

Immunologische Infertilität

Arbeitskreis Andrologie der Dermatologen
Verfasser: Walter Krause, Marburg

Fassung 20.2.2008

Definition, Epidemiologie

“Immunologische Infertilität” beschreibt das Ausbleiben einer Konzeption als Folge von Störungen des Immunsystems an den reproduktiven Organen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Störungen beruht auf dem Vorliegen von Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA). Oocyten-Antikörper sind zwar in der Literatur beschrieben worden, über daraus resultierende Krankheitsbilder ist aber nichts bekannt. Antikörper gegen weitere bei der Reproduktion beteiligte Gewebe sind bisher nicht untersucht.

Wenn ASA beim Mann vorkommen, erfüllen sie die Kriterien von Autoimmun-Krankheiten (Rose und Bona, 1993). sofern sie nach ihrer Bindung an Antigene der Spermatozoen-Oberfläche Funktionsstörungen der Spermatozoen hervorrufen. ASA sind stets polyklonal und können an Antigene mit und ohne funktionelle Relevanz binden (Koide et al., 2000).

In der Literatur werden Häufigkeiten von ASA bei bis zu 60% der männlichen und weiblichen Patienten von Infertilitätssprechstunden angegeben (Witkin et al., 1989; Cropp and Schlaff, 1990). Die äußerst unterschiedlichen Häufigkeitsangaben haben mehrere Gründe:

- (1) Unterschiedliche Methoden und unterschiedliche biologische Substrate (Serum, Ejakulatplasma, Zervixmukus) kamen zur Untersuchung.
- (2) Die Höhe der klinisch relevanter Antikörpertiter ist nicht definiert.
- (3) Die Prozentsätze beziehen sich unterschiedlich auf alle infertilen Patienten oder nur solche mit anomalen Samenzellparametern.
- (4) Der wichtigste Grund ist die Unkenntnis der spezifischen Bindungsantigene (s. folgende Kapitel).

Literatur

Cropp CS, Schlaff WD. Antisperm antibodies. Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz). 1990;38:31-46.

Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 2000;224:123-32.

Rose NR, Bona C: Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revised) Immunol. Today 1993;14: 426

Witkin SS, Chaudhry A. Relationship between circulating antisperm antibodies in women and autoantibodies on the ejaculated sperm of their partners. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161: 900-3.

Ätiologie und Pathogenese

Die Hodentubuli, die Tubuli des Rete testis, Nebenhodengang und Samenstrang sind immunologisch privilegierte Regionen. Die Entwicklung von ASA beim Mann setzt eine Sequestration von Antigenen oder der ganzen Keimzellen durch die Blut-Hoden-Schranke oder die anderen Barrieren voraus. Während der Reifung der Spermatogenese entstehen neue, bis dahin dem Immunsystem unbekannt Antigenen an den Spermatozyten und Spermatischen. Wenn diese Antigenen mit immunkompetenten Zellen in Kontakt kommen, können ASA entstehen. Die ASA reagieren nur selten mit Antigenen außerhalb von Spermatozoen (Dörr et al., 2005, Domagala and Kurpisz, 2004). Sie sind nicht mit anderen Hypersensitivitätsreaktion assoziiert, auch wenn beschrieben wurden, dass bei Patienten mit Quecksilber-Allergie in-vitro mehr ASA als bei solchen ohne Allergie entstehen (Podzimek et al., 2005).

Störungen der Blut-Hoden-Schranke können anlagebedingt sein oder traumatisch entstehen. Mehrere Autoren untersuchten die Inzidenz von ASA nach Operationen oder Entzündungen im Genitalbereich und beschrieben einige Vorkrankheiten als Risikofaktoren (Tab. 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten von ASA beim Mann

Einflussfaktor	Risiko	Autoren
Chlamydieninfektionen	Erhöht	Dimitrova et al. 2004
Colitis ulcerosa	Erhöht	Dimitrova et al., 2005
Epididymitis	Erhöht	Heidenreich et al., 1994
Epididymitis	nicht erhöht	Gubin et al., 1998
Genitale Infektionen.	Erhöht	Gubin et al., 1998
Genitale Infektionen	52%	Bozhedomov and Teodorovich 2004
Hernienoperation	nicht erhöht	Kapral et al., 1990
Hernienoperationen	nicht erhöht	Gubin et al., 1998
Hodenbiopsie	Nicht erhöht	Komori et al., 2004
Kryptorchismus	nicht erhöht	Mirilas et al., 2003
Kryptorchismus	Erhöht	Domagala et al. 2006
Mumps	nicht erhöht	Shulman et al., 1992
Mumps	nicht erhöht	Verajankorva et al., 2003
Mumps	Erhöht	Jalal et al. 2004
Varikozele		Heidenreich et al., 1994
Varikozele	25%	Bozhedomov and Teodorovich 2004
Varikozele	Absinken nach Operation	Djaladat et al. 2006
Vasektomie	Erhöht	Jarow and Sanzone, 1992
Vasektomie	Erhöht	Heidenreich et al., 1994
Vasektomie	Erhöht	Gubin et al., 1998

Nur infertile Männer verfügten über ein bestimmtes Spermatozoenprotein namens SPRASA (Chiu et al., 2004).

Über die Risikofaktoren von ASA bei der Frau liegen wenig Kenntnisse vor. Oft handelt es sich um Iso-Antikörper, die ohne den Kontakt mit Spermatozoenantigenen a priori vorliegen (vergleichbar den Blutgruppen-Antikörpern).

Literatur

- Bozhedomov VA, Teodorovich OV. [Epidemiology and causes of autoimmune male infertility] [Article in Russian] *Urologiia*. 2005; 35-44.
- Chiu WW, Erikson EK, Sole CA, Shelling AN, Chamley LW. SPRASA, a novel sperm protein involved in immune-mediated infertility. *Hum Reprod*. 2004;19: 243-9.
- Dimitrova D, Kalaydjiev S, Hristov L, Nikolov K, Boyadjiev T, Nakov L. Antichlamydial and antisperm antibodies in patients with chlamydial infections. *Am J Reprod Immunol*. 2004;52: 330-6.
- Dimitrova D, Kalaydjiev S, Mendizova A, Piryova E, Nakov L. Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis. *Fertil Steril*. 2005;84: 1533-5.
- Djaladat H, Mehraiz A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? *South Med J*. 2006;99: 44-7.
- Domagala A, Havryluk A, Nakonechnyj A, Kamieniczna M, Chopyak V, Kurpisz M. Antisperm antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism. *Arch Androl*. 2006;52: 411-6.
- Domagala A, Kurpisz M. Immunoprecipitation of sperm and somatic antigens with antibodies from sera of sperm-sensitized and anti-sperm antibody-free individuals. *Am J Reprod Immunol*. 2004;51: 226-34.
- Dörr H, Bohring C, Krause W. Are antisperm antibodies indeed sperm-specific? *Andrologia*. 2005;37: 185-7.
- Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. *Am. J. Reprod. Immunol*. 1998;39: 157-60.
- Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am. J. Reprod. Immunol*. 1994;31: 69-76.
- Jalal H, Bahadur G, Knowles W, Jin L, Brink N. Mumps epididymo-orchitis with prolonged detection of virus in semen and the development of anti-sperm antibodies. *J Med Virol*. 2004;73: 147-50.
- Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J. Urol*. 1992;148: 1805-7.
- Kapral W, Kollaritsch H, Stemberger H. Assoziation von Hernia inguinalis und agglutinierenden Sperma-Antikörpern. *Zentralbl. Chir*. 1990;115: 369-77.
- Komori K, Tsujimura A, Miura H, Shin M, Takada T, Honda M, Matsumiya K, Fujioka H. Serial follow-up study of serum testosterone and antisperm antibodies in patients with non-obstructive azoospermia after conventional or microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl*. 2004;27: 32-6.
- Mirilas P, Mamoulakis C, De Almeida M. Puberty does not induce serum antisperm surface antibodies in patients with previously operated cryptorchidism. *J. Urol*. 2003;170: 2432-5.
- Munoz MG, Jeremias J, Witkin SS. The 60 kDa heat shock protein in human semen: relationship with antibodies to spermatozoa and *Chlamydia trachomatis*. *Hum. Reprod*. 1996;11: 2600-3.
- Podzimek S, Prochazkova J, Bultasova L, Bartova J, Ulcova-Galova Z, Mrklas L, Stejskal VD. Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26: 277-82.
- Shulman A, Shohat B, Gillis D, Yavetz H, Homonnai ZT, Paz G. Mumps orchitis among soldiers: frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertil. Steril*. 1992;57: 1344-6.
- Verajankorva E, Laato M, Pollanen P. Analysis of 508 infertile male patients in south-western Finland in 1980-2000: hormonal status and factors predisposing to immunological infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2003;111: 173-8.
- Weidner W, Diemer Th, Huwe P, Rainer H, Ludwig M: The role of *Chlamydia trachomatis* in prostaticitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002;19: 466-470

Klinik

1954 berichtete Rümke erstmals über das Vorkommen von ASA bei Frauen mit Fertilitätsstörungen. Nur hohe Konzentrationen von ASA waren mit Fertilitätsstörungen assoziiert. Diese Beobachtungen wurden später in der Literatur im Prinzip bestätigt (Abshagen et al., 1998), aber auch in Frage gestellt (Eggert-Kruse et al., 1989). Hohe ASA-

Konzentrationen beeinträchtigten auch die IVF-Ergebnisse, nicht aber die der ICSI und die Konzeptionsrate.

Bei ASA im Serum handelt es sich vorwiegend um IgG, bei ASA im Ejakulat oder im Zervixmucus um IgA. Die Art der ASA hat einen Einfluss auf die Spermatozoenfunktion nur dann, wenn komplementbindende Antikörper vorliegen. Zahlreiche Berichte in der älteren Literatur über unterschiedliche Effekte verschiedener Immunglobulinklassen sind nicht reproduzierbar (Naz, 2004).

Nur ASA-Interaktionