

Zentralblatt für Gynäkologie

Band 101

1979 Heft 7

Übersicht

Zbl. Gynäkol. 101 (1979) 433—441

Aus der Landesfrauenklinik
(Direktor: Prof. Dr. sc. med. E. Bernoth)
der Medizinischen Akademie Magdeburg

Stand und Entwicklungstendenzen immunologischer Kontrazeptionsmethoden¹

Von H. Donat

Zusammenfassung: Die Entwicklung kontrazeptiver Vakzine ist Gegenstand internationaler Forschungsvorhaben geworden. Zur Herstellung dieser schwangerschaftsverhütenden Impfstoffe bieten sich neben den Spermatozoen- und Samenplasmaantigenen auch die Antigene der Eizelle, die hormonalen Trophoblastantigene und die plazentaspezifischen Eiweißantigene an. Um unerwünschte Nebenwirkungen, besonders in Form der Kreuzreaktionen mit anderen Körperzellen, zu vermeiden, ist eine hohe Spezifität dieser Vakzine erforderlich.

Schlüsselwörter: Familienplanung — Übersicht — Immunologische Kontrazeptionsmethoden.

Summary: The development of contraceptive vaccines is matter of international research. Among antigens possible unique to the reproductive process, sperm antigens, antigens of seminal plasma and of the ovum, antigens of placental hormones and of placenta specific proteins appear suitable targets of the production of fertility regulating vaccines. High specificity of these vaccines can prevent cross reaction with other body cells.

1. Anti-Spermatozoen-Immunität als Möglichkeit der Kontrazeption

Die wichtigsten Probleme bei der Herstellung schwangerschaftsverhütender Impfstoffe sind die genaue Identifizierung und Isolierung der spermatozoen-spezifischen Antigene und die Charakterisierung der spezifischen Immunreaktion, die eine Sterilität verursacht. Die endgültige Lösung dieser Aufgabe ist erforderlich, bevor die Anti-Spermatozoen-Immunität als eine sichere Methode der Empfängnisverhütung eingesetzt werden kann. Die Zahl der Spermaantigene ist relativ hoch, und ein Großteil von ihnen kommt ubiquitär in verschiedenen Sekreten und Geweben vor. Die Vielzahl der bisher bekannten Fakten über die Immunreaktionen bei Spermaimmunität zeigen die Komplexität dieses Vorganges und dessen zeitlich schwer definierbare Variationen [1, 2, 3, 10, 11, 15, 17, 20, 26, 35]. Eine immunologische Fertilitätskontrolle erfordert eine hohe Spezifität und Sicherheit, die zur Zeit noch nicht gewährleistet ist.

1.1. Immunologische Reduzierung der männlichen Fertilität

Auf der experimentellen Grundlage der Autoimmunorchitis beim Tier, die ein organ-spezifisches Immunsyndrom darstellt, das durch Injektionen mit autologen oder homo-

¹ In Zusammenarbeit mit dem VEB Jenapharm.

logen Testes oder Spermatozoen mit Freundschem kompletten Adjuvans erzeugt werden kann, bieten sich auch Ansatzpunkte für eine Fertilitätsunterdrückung beim Mann. Bei den immunisierten Tieren entwickelt sich eine Hodenschädigung mit Zerstörung des Keimepithels und einer Azoospermie. Bei der Autoimmunorchitis kommt es zum Durchbrechen der physiologischen Blut-Hoden-Barriere, besonders im Bereich des Rete testis und der efferenten Tubuli, wobei die Lymphozyten die initiale Zerstörung bewirken sollen, so daß anschließend zytotoxische Antikörper und Komplement eindringen können [26, 45].

Die Alteration und Blockierung des efferenten Systems führt dann zu einer sekundären immunologisch bedingten Läsion in den Samenkanälchen. Die Immunantwort bei dieser Form der Orchitis führt zur Bildung von zirkulierenden und zellgebundenen Antikörpern, und es können sich Überempfindlichkeitsreaktionen vom Sofort- und verzögerten Typ entwickeln. Es besteht nur eine geringe Korrelation zwischen Auftreten und Ausmaß der Hodenläsion und den Immunreaktionen. Die Autoimmunorchitis kann passiv durch Immunzellen übertragen werden, aber selten und unvollständig durch Serum [14, 24, 25, 27].

Ein ermutigender Aspekt im Hinblick auf den Einsatz der bisher experimentellen Autoimmunorchitis zur Regulierung der männlichen Fertilität, obwohl dabei bis zu einem gewissen Grad das Hodengewebe zerstört wird, ist der Umstand, daß eine hormonelle Depression fehlt und innerhalb von sechs Monaten nach den Injektionen die Fruchtbarkeit zurückkehrt.

In einer Untersuchungsreihe beim Menschen [32] wurden Männer mit einem Prostatakarzinom vor der Orchidektomie mit Hodenextrakt und Adjuvans immunisiert. Ein Teil der Männer entwickelte eine klassische aber abgeschwächte Form der allergischen Orchitis mit niedrigem Antikörpertiter, positiver Hautreaktion und einer herdförmigen Zerstörung des Keimepithels.

Verschiedene andere Verfahren wurden erprobt [28, 38, 39], um eine immunologische Aspermatogenese bei Tieren zu erzeugen. In der Endkonsequenz zielten alle Verfahren darauf hin, die Blut-Hoden-Barriere auf diese oder jene Weise zu zerstören. Wenn ein Hoden verschiedenen Insulten ausgesetzt wurde, wie mechanische Traumatisierung, Hitze, Kälte oder Injektionen von Terpentin oder Freundschem kompletten Adjuvans resultierte ein Autoimmunorchitis-Syndrom mit Läsionen im anderen Hoden. Immunisationen mit Antigenmaterial der akzessorischen Geschlechtsdrüsen oder des Seminalplasmas können ebenfalls zur Immunorchitis führen. Das Spektrum der Kreuzreaktionen ist jedoch erhöht, wenn nach der Induktion einer Aspermatogenese eine Immunisierung mit anderen Geweben, wie z. B. Gehirn oder Speicheldrüse, erfolgt.

Bei einigen Experimenten am Menschen wurde nach einseitigen Hodeninfusionen mit heißem Wasser eine Autoimmunläsion hervorgerufen, die im anderen Hoden 60 Tage später nach der Orchidektomie festgestellt werden konnte [32].

Chemische Substanzen, wie Alpha-Chlorohydrin und Kadmium, können ebenfalls Läsionen im Rete testis und in den efferenten Ductuli verursachen mit immunologischer Aspermatogenese und Infertilität [16]. Es entstehen Granulome und Fibrosen im Nebenhodenkopf, die eine Destruierung mit Rückstau und Rupturierung der Samenkanälchen verursachen. Es erfolgt eine Phagozytose der Spermatozoen und ihrer Vorstufen und der Kontakt der Antigene mit dem Immunsystem.

Der bilaterale experimentelle Verschluß der Vasa deferentia hat einen ähnlichen Effekt, der noch unterstützt werden kann durch Freundsches Adjuvans [21].

Eine effektive Immunisierung mit Aspermatogenese und Infertilität kann erzeugt werden bei Meerschweinchen durch drei Injektionen von Hodenantigenen, die chemisch durch Konjugation mit einem Hapten modifiziert wurden [34].

1.2. Immunologische Unterdrückung der weiblichen Fertilität

Zahlreiche Untersuchungen liegen über die experimentelle Isoimmunisierung bei weiblichen Tieren mit Antigenen der männlichen Reproduktionsorgane und einem Effekt auf die Fertilität vor.

Aus den Jahren 1920 bis 1934 sind 12 Publikationen über die immunologische Kontrazeption bekannt. Rosenfeld [37] versuchte, drei Frauen mit mehrfachen subkutanen Injektionen menschlicher Spermien zu immunisieren. Bei zwei Frauen wurde eine leichte lokale Reaktion beobachtet, aber keine ausreichende Kontrazeption, wenn auch der serologische Beweis einer Spermaimmunität erbracht werden konnte.

Baskin [4] berichtete über 20 Frauen, die in wöchentlichen Abständen 3 intramuskuläre Injektionen mit 5 bis 20 ml frischem menschlichen Samen erhielten. Die Injektionen lösten keine Nebenerscheinungen aus, und in allen Fällen, bis auf einen, wurde eine humorale Spermienzytotoxizität induziert, die 12 Monate anhielt. Es traten keine Schwangerschaften ein, solange die serologischen Reaktionen positiv waren. Im Jahre 1937 wurde Baskin von den Vereinigten Staaten ein Patent zuerkannt für die Entwicklung der Spermatozoen-Vakzine.

Eine andere Möglichkeit zur immunologischen Reduzierung der weiblichen Fruchtbarkeit besteht in der Isoimmunisierung mit Enzymen der Spermatozoen. In den Säugertierspermien konnten bisher über 20 Enzyme allein im Akrosom identifiziert werden. Die akrosomale Hyaluronidase, die eine bedeutende Rolle für die Spermienpenetration durch den Cumulus oophorus spielt, ist gewebs- und artspezifisch. Aktive oder passive Immunisation von Kaninchen oder anderen Tieren inhibiert deren Fertilität [33]. Die akrosomale Proteinase Akrosin ist ein trypsinähnliches Enzym, das die Spermienpenetration durch die Zona pellucida ermöglicht [46].

Studien über die spezifische Wirkung von Anti-Akrosin-Antikörper auf die Fertilität stehen noch aus. Ebenso verhält es sich mit genaueren Untersuchungen über die Spermienenzyme SDH und Neuraminidase. Sehr hoffnungsvoll sind die Experimente mit dem spermatozoen-spezifischen Enzym LDH-x [19]. Dieses Enzym ist im Mittelstück der Spermatozoen lokalisiert und hat auto- und isoantigene Eigenschaften. Antikörper gegen LDH-x blockieren die Spermienpenetration, und immunisierte weibliche Tiere zeigen eine reduzierte Fertilitätsrate. Die Immunreaktionen durch LDH-x können eventuell die Penetration der Spermien in die Eizelle verhindern oder zu Schädigungen an den Samenfäden führen, so daß die spätere embryonale Entwicklung gestört wird.

Die Rolle der Samenplasmaantigene zur Erzeugung einer isoimmunitären Infertilität scheint nicht bedeutend zu sein. Im Gegensatz zum experimentellen Modell der Autoimmunorchitis beim Mann hat die Immunisation der Frau mit Seminalplasma oder Extrakten aus den akzessorischen Geschlechtsdrüsen nur einen geringen Effekt auf die Fertilität, auch wenn humorale Antikörper erzeugt werden. Für die immunologische Fertilitätskontrolle sind folglich nur die spermatozoenspezifischen Antigene von Bedeutung.

Eine weitere Möglichkeit in diesem Zusammenhang ergibt sich aus den Beobachtungen von Cohen [9], der bei mehreren Spezies 2 genetisch verschiedene Populationen von Spermien mit unterschiedlichen antigenen Eigenschaften feststellte. Eine kleine Population bestand aus fertilen Spermien, während der größte Teil der Spermien biologisch überflüssig war. Die immunologische Identifizierung dieser fertilen Spermienpopulation und ihre Verwendung zur Immunisierung und damit zur Fertilitätskontrolle dürfte von Interesse für die weitere Forschung sein.

Die nachgewiesenen Alloantigene der Spermatozoen ergeben ebenfalls die Möglichkeit einer Immunisierung. Das Wissen über dieses spezielle Gebiet der Immunogenetik ist jedoch sehr lückenhaft, so daß sich hier noch keine praktischen Ansatzpunkte ableiten lassen.

1.3. Induktion einer lokalen Anti-Spermatozoen-Immunität

Die Möglichkeit, eine lokale Immunität im weiblichen Genitaltrakt auszulösen und zur Kontrazeption einzusetzen, scheint gegeben, da die lokale Produktion von IgA in der Schleimhaut nach Antigenapplikation nachgewiesen ist. Die Synthese der Immunglobuline erfolgt durch spezielle Plasmazellen in der Lamina propria und die der sekretorischen Komponente durch die Epithelzellen. Die beiden Komponenten vereinigen sich in der Membran oder im apikalen Zytoplasma der Epithelzellen [2]. Die Immunglobuline

IgA und IgG sind in der Zervixschleimhaut [41] und im Zervikalsekret [12, 13] in meßbaren Konzentrationen vorhanden. Die IgM-Werte sind sehr gering. Während Spermatozoen-Antikörper in Zervikalsekret mehrfach nachgewiesen sind, ist die Immunkompetenz des Endometrium und der Tubenschleimhaut noch fraglich. Die Entwicklung eines Immunstatus im weiblichen Genitaltrakt kann nicht nur durch eine lokale Antikörperproduktion erreicht werden, sondern auch durch eine allgemeine Immunisierung [8]. Der Transfer der zirkulierenden Antikörper in den weiblichen Genitaltrakt hängt ab von der Permeabilität der Serumproteine, die allgemein sehr niedrig ist, aber zyklusabhängige Schwankungen zeigt [13]. Ein alternativer Weg besteht auch über die Peritonealflüssigkeit und über die Follikelflüssigkeit, die beide einen relativ hohen Immunglobulinspiegel aufweisen. So könnten die Antikörper in die Eileiter gelangen und einen Effekt auf die Fertilisation ausüben.

2. Entwicklung kontrazeptiver Vakzine auf der Grundlage der Eizellantigene

Die Eizelle bietet nach Shivers [43] günstige Möglichkeiten für eine immunologische Fertilitätsregulierung. Das Ovum ist sowohl im Ovar als auch nach der Ovulation von Flüssigkeit, Zellen und Makromolekülen umgeben, die antigene Eigenschaften haben [40]. Die wichtigsten Antigene um und in der Eizelle sind in der Follikelflüssigkeit, dem Cumulus oophorus, der Corona radiata, der Zona pellucida, in der Membrana vitellina, in der Eimembran und in der Eirinde enthalten. Die spezifischen Antikörper gegen das Ovum können die Eireifung, die Ovulation, die Auflockerung des Cumulus und der Corona und damit die Spermienpenetration verhindern. Außerdem können sie die Haftung der Zona pellucida und Membrana vitellina, die Passage der Eizelle und des Embryos durch den Genitaltrakt und schließlich die Abstoßung der Zona pellucida und auch die Implantation negativ beeinflussen. Entscheidend für die Entwicklung der Eizelle und des Embryos ist die Zeitspanne, in der sie dem Einfluß spezifischer Antikörper ausgesetzt sind. Das Ovum kann diesem Einfluß bereits im Ovar mehrere Tage unterliegen, nach der Ovulation im Eileiter mehrere Stunden und der Keimling wieder mehrere Tage bis zur Implantation. Da die Immunglobuline in der Follikel- und Tubenflüssigkeit vorhanden sind, reicht bei der relativ langen Kontaktzeit zwischen Ovum und umgebendem Medium ein geringer Antikörpertiter aus, um die Eizelle zu schädigen.

2.1. Antigene der Follikelflüssigkeit

Um ein hochtitriges Antiserum gegen das Ovum zu erhalten, ist die Anwesenheit von möglichst spezifischen Antigenen erforderlich. In der Follikelflüssigkeit des Menschen konnten bisher 4 bis 5 spezifische Antigene nachgewiesen werden, einige davon auch im Zervixschleim nach der Ovulation.

2.2. Antigene des Cumulus oophorus und der Corona radiata

Der Cumulus und die Corona haben nach heutigen Kenntnissen keine gewebsspezifischen Antigene. Von Interesse ist die Beobachtung, daß die Penetration der Spermatozoen und die Dispersion des Cumulus durch spezifische Anti-Spermien-Enzym-Antikörper blockiert werden kann.

2.3. Antigene der Zona pellucida

Die Antigene der Zona pellucida, eine azelluläre und gelatineartige Schicht um das Ovum, sind bisher vorwiegend bei Tieren untersucht worden, dafür aber sehr eingehend. Die Begründung dafür liegt in der Bedeutung der Zona pellucida, die neben dem mechanischen Schutz die osmotische Regulation übernimmt, das Eindringen vieler Spermien verhindert (Polyspermieblock), die Artpezifität der Fertilisation bestimmt und die Entwicklung des Blastomers unterstützt.

Die Antigene der Zona sind präovulatorisch, vor und nach der Fertilisation und in allen embryonalen Stufen, bis die Zona abgestoßen wird, nachweisbar.

Antikörper gegen die Zona alterieren sie an der Oberfläche und bewirken eine Veränderung ihrer Lichtstreuung. Sie verhindern die Spermienanheftung und die Penetration und blockieren die Implantation.

Die Gewebsspezifität der Zona-Antigene wird allgemein als gesichert angesehen, in keinem anderen Gewebe wurden die Zona-Antigene bisher nachgewiesen. Antikörper gegen andere Gewebe, wie z. B. Uterus, Eileiter oder gegen Follikelflüssigkeit oder Serum, reagieren nicht mit der Zona [40, 43].

2.4. Antigene der Eizelloberfläche

Die Antigene der Eizelle selbst wurden ebenfalls untersucht, bisher aber auch nur bei Tieren. Mit Hilfe von Kaninchenantisera gegen Mäuseeizellen wurde ein Oberflächenantigen der Eizelle identifiziert, das eine Kreuzreaktion mit SV-40-Tumoviren zeigte. Die Möglichkeit, die Eiantigene zur Herstellung kontrazeptiver Vakzine einzusetzen, wurde noch nicht versucht. Erfolgversprechender ist der Einsatz von Heteroantikörpern gegen die Zona pellucida.

3. Fertilitätsvakzine auf der Grundlage hormonaler Trophoblastantigene

Die Plazenta produziert eine Reihe von biologisch aktiven Proteinen, die für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und die Entwicklung des Feten notwendig sind. Eingehend wurden die beiden Plazentahormone Choriongonadotropin (HCG) und Chorionsomatotropin (HCS) hinsichtlich ihrer fertilitätsreduzierenden Wirkung untersucht [44].

Die passive Immunisierung mit HCS-Antiserum führte übereinstimmend bei Ratten, Kaninchen und Pavianen zur Unterbrechung der Schwangerschaft. Durch aktive Immunisierung dieser Tiere konnte eine herabgesetzte Fertilität erreicht werden. Die aktive Immunisierung von Pavianen mit nichtgereinigten Präparaten von Pavian-Somatotropin (CS) bewirkte eine auffallende Fertilitätsreduzierung, während die Immunisation mit hochgereinigtem Pavian-CS keinen Antifertilitätseffekt zeigte.

Die Immunisation von Frauen in der Menopause oder von sterilisierten Frauen mit chemisch verändertem HCG ergab die Bildung von Antikörpern, die mit dem luteinisierendem Hormon (LH) reagierten und einen bestehenden Menstruationszyklus veränderten. Antikörper gegen die β -Gruppe des HCG, die von immunisierten Kaninchen, Schafen und Pavianen gewonnen wurden, reagierten ebenfalls mit menschlichem LH und bewirkten eine Infertilität oder Unterbrechung der Schwangerschaft bei Pavianen. Antikörper gegen die natürlichen oder synthetischen Peptide der C-terminalen Gruppe von β -HCG reagierten mit HCG, aber nicht mit menschlichem LH. Diese Antikörper neutralisierten aber die HCG-Wirkung in vivo.

4. Kontrazeptive Vakzine auf der Grundlage plazentarer Proteinantigene

Folgende Eiweiße sind nach Bohn [7] als plazentaspezifisch zu betrachten: (Tab. I)

Die Eiweißantigene der Plazenta, die als Grundlage für die Entwicklung kontrazeptiver Vakzine dienen sollen, müssen folgende Bedingungen erfüllen:

1. Sie müssen plazentaspezifisch sein und nicht mit anderen Geweben oder Körperflüssigkeiten Kreuzreaktionen zeigen.
2. Sie müssen in reiner Form zur Verfügung stehen und auch in ausreichender Menge.
3. Die Autoimmunisation mit diesen Antigenen muß die Implantation verhindern oder unterbrechen zu einem sehr frühen Schwangerschaftsstadium ohne wesentliche Nebenwirkungen.

Tabelle 1. Plazentaspezifische Proteine (nach Bohn [7])

Hormone	
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HPL	Humanes Plazentalaktogen
HCT	Humanes Chorionthyreotropin
Enzyme	
HSAP	Hitzestabile alkalische Phosphatase
CAP	Zystinaminopeptidase
17 β - HSD	17 β - hydroxysteroid- dehydrogenase
Andere Proteine	
α 2-Globulin	Krieg [30]
3 plazentare Antigene	Schultze-Mosgau und Fischer [42]
SP ₁	Bohn [5]
PP ₅	Bohn [6]
PAPP-A	Lin und Mitarb. [31]
IPA-c	Gaugas und Mitarb. [18]

Die bisher bekannten plazentaspezifischen Antigene sind in Tabelle I dargestellt und auch zum größten Teil hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften untersucht.

Zur Zeit werden mit Unterstützung der WHO intensive Forschungen betrieben, um den Antifertilitätseffekt der HCG- und HPL-Antisera zu analysieren.

Gusdon [22] behandelte Ratten mit Kaninchen-Anti-Human-Plazentalaktogen (HPL) und beobachtete eine intrauterine Entzündungsreaktion mit Destruktion fetalen Gewebes. Die so behandelten 18 Tiere wurden mehrfach schwanger, es kam aber zu keiner normalen Lebendgeburt.

Mit Antisera gegen die Plazentaenzyme sind bisher keine Untersuchungen hinsichtlich ihrer Antifertilitätswirkung durchgeführt worden.

Eingehend wurde in diesem Zusammenhang das plazentaspezifische Protein SP₁, ein Glykoprotein, untersucht und in reiner Form dargestellt. Es wird im Synzytiotrophoblasten synthetisiert und kann ab 6. Schwangerschaftswoche bereits im mütterlichen Blut festgestellt werden. Immunochemisch mit dem menschlichen SP₁ identische Antigene sind auch in den Plazenten und im Schwangerserum subhumaner Primaten identifizierbar, aber nicht bei phylogenetisch niedrigeren Tieren.

Bei Affen konnte durch aktive und passive Immunisierung mit humanem SP₁ ein Antifertilitätseffekt erreicht werden. Ein Anti-SP₁-Serum vom Kaninchen bewirkte bei intravenöser Applikation bei 8 von 10 schwangeren Affen einen Abort. Wurden fertile weibliche Affen aktiv mit reinem oder mit Hapten angelagertem SP₁ immunisiert, trat entweder keine Schwangerschaft ein, oder es kam nach 20 bis 110 Tagen zum Abort. Die bisherigen Ergebnisse werden optimistisch eingeschätzt und zeigen eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung fertilitätsregulierender Vakzine.

5. Nebenwirkungen der Immunisierung

Von den möglichen Gefahren einer immunologischen Fertilitätskontrolle steht die kreuzreaktive Autoimmunität an erster Stelle. Die ausgeprägten Kreuzreaktionen der Antikörper gegen Seminalplasmakomponenten sind gut bekannt. Von größerer Bedeutung ist aber die Möglichkeit, daß Spermatozoenantigene gemeinsame Epitope mit den Antigenen anderer Gewebe haben können. Irvine und Mitarb. [23] berichteten, daß das Serum eines Patienten mit Addisonscher Krankheit sowohl mit Spermatozoen als auch mit den Zellen der Nebennierenrinde reagiert. Korguth und Mitarb. [29] wiesen bei einem Patienten mit Myasthenia gravis nach, daß die antineuronalen Antikörper in seinem Serum eine Kreuzreaktion mit Spermatozoen zeigten. Antinukleäre Anti-

körper wurden von Rizov und Mitarb. [36] in einem hohen Prozentsatz bei infertilen Frauen gefunden.

Diese Beispiele demonstrieren, daß die Langzeitkontrazeption auf immunologischer Grundlage noch eingehende Untersuchungen voraussetzt. Gleichzeitig liegt die Schlußfolgerung nahe, daß die immunologisch bedingte Sterilität und Infertilität nur ein Teil eines breiten Spektrums von Immunerkrankungen darstellt.

6. Schlußfolgerungen

Für den klinisch tätigen Arzt, der sich mit den Fragen der Fertilität befaßt, ist der Immunisierungsvorgang bei Mann und Frau, der zum Entstehen von Spermatozoenantikörpern führt, von Interesse. Der Androloge ist vorwiegend mit dem Problem der Autoimmunisierung konfrontiert, die beim Mann zur Autoimmunorchitis und ihren abgewandelten Formen führen kann. Der Gynäkologe kann die durch eine Isoimmunisierung entstandenen Spermatozoenantikörper bei einem Teil der Frauen nachweisen, die wegen Kinderwunsch seine Sprechstunde aufsuchen. Die Entwicklung kontrazeptiver Vakzine ist ein Forschungsgebiet von internationalem Interesse geworden. Der Einsatz derartiger Vakzine würde auch in den Entwicklungsländern eine Geburtenkontrolle ermöglichen. In der Literatur finden sich bereits ältere Angaben über erfolgreiche Immunisierungen von Frauen mit Spermatozoen und anschließender Unfruchtbarkeit über Jahre, jedoch konnten neuere Untersuchungen diese Scheinerfolge widerlegen. Neben den Samenfäden und dem Seminalplasma bieten sich besonders die Antigene der Eizelle, die hormonalen Trophoblastantigene und die plazentaspezifischen Eiweißantigene zur Herstellung von kontrazeptiven Vakzinen an. Die bisher im Tierversuch durchgeführten Experimente sind erfolgversprechend.

Die Anwendung der schwangerschaftsverhütenden oder -unterbrechenden Impfstoffe kann jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen nach sich ziehen, die besonders in Form der Kreuzreaktionen mit anderen Zellen Alterationen in anderen Geweben oder Organen verursachen. Es muß deshalb neben einer ausreichenden Sicherheit hinsichtlich des schwangerschaftsverhütenden Effekts eine hohe Reinheit der Antigene und eine große Spezifität dieser Vakzine gefordert werden.

Literatur

1. Ansbacher, R., und Gangai, M. P.: Testicular biopsy: sperm antibodies. *Fertil. & Steril.* 26 (1975) 1239–1242.
2. Austin, C. R.: Fate of spermatozoa in the female genital tract and the problem of induction of local anti-sperm immunity in women. III. *Int. Symp. Imm. Reprod.*, Varna 1975.
3. Bandhauer, K.: Zum Problem der Antigeneigenschaften des menschlichen Samenplasmas. *Wiener med. Wochenschrift* 116 (1966) 318–321.
4. Baskin, J. M.: Temporary sterilization by the injection of human spermatozoa. *Amer. J. Obstet. & Gynecol.* 24 (1932) 892–897.
5. Bohn, H.: Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsproteinen in der menschlichen Placenta sowie ihre quantitative immunologische Bestimmung im Serum schwangerer Frauen. *Arch. Gynäkol.* 210 (1971) 440–457.
6. Bohn, H.: Nachweis und Charakterisierung von löslichen Antigenen in der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäkol.* 212 (1972) 165–175.
7. Bohn, H.: The protein antigens of human placenta as a basis for the development of contraceptive vaccine. III. *Int. Symp. Imm. Reprod.*, Varna 1975.
8. Cinader, B., und de Weck, A.: Immunological response of the female reproductive tract. *WHO-Workshop, Genua 1975.* Scriptor Copenhagen 1976.
9. Cohen, J.: Gametic diversity within an ejaculate. In: *The functional anatomy of the spermatozoon.* Hrsg. Afzelius, B. Oxford: Pergamon Press Ltd. 1974.
10. Donat, H.: Zur Spermmunität der Frau. *Allergie u. Immunol.* 18 (1972) 121–124.
11. Donat, H.: Immunologisch bedingte Fertilitätsstörungen der Frau. *Zbl. Gynäkol.* 95 (1973) 321–326.
12. Donat, H.: Immunelektrophoretische Zervixschleimanalysen. *Zbl. Gynäkol.* 95 (1973) 327–332.
13. Donat, H., und Schiller, S.: Immunglobulingehalt des Zervikalsekrets. *Zbl. Gynäkol.* 99 (1977) 1055–1059.

14. Dondero, F., und Isidori, A.: Autoimmunisation antitesticulaire chez l'homme. *Ann. Endocrinol.* 33 (1972) 417–425.
15. Edwards, R. G.: Immunology of conception and pregnancy. *Brit. med. Bull.* 26 (1970) 72–78.
16. Ericsson, R. J. und J. M. Andress: Chemically induced autoimmunisation in male rats. In: *Immunology of reproduction*. Hrsg. Bratanov, K. und Mitarb. Sofia: Bulgarian Acad. Sci. Press. 1973.
17. Galbis, M., Abad, L., und Deudero, J.: Sterilidad de origen inmunológico. *Acta ginecol.* 20 (1969) 731–798.
18. Gaugas, I. M., Wright, C., und Curzen, P.: Human placental heteroantigens demonstrable by immunodiffusion. *Brit. J. exper. Pathol.* 55 (1974) 478–486.
19. Goldberg, E.: Effects of immunisation with LDH-x on fertility. In: *Immunological approaches to fertility control*. 7th Karolinska symposium on research methods in reproductive endocrinology. Hrsg. Diezfalusy, E. 1974.
20. Günther, E.: Die Spermmunität der Frau. — Eine Literaturübersicht. *Z. ärztl. Fortbild.* 63 (1969) 747–752.
21. Günther, E.: Bioassays about pathogenesis of auto-immune aspermatogenesis. In: *Immunology of reproduction*. Hrsg. Bratanov, K., und Mitarb. Sofia: Bulgarian Acad. Sci. Press. 1973.
22. Gusdon, J. P.: A long-term follow-up of passively immunologically sterilized rats. *Amer. J. Obstet. & Gynecol.* 118 (1974) 1145–1146.
23. Irvine, W. J., Chan, M. M., und Scarth, L.: The further characterisation of autoantibodies reactive with extra adrenal steroid-producing cells in the adrenal cortex. *Clin. & exper. Immunol.* 4 (1969) 489.
24. Isidori, A., Dondero, F., und Lombardo, D.: Autoimmunization in male infertility. *Immunology of reproduction*, Sofia: Bulgarian Acad. Sci. Press. 1973.
25. Johnson, M. H.: An immunological barrier in the guinea-pig testis. *J. Pathol.* 101 (1970) 129–139.
26. Jones, W. R., Ing, R. M. Y., und Hobbin, E. R.: Approaches and perspectives in the development of anti-sperm immunity as a contraceptive principle. III. *Int. Symp. Imm. Reprod.*, Varna 1975.
27. Katsh, S., Aguirre, A., Willson, I. T., und Katsh, G. F.: Aspermatogenesis. Exploration as a model for auto-allergic diseases. *Internat. Arch. Allergy & appl. Immunol.* 42 (1972) 169–174.
28. Kiddy, C. A., und Rollins, R. M.: Infertility in female guinea pigs injected with testis. *Biol. Reprod.* (1973) 545–549.
29. Kornguth, S. E., Hanson, J. C., und Chun, R. W. M.: Antineuronal antibodies in patients having myasthenia gravis. *Neurology* 20 (1970) 749.
30. Krieg, H.: Die Immunogenität der menschlichen Placenta. *Arch. Gynäkol.* 211 (1971) 298.
31. Lin, T. M., Halbert, S. P., Kiefer, D., Spellacy, W. N., und Gall, S.: Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Amer. J. Obstet. & Gynecol.* 118 (1974) 223–236.
32. Mancini, R. E.: Immunological approaches to fertility control. In: *Control of human fertility*. Nobel Symposium, No. 15. Diezfalusy, E., und Borell, V. Stockholm: Almquist und Wiksell 1971.
33. Metz, C. B.: Effects of antibodies on gametes and fertilisation. *Biol. Reprod.* 6 (1972) 358.
34. Pokorna, Z., und Vojtiskova, M.: Auto-immune damage of the testes induced with chemically modified organ-specific antigen. *Folia biol.* 10 (1964) 261.
35. Rätz, K.-H., Mattheus, A., Piskazek, K., Krishnan, S., Storch, H., Donat, H., Schreiber, G., Koeh, H.-J., Knopf, B., und Günther, E.: Untersuchungen zur Sperma-Immunität. *DDR-Med.-Rep.* 6 (1977) 1092–1096.
36. Rizov, B., Raychev, R., Kozhuharov, B., und Kozhuharov, M.: Immunological reactions in endocervicitis. In: *Immunology of reproduction*. Hrsg. Bratanov, K., und Mitarb. Sofia: Bulgarian Acad. Sci. Press. 1973.
37. Rosenfield, S. S.: Semen injections with serologic studies. *Amer. J. Obstet. & Gynecol.* 12 (1926) 385.
38. Rümke, Ph.: Autoimmunität gegen Spermatozoen und Unfruchtbarkeit des Mannes. *Andrologie* 4 (1972) 191–200.
39. Rümke, Ph., und Hekman, A.: Autoimmunity to spermatozoa. *Bibliogr. Reprod.* No. 25, 1975.
40. Sacco, A. G., und Shivers, C. A.: Localization of tissuespezifische antigens in the rabbit ovary, oviduct and uterus by the fluorescent antibody technique. *J. Reprod. & Fertil.* 32 (1973) 415–420.
41. Schiller, S., und Donat, H.: Immunglobulinkonzentrationen der Zervixschleimhaut. *Zbl. Gynäkol.* 97 (1975) 1502–1506.
42. Schultze-Mosgau, H., und Fischer, K.: Nachweis spezifischer Placenta-Antigene im Serum Schwangerer. *Arch. Gynäkol.* 210 (1971) 458–465.
43. Shivers, C. A.: Antigens of the ovum as a potential basis for the development of contraceptive vaccine. III. *Int. Symp. Imm. Reprod.* Varna 1975.

44. Stevens, V. C.: Perspectives of development of a fertility control vaccine from hormonal antigens of the trophoblast. III. Int. Symp. Imm. Reprod. Varna 1975.
45. Voisin, G. A., und Toullet, F.: Auto-immune aspermatogenic orchitis (AIAO) induced by different spermatozoa autoantigens and different immunopathological mechanisms. Immunology of reprod., Sofia: Bulgarian Acad. Sci. Press. 1973.
46. Zaneveld, J. D., Schumacher, G. P. B., und Travis, J.: Human sperm acrosomal proteinase: antibody inhibition – on immunologic dissimilarity to human pancreatic trypsin. Fertil. & Steril. 24 (1973) 479–483.

Anshr. d. Verf.: OA Dr. med. H. Donat,
Landesfrauenklinik der Medizinischen Akademie,
DDR-3010 Magdeburg, Gerhart-Hauptmann-Str. 35

Buchbesprechungen

Die programmierte Geburt (1. Freiburger Kolloquium). Hrsg.: Hillemanns, H. G., und Steiner, H. XII, 143 S. mit 67 Abb. und 102 Tab., 15,5 × 23 cm. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1978. Kartoniert.

Dieser Band enthält 42 Vorträge und zusammengefaßte Diskussionen, die zum Thema der „Programmierten Geburt“ anlässlich des 1. Freiburger Kolloquiums im September 1976 gehalten wurden. Im einzelnen werden die Definition, die historische Entwicklung, die Indikation, die Methoden der Geburtseinleitung, die medikamentöse Steuerung der Wehentätigkeit und die erzielten Ergebnisse dargestellt und zum Teil kritisch diskutiert. Inzwischen haben viele Kliniken Erfahrungen mit dieser Methode der Geburtseinleitung gesammelt. Erkennbar ist die Notwendigkeit der langfristigen Überwachung in der Schwangerschaft, wie anders könnte sich der Geburtshelfer zu den wichtigen Fragen der fetalen Reife und der optimalen Plazentaleistung äußern. Die elektronische Zustandsüberwachung des Kindes ist ebenso eine der Voraussetzungen für die programmierte Geburt, wie die medikamentöse Steuerung der Wehentätigkeit. Die Frage Oxystin oder Prostaglandine ist dabei nicht vordergründig, beide Substanzen sind gut wirksam, erkennbare Vorteile sprechen bei ungünstigem Pelvis Score für die Prostaglandine. – Die dargestellten Probleme und Ergebnisse werden durch 67 Abbildungen und 102 Tabellen ergänzt, womit der Informationsgehalt wesentlich erhöht wird. Die breite Palette der aufgegriffenen Fragen zum Thema der programmierten Geburt spricht einen großen Leserkreis an. – Sowohl der wissenschaftlich interessierte Leser, aber ganz besonders der klinisch tätige Geburtshelfer wird in diesem Buch interessante Beiträge und Anregungen finden.

H. H a l l e (Berlin)