um den Ablauf der Akrosomreaktion zu bestimmen: (i) eine Markierung der äußeren akrosomalen Membran einschließlich der akrosomalen Inhaltsstoffe, sowie (ii) eine Markierung der inneren akrosomalen Membran. Mit der ersten Technik können Akrosom-intakte Spermatozoen markiert und die beginnende Akrosomreaktion bis zum fast vollständigen Lösen der äußeren akrosomalen Membran sowie dem Austritt der Inhaltsstoffe verfolgt werden. Häufig werden für die Markierung Fluorophor-dotierte Lektine oder spezifische Antikörper verwendet. Das PSA (*Pisum sativum* Agglutinin) und das PAN (*Arachis hypogae* Agglutinin) z. B. sind gegen die äußere akrosomale Membran und die akrosomalen Inhaltsstoffe gerichtet.

In dieser Arbeit wurde der monoklonale, FITC-markierte Antikörper TUS 19 verwendet, welcher an die innere akrosomale Membran bindet und deshalb erst nach dem vollständigen Ablauf der Akrosomreaktion diese Spermatozoen markiert. Es handelt sich deshalb um eine Endpunktbestimmung. Auf dem gleichen Prinzip beruht auch der Nachweis mit Lektin ConA (*Concanavalia ensiformis* Agglutinin) oder die Verwendung eines monoklonalen, FITC-markierten Antikörpers gegen das Antigen CD46, welches nur auf der inneren akrosomalen Membran exprimiert wird. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den beiden Nachweisstrategien hinsichtlich der akrosomalen Rate sind deshalb leicht nachvollziehbar.

In neueren Arbeiten wird postuliert, daß zum Nachweis der akrosomalen Reaktion die Kombination beider Strategien sinnvoll und notwendig ist. Es wird vorgeschlagen, einen FITC-markierten Antikörper gegen CD46 der inneren akrosomalen Membran in Verbindung mit FITC-markiertem PSA gegen die äußere akrosomale Membran und akrosomale Inhaltsstoffen zu verwenden [19, 20].

Mit zunehmendem Verständnis des gesamten Ablaufs der akrosomalen Reaktion bis hin zur vollständigen Exposition der inneren akrosomalen Membran, welche eine Interaktion mit der Zona pellucida erst möglich macht, die

aus einer Kaskade von Einzelprozessen besteht und mit vielen Prozessen und Strukturen verknüpft ist, wird der Einfluß einer ASA-Bindung genauer beschrieben werden können. Das Vorkommen eines membranständigen Tyrosin-Kinase-Rezeptors und eines membranständigen Typ III-Rezeptors, welcher mit einem GTP-bindenden Protein vergesellschaftet ist (Aktivierung des G-Proteins durch Anlagerung von Guanosin-Triphosphat), sowie einer membran gebundenen Adenylatzyklase und Proteinkinase-C wurden bereits beschrieben [21]. Die Blockierung von Kalzium-Ionenkanälen oder Ionen-Austauschern durch ASA und eine daraus resultierende Veränderung des Membranpotentials kann den Ablauf der akrosomalen Reaktion beeinflussen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß ASA die akrosomale Reaktion von Spermatozoen beeinflussen können. Die Interaktion von ASA mit unterschiedlichen oder individual-spezifischen Antigenen spielt hierbei mit Sicherheit eine sehr große Rolle. Es konnte allerdings bisher noch keines dieser mit ASA korrespondierenden Antigene der äußeren oder inneren akrosomalen Membran proteinbiochemisch identifiziert werden [22].

