

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

FRICK J, KALLA NR
Impfstoffe zur Fertilitätskontrolle

*Journal für Fertilität und Reproduktion 1999; 9 (2) (Ausgabe für
Österreich), 17-22*

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



IMPFSTOFFE ZUR FERTILITÄTSKONTROLLE

In diesem Überblick wird die potentielle Nutzung der Immunantwort zur Entwicklung kontrazeptiver Impfstoffe untersucht, welche sowohl beim Mann als auch bei der Frau die Fertilität hemmen und eine längerfristige, jedoch reversible Form der Infertilität verursachen. Im Unterschied zu anderen derzeit verfügbaren Impfstoffen, die auf Fremdantigenen basieren, richten sich Antifertilitäts- oder kontrazeptive Impfstoffe gegen natürlich vorkommende Moleküle (Antigene), die für die Erhaltung der reproduktiven Funktionen notwendig sind, i. e. von der Bildung der Gameten bis zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Die Methode erscheint logisch und einfach, doch diese gänzlich neue Art der immunologischen Prophylaxe muß sorgfältig reguliert werden. Wir müssen sicher sein, daß die als kontrazeptive Impfstoffe entwickelten Antigene keine Immunantwort an anderen Organen des Körpers hervorrufen. Dies könnte geschehen, wenn das Antigen den Molekülen anderer Gewebe chemisch ähnlich ist. Bei der Entwicklung kontrazeptiver Impfstoffe ist der Sicherheitsaspekt augenscheinlich von größter Wichtigkeit, da diese Impfstoffe bei „normalen“ Männern und Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter über einen beträchtlichen Zeitraum verwendet werden müssen [1]. Wir haben versucht, die neuesten Entwicklungen in der Erforschung der kontrazeptiven Impfstoffe für den Mann zusammenzufassen, wobei wir unser Hauptaugenmerk auf die Grundkonzepte der kontrazeptiven Vakzineforschung und auf die im Rahmen dieses im Entstehen begriffenen Forschungsgebietes auftretenden Probleme legten und

haben die Methoden, die für den Menschen möglicherweise in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen werden, speziell hervorgehoben.

Die Gametenproduktion stellt einen komplexen Mechanismus dar, bei dem zahlreiche Hormone und lokal produzierte Wachstumsfaktoren eine entscheidende Rolle spielen. Kurz gesagt, werden durch deren rasches Zusammenspiel die Gameten in den Gonaden produziert, die wiederum von den Hypophysenhormonen gesteuert werden. Die Hypophysenhormone werden von einem Dekapeptidhormon reguliert, dem LH-RH, das vom Hypothalamus sezerniert wird. Das von den Leydig- bzw. Sertolizellen produzierte Testosteron und Inhibin üben auf die Produktion von LH und FSH eine Feedback-Regulationsfunktion aus.

Die Vereinigung der Spermatozoen mit der Oocyte im weiblichen Fortpflanzungstrakt initiiert den Fertilisierungsprozeß. In den Spermatozoen finden vor der Vereinigung mit der Eizelle physiologische Veränderungen (Kapazitation und Akrosomenreaktion) im weiblichen Genitaltrakt statt, die subtile Veränderungen in den Membranen der Spermatozoen mit sich bringen. Die nach der Kapazitation freigesetzten akrosomalen Enzyme sind für die Auflösung der Eizellmembran verantwortlich und erleichtern somit die Penetration der Spermatozoen in das Ei. Während der Wanderung der Spermatozoen von den Testes über den Nebenhoden zum Vas deferens findet eine gewisse Spermienreifung statt.

Angesichts des derzeitigen Wissensstandes bezüglich der Gona-

denphysiologie kann angenommen werden, daß diese Antigene unmittelbar nach Injektion in den Körper die Bildung von Antikörpern auslösen. Theoretisch kann ein Antikörper, der ein Antigen (ein Hormon- oder Zell-assoziiertes Antigen) erkennt, eine Befruchtung verhindern.

Der Erfolg eines kontrazeptiven Impfstoffes für den Mann hängt ab von:

- i) Hemmung der Bildung von Spermatozoen,
- ii) Unterdrückung entweder der Befruchtung oder der frühen embryonalen Entwicklung,
- iii) Hervorrufung einer verlängerten und anhaltenden Immunreaktion und
- iv) Nicht-Beeinflussung anderer physiologischer Körperfunktionen.

Folgende Substanzen sind für die Fertilitätskontrolle durch immunologische Faktoren denkbar. Es gibt somit zwei Klassen potentieller Zielantigene:

1. Hormone: Hypothalamus-, Hypophysen- und Gonadenhormone
2. Zell-assoziierte Antigene: Spermiantigene (Abb. 1)

HORMONE

Hypothalamushormone

LH-RH, ein Schlüsselhormon bei der Regulierung der Gonadenfunktion, wurde in den letzten Jahren bei der immunologischen

Kontrazeption zu einem Schwerpunktthema. Die Neutralisierung von LH-RH würde zu einer Hemmung des hypothalamischen Impulses auf die Hypophyse führen, was eine Verringerung der Gonadotropinsekretion bewirkt. Dies hätte letztlich den Verlust der Gonadenfunktionen zur Folge. Diese Methode ist sowohl bei Frauen als auch bei Männern anwendbar. Der Grad einer erfolgreichen Immunisierung hängt davon ab, wie hoch der Antikörpertiter im Körper gehalten werden kann. In früheren Studien konnte eine Suppression der Gonadenfunktion in Verbindung mit einer Verringerung der Testosteronproduktion beobachtet werden. Es wurde versucht, an diesem Dekapeptidhormon strukturelle Veränderungen vorzunehmen, um das immunisierende Potential des Hormons zu erhöhen.

Zur Zeit werden zwei Impfstoffe klinisch geprüft [3, 4]. Talwar et al. ersetzte Glycin auf der Position 6 durch D-Lysin, welches das Dekapeptid durch einen „Spacer“ an das Diphtherie-Toxoid koppelt. Thau et al. vom Population Council in New York konnten einen anderen Impfstoff entwickeln, bei dem das terminale Stück des Dekapeptids an das Tetanus-Toxoid gekoppelt wird [3]. Beide Impfstoffe bewirken hohe Antikörpertiter bei Labortieren, unter anderem bei einem „subhumanen“ Primatenmodell, und führen zu einer Atrophie des samenproduzierenden Epithels und der Prostata (einem Androgen-abhängigen Zielorgan). Die Wirkung ist reversibel.

Da der Impfstoff die Testosteronproduktion beeinträchtigt, muß bei diesem Immunisierungsprozeß

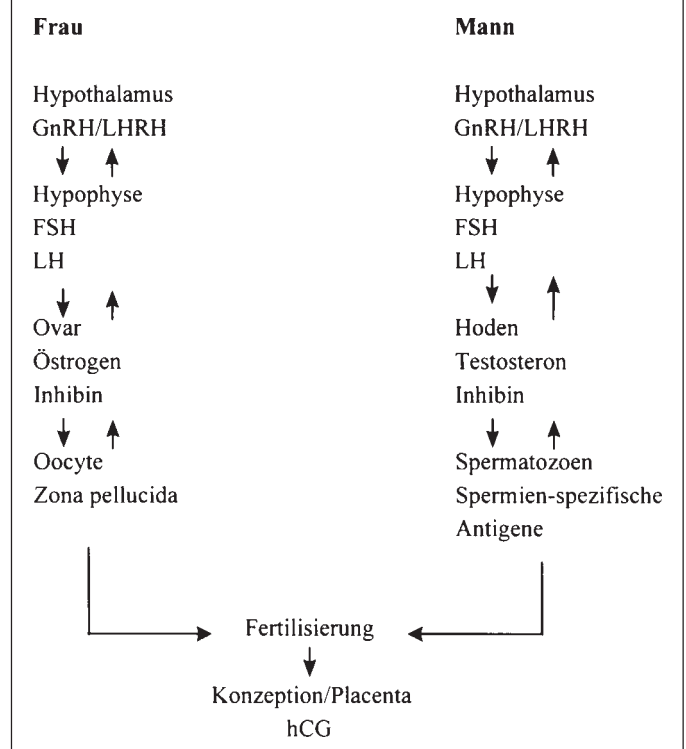
ein Testosteronderivat mit Langzeitwirkung verabreicht werden, damit die Libido und die Funktion der übrigen Geschlechtsorgane erhalten bleibt. Zur Zeit wird der LH-RH-Impfstoff bei der Behandlung von Prostatatumoren in einigen Zentren klinisch getestet.

Hypophysenhormone

In der Hypophyse werden eine Reihe von Hormonen sezerniert, die sowohl direkt als auch indirekt an der Regulierung der Hodenfunktion beteiligt sind. FSH ist das Hypophysenhormon, das die Spermatogenesefunktion steuert. Der einzige Nachweis einer Immunisierung gegen FSH wurde in Untersuchungen an männlichen Rhesusaffen erzielt. Moudgal et al. und Nieschlag et al. zeigten

unabhängig voneinander eine Suppression der Spermatogenese ohne Veränderungen des LH, des Testosterons und der Ejakulationsfähigkeit [1, 5, 6]. Ein schwerwiegender Einwand gegen die FSH-Impfung bei Männern basiert auf der Beobachtung, daß die Spermatogenese durch Testosteron alleine aufrechterhalten werden kann und daß daher eine selektive FSH-Suppression alleine für die immunologische Kontrazeption wahrscheinlich nicht geeignet ist [1]. Moudgal et al. haben einen Impfstoff aus FSH vom Schaf entwickelt, welcher Antikörper induziert, die auf FSH beim Affen und Menschen reagieren. Die Autoren haben überzeugend gezeigt, daß das Immunisierungsschema eine schwere Oligozoospermie bewirkt und daß die verbleibenden

Abbildung 1: Fertilitätskontrolle durch immunologische Faktoren



Spermatozoen nicht befruchtungsfähig sind [5, 6]. Dieser Impfstoff befindet sich in Indien im klinischen Teststadium Phase I.

Gonadenhormone

Inhibin, ein dimeres Protein-hormon, das in den Sertolizellen produziert wird, gilt als potentielle Substanz für die immunologische Kontrazeption. Untersuchungen mit Labortieren haben gezeigt, daß die Immunisierung gegen Inhibin die Achse zwischen Hypophyse und Gonaden stört, wodurch wiederum die Spermatogenese gehemmt wird. Studien über die Möglichkeit des Einsatzes des Inhibins für die immunologische Kontrazeption [1] sind im Gange.

ZELL-ASSOZIIERTE ANTIGENE

In den letzten Jahren wurde auf dem Gebiet der Identifizierung von Antigenen an der Oberfläche der Gameten intensiv geforscht. Als Schlüsselproteine in der Impfstofforschung gelten jene Proteine, die mit der Vereinigung von Ei und

Samenzelle oder mit der Befruchtung direkt in Verbindung stehen.

Das Konzept der Entwicklung einer wirksamen, gegen Spermien gerichteten Kontrazeption wurde durch die Vielzahl von klinischen Daten unterstützt, die zeigen, daß eine spontan auftretende Infertilität beim Menschen (ca. 5 % der Patienten, die eine Infertilitätsklinik aufsuchen) gelegentlich mit einer Immunisierung gegen Spermienantigene in Verbindung steht. Laut einer Studie an vasktomisierten Männern und Prostituierten besitzen 70–80 % zirkulierende Antikörper gegen Spermatozoen [1]. Proteine wie LDH-X, SP10, PH20, HSA-63, FA-1 und FA-2 und eine Vielzahl von Proteinen, die aus der Nebenhodenflüssigkeit isoliert wurden [9–14], könnten gewisse Erfolge versprechen. Umfassende Daten wurden auch über Hyaluronidase und Akrosin gesammelt, beides Spermien-assoziierte Enzyme für die immunologische Kontrazeption.

Diese Proteine wurden schon isoliert und charakterisiert. Neue-

ste Erkenntnisse in der Molekularbiologie, wie z. B. Hybridisierung, Klonen und Gentransfer, haben die Aufgabe der Charakterisierung und Sequenzierung der Proteine erleichtert. Diese teilweise gereinigten Antigene haben in Tierexperimenten biologische Wirksamkeit gezeigt. Sobald diese Proteine in ausreichenden Mengen hergestellt werden, kann deren Wirksamkeit bei der Fertilitäts-hemmung in umfassenderen Tierstudien, unter anderem in „subhumanen“ Primatenmodellen, untersucht werden (Tabelle 1).

Laktatdehydrogenase (LDH-X)

Eines der am besten charakterisierten Spermien-spezifischen Antigene ist das LDH-X. Es wurde berichtet, daß eine aktive Immunisierung mit diesem murinen 140kDa Molekül die Fertilität bei Mäusen, Kaninchen und Pavianen vermindert [8]. Nach anfänglichen Erfolgen mit diesem Molekül, als die Antikörper-Bindungsstelle von LDH-C4 identifiziert werden konnte, konnte ein an das Diphterietoxoid gekoppeltes syntheti-

Tabelle 1: Molekulare und immunbiologische Charakteristika von Spermien-spezifischen Antigenen als mögliche Kandidaten zur Fertilitätskontrolle

Antigen	Größe	Biologische Aktivität	Kreuzreaktion mit humanen Spermatozoen	Literatur
1. LDH-X	140 kDa, 4 Untereinheiten von jeweils 35 kDa	Aktive Immunisierung bedingt bis zu 50%ige Reduktion der Fertilität in verschiedenen Spezies	Ja	8, 9
2. SP-10	18–34 kDa	Aktive Immunisierung in Pavianen bedingt eine partielle Reduktion der Fertilität	Ja	11, 12, 13
3. PH-20	64 kDa	Aktive Immunisierung beim Meerschweinchen bedingt kompletten Fertil-Stop	Nein	14
4. HSA-63	3 Proteine mit 50, 43 und 42 kDa	Aktive Immunisierung zeigt kaum Fertil-Hemmung	Ja	15, 16
5. FA-1	Monomer von 23 kDa, Dimer von 51 ± 2 kDa	Aktive Immunisierung in weiblichen Hasen bedingt kompletten Fertil-Stop	Ja	17
6. FA-2	95 kDa	Aktive Immunisierung, noch keine Studien	Ja	18

sches Fragment durch Immunisierung die Fertilität bei Pavianen verringern.

Es wäre an dieser Stelle angebracht, ein immunologisches Grundprinzip darzulegen: die sekretorische Immunantwort in bezug auf Kontrazeptionsmethoden mit Impfstoffen. Die sekretorische Immunantwort kann durch Inhalation oder Einnahme des Antigens stimuliert werden. Dieses Konzept wurde bei der Induktion einer Infertilität durch vaginale Antikörper auf Spermienantigene genutzt. Goldberg et al. haben LDH-C4 an verschiedene Hilfsstoffe gekoppelt und Mäusen und Rhesusaffen intravaginal verabreicht, um die kontrazeptive Wirkung dieses Spermien-spezifischen Antigens zu demonstrieren [9].

In ähnlicher Weise haben Talwar et al. Zell-medierte Immunmechanismen bei der Entwicklung eines kontrazeptiven Impfstoffes unter Verwendung von „Pran neem“ (= neem oil) herangezogen. Die von diesen Wissenschaftlern vorgenommen Voruntersuchungen weisen verstärkt auf die mögliche Anwendung dieser Methode bei der Entwicklung eines kontrazeptiven Impfstoffes für den Menschen hin [10].

SP-10 Spermienantigen

Das als SP-10 bezeichnete Antigen ist ein intraakrosomales Protein und wurde aus menschlichen Spermatozoen isoliert und charakterisiert [11]. Das gereinigte SP-10 zeigt einen Polymorphismus immunogener Peptide von 18 bis 34 kDa. Wenngleich die Funktion von SP-10 derzeit nicht bekannt ist, so weisen doch aktu-

elle Daten über die SP-10 Struktur auf eine mögliche Rolle bei der Akrosomenreaktion hin. SP-10 wurde im Spermienakrosom neben der äußeren akrosomalen Membran lokalisiert.

Die Frage, wie ein intraakrosomales Antigen wie SP-10 als kontrazeptives Impfstoffantigen verwendet werden kann, ist berechtigt. Es wäre auch erwähnenswert, daß SP-10 durch Antikörper an der inneren akrosomalen Membran und im Äquatorialbereich der Spermien nach der Akrosomenreaktion nachweisbar bleibt. Neueste Ergebnisse aus einem „hemi-zona“ Spermienbindungsassay, daß Antikörper gegen SP-10 die Bindung der menschlichen Spermien an die Zona pellucida hemmen könnten, unterstützen diese Hypothese [12, 13]. In letzter Zeit wurden aktive Immunisierungstests mit weiblichen Pavianen durchgeführt, die mit menschlichem rekombinantem SP-10 immunisiert wurden und Antikörper bildeten, die mit dem Antigen reagierten. Trotz des Vorhandenseins eines hohen Antikörpertiters, wurde nur eine partielle Verringerung der Fertilität bei einigen Tieren beobachtet.

PH-20 Antigen

PH-20 ist ein Glykosyl-Phosphatidylinositol (GP-1) Membranprotein mit einem Molekulargewicht von 64 kDa und ist nur in den Testes und den Spermatozoen nachweisbar [14]. Die Immunisierung weiblicher und männlicher Meerschweinchen mit Meerschweinchen-Spermienprotein PH-20 bewirkt eine voll wirksame Kontrazeption [14]. Wenngleich menschliches PH-20 eine fast 60%ige Sequenzhomologie mit

dem Meerschweinchen PH-20 aufweist, werden die Antikörper auf Meerschweinchen PH-20 nicht an menschliche Spermatozoen gebunden. Die Studien beweisen weiters, daß es über eine geringe Immunogenität verfügt und mit den menschlichen Spermatozoen nicht kreuzreagiert, ein kritischer Endpunkt in der Entwicklung kontrazeptiver Impfstoffe [14].

HSA-63 Antigen

HSA-63 wurde aus den Testes von Mäusen und Kaninchen isoliert und teilweise mit Spermien-spezifischen monoklonalen Antikörpern charakterisiert, die die In Vitro Fertilisation bei Mäusen und einen Spermienpenetrationsassay beim Menschen hemmen [15]. Das HSA-63 Antigen besteht aus drei löslichen Glykoproteinen mit 50, 43 und 42 kDa. Das HSA-63 Antigen zeigte eine signifikante Sequenzhomologie (–79%) mit dem SP-10 Antigen. Eine aktive Immunisierung mit HSA-63 Antigen, ebenso wie mit Hyaluronidase und Akrosin, bewirkt *in vivo* keine Verringerung der Fertilität bei Versuchstieren [16].

FA-1 und FA-2

In letzter Zeit wurden drei Fertilisierungsantigene (FA-1, FA-2 und das Spaltungssignal CS-1) aus Gameten isoliert, charakterisiert und geklont, um deren immunokontrazeptiven Potentiale zu entwickeln. Die aus menschlichen Spermatozoen isolierten FA-1 (ein Glykoprotein von 51 ± 2 kDa (dimer) und 23 kDa (monomer)) und FA-2 (95 kDa) verhinderten bei Mäusen vollständig eine In Vitro Fertilisation und einen Spermienpenetrationsassay [17,

18]. Die Rolle der FA-1 und FA-2 Antigene bei der immunologischen Kontrazeption im „subhumanen“ Primatemodell wird derzeit untersucht.

Das SP-17 Antigen, ein niedermolekulares Spermienantigen, das aus Kaninchenspermien isoliert wurde, ist in den Hodenzellen und an der Oberfläche des Spermienkopfes nachweisbar. Antikörper auf SP-17 haben nachweislich die Bindung der Spermien an die Zona pellucida gehemmt [1]. Bandivedkar et al. konnten ein 80 kDa Spermienantigen isolieren, indem sie Serum einer infertilen Patientin verwendeten. Das gereinigte Protein wurde in der Folge zur Immunisierung weiblicher Ratten verwendet. Eine Infertilitätsrate von 100% wurde beobachtet [19]. Die molekulare Struktur dieses 80 kDa Proteins wird untersucht.

Wenngleich wir in der kontrazeptiven Impfstofftechnologie große Erfolge erzielen konnten, stehen wir immer noch vor zwei schwerwiegenden Problemen:

i) Viele kontrazeptive Impfstoffe bewirken nur für kurze Zeit eine Immunantwort.

ii) Bei einigen Patienten ist die Produktion der Antikörper nicht ausreichend.

Es bleibt aber die Hoffnung, diesen Problemen mit Hilfe der modernen Gentechnik und Biotechnologie beikommen zu können. Eine Polyvakzine ist ein Impfstoff, der mehrere verschiedene Antigene enthält, speziell das Spermien- oder Eiantigen könnte einen spezifischen Effekt erzielen – die Vermeidung einer Schwangerschaft.



Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Julian Frick

Urologische Ausbildung an der Universitätsklinik Innsbruck unter Prof. Dr. Marberger. Während der Ausbildungszeit mehrmonatige Aufenthalte am Karolinska Krankenhaus in Stockholm, an der Urologischen Klinik in Lyon, am Institute of Urology in London, an der Urologischen Klinik in Krakau und an der

Universitätsklinik in Zürich. 1967 und 1968 jeweils 6 Monate Ausbildung am NIH in Bethesda und 1968 am Population Council der Rockefeller Universität in New York als Rockefeller Fellow. Habilitation 1969, 1973 a. o. Professur. Seit 1976 Vorstand der Urologischen Abteilung der Landeskrankenanstalten in Salzburg.

Wissenschaftlicher Arbeitsschwerpunkt: Urologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin, Andrologie, Onkologie (v. a. Prostatakarzinom), Steinerkrankungen.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Julian Frick

*Urologische Abteilung, Landeskrankenanstalten Salzburg
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48*

Ähnlicherweise könnte man genetisch aufgetrenntes Spermien- oder Eiantigen an der Oberfläche von nicht-krankmachenden Salmonellabakterien bereitstellen, und derart einen ausreichend hohen Antikörpertiter erzeugen, um eine Konzeption zu verhindern [19].

Die Entwicklung eines oral verabreichten, aktiven Impfstoffes mit einem Darreichungssystem, durch das die lokale Produktion der Anti-Spermien-Antikörper im Reproduktionstrakt stimuliert wird, hat direkte Auswirkungen auf die Möglichkeit der Erzeugung eines sicheren und wirksamen kontrazeptiven Impfstoffes für den Menschen im nächsten Jahrtausend.

Literatur:

1. Ada GL, Griffin PD. Vaccines for fertility regulation. Cambridge University Press 1991.

2. Talwar GP. Immunology of gonadotropin-releasing hormone. J Steroid Biochem 1985; 27: 548–62.
3. Ladd A, Prabhu Y, Tsong Y, Probst T, Thau RB. Active immunization against gonadotropin-releasing hormone combined with androgen supplementation is a promising antifertility vaccine for males. Am J Reprod Immunol Microbiol 1988; 17: 121–9.
4. Giri DK, Chandhuri R, Jayshankar R, Neolaram GS, Jayaram S, Talwar GP. Histopathological changes in reproductive organs of male wistar rats following active immunization against LHRH. Exptl Mal Pathol 1990; 52: 54–62.
5. Moudgal NR, Murthy GS, Rao AI, Ravindranath N, Sairam MR, Katagi SG, Martin F. Development of FSH as a vaccine for the male – a status report on the recent research. In: Talwar GP (ed.). Immunological Approaches to Contraception and Promotion of Fertility. Plenum Press, NY., 1986.
6. Moudgal NR, Ravindranath N, Murthy GS, Dighe RR, Anandan GR, Martin F. Long term contraceptive efficacy of vaccine of ovine follicle stimulating hormone in male bonnet monkeys (Macaca radiata). J Reprod Fert 1992; 96: 91–102.
7. Talwar GP, Sharm NC, Dubey SK, Salamuddin M, Das C, Ranakrishnan S,

- Kumar S, Hingorani V. Isoimmunization against human chorionic gonadotropin with conjugates of processed beta sub-unit of the hormone and the tetanus toxoid. *Proc Nat Acad Sci* 1976; 73: 218–26.
8. Aitken RJ. Immunological Contraception. In: Waites GMH, Frick J, Baker GWH (eds.). *Current Advances in Andrology*. Monduzzi Editore, Bologna 1997.
9. Goldberg E, Wheat TE. Reduction of fertility in female baboons immunized with lactate dehydrogenase C4. *Fertil Steril* 1981; 35: 214–7.
10. Alexander NJ, Fulgham DL, Goldberg E. Contraceptive vaccine development: secretory immune response in mice and monkeys. *Vaccine Res* 1992; 1: 331–346.
11. Talwar GP. Advances in contraceptive vaccine research. *South to South Newsletter* 1994; 3: 1–3.
12. Fremeran AJ, Wright RM, Flickinger CJ, Herr JC. Tissue specificity of the acrosomal protein SP-10: A contraceptive vaccine candidate molecule. *Biol Reprod* 1994; 50: 615–21.
13. Primakoff P, Hyatt H, Tredick-Kline J. Identification purification of a surface protein and potential role in sperm-egg membrane fusion. *J Cell Biol* 1987; 104: 141–9.
14. Primakoff P, Lathrop W, Woolman L, Cowan A, Myles D. Fully effective contraception in male and female guinea-pigs immunized with the sperm protein PH-20. *Nature* 1988; 335: 543–7.
15. Zhu X, Naz RK. Sequence homology among sperm antigens involved in mammalian fertilization: search for a common epitope form immunocontraception. *Arch Androl* 1994; 33: 141–4.
16. Liu MS, Abersold R, Famm CH, Lee CYG. Molecular and developmental studies of a sperm acrosome antigen recognized by HS-63 monoclonal antibody. *Biol Reprod* 1992; 46: 931–48.
17. Conord SA, Westhusin M, Naz RK. Monoclonal antibody to human fertilization antigen-1 (FA-1) inhibits bovine fertilization in vitro: application of immunocontraception. *Biol Reprod* 1994; 51: 14–23.
18. Naz RK, Sacco A, Singh O, Paul R, Talwar GP. Development of contraceptive vaccines for humans using antigens derived from gametes (spermatozoa and zona pellucida) and hormones (human chorionic gonadotropin): current status. *Human Reprod Update* 1995; 1: 7–18.
19. Bandivdekar AH, Koide SS, Sheth AR. Antifertility effects of human sperm antigens in female rats. *Contraception* 1992; 44: 559–69.

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](#)