Literatur:

1. Naz RK, Ahmad K, Menge AC. Antiidiotypic antibodies to sperm in sera of fertile women that neutralize antisperm antibodies. J Clin Invest 1993; 92: 2331–8.
2. Menge AC, Naz RK. Immunoglobulin (Ig) G, IgA, and IgA subclass antibodies against fertilization antigen-1 in cervical secretions and sera of women of infertile couples. Fertil Steril 1993; 60: 658–63.
3. Collins JA, Burrows EA, Yeo J, YoungLai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. Hum Reprod 1993; 8: 592–8.
4. Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. Hum Reprod 1995; 10: 1775–80.
5. Lenzi A, Gandini L, Lombardo F, Rago R, Paoli D, Dondero F. Antisperm antibody detection: 2. Clinical, biological, and statistical correlation between methods. Am J Reprod Immunol 1997; 38: 224–30.
6. Crosignani PG, Rubin BL. Male infertility update. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod 1998; 13: 2025–32.
7. Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. Fertil Steril 1998; 70: 355–6.
8. World Health Organization. WHO-Laborhandbuch. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999.
9. Cummins JM, Pember SM, Jequier AM, Yovich JL, Hartmann PE. A test of the human sperm acrosome reaction following ionophore challenge. Relationship to fertility and other seminal parameters. J Androl 1991; 12: 98–103.
10. Bohring C, Skrzypek J, Krause W. Influence of antisperm antibodies on the acrosome reaction as determined by flow cytometry. Fertil Steril 2001; 76: 275–80.
11. Romano R, Santucci R, Marrone V, Francavilla F. Effect of ionophore challenge on hamster egg penetration and acrosome reaction of antibody-coated human sperm. Am J Reprod Immunol 1993; 29: 56–61.
12. Saraguetta P, Lanuza G, Miranda PV, Tezon JG, Baranao JL. Immunoglobulins from human follicular fluid induce the acrosome reaction in human sperm. Mol Reprod 1994; 39: 280–8.

Dr. Claudia Bohring

Studium der Biologie in Gießen, Promotion in der andrologischen Abteilung der Hautklinik der Philipps-Universität Marburg bei Prof. Krause über das Thema „Charakterisierung von Spermatozoen-Antigenen von spontan auftretenden Spermatozoen-Antikörpern“. Besonderes Interesse an den Themen: Immunologische Fertilitätsstörungen, Spermatogenese, Reproduktionsbiologie, Inhibin B.



13. Zouari R, De Almeida M, Feneux D. Effect of sperm-associated antibodies on the dynamics of sperm movement and on the acrosome reaction of human spermatozoa. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 59–72.
14. Grundy CE, Killick SR, Hay DM, Lesny P, Maguiness SD, Robinson J. A prospective clinical trial investigating the efficacy of a method of preparing subpopulations of antibody-free spermatozoa from the ejaculates of antibody-positive patients. *Int J Androl* 1998; 21: 261–70.
15. Menge AC, Christman GM, Ohl DA, Naz RK. Fertilization antigen-1 removes antisperm autoantibodies from spermatozoa of infertile men and results in increased rates of acrosome reaction. *Fertil Steril* 1999; 71: 256–60.
16. Tasdemir I, Tasdemir M, Fukuda J, Kodama H, Matsui T, Tanaka T. Effect on sperm-immobilizing antibodies on the spontaneous and calcium-ionophore (A23187)-induced acrosome reaction. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: 192–5.
17. Tasdemir I, Tasdemir M, Fukuda J, Kodama H, Matsui T, Tanaka T. Sperm immobilization antibodies in infertile male sera decrease the acrosome reaction: a possible mechanism for immunologic infertility. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 413–6.
18. Francavilla F, Romano R, Santucci R, Marrone V, Properzi G, Ruvolo G. Interference of antisperm antibodies with the induction of the acrosome reaction by zona pellucida (ZP) and its relationship with the inhibition of ZP binding. *Fertil Steril* 1997; 67: 1128–33.
19. Jaiswal BS, Eisenbach M, Tur-Kaspa I. Detection of partial and complete acrosome reaction in human spermatozoa: which inducers and probes to use? *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 214–9.
20. Kawamoto A, Ohashi K, Kishikawa H, Zhu LQ, Azuma C, Murata Y. Two-color fluorescence staining of lectin and anti-CD46 antibody to assess acrosomal status. *Fertil Steril* 1999; 71: 497–501.
21. Breitbart H, Naor Z. Protein kinases in mammalian sperm capacitation and the acrosome reaction. *Rev Reprod* 1999; 4: 151–9.
22. Bohring C, Krause E, Habermann B, Krause W. Isolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies, and their possible role in immunological infertility disease. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 113–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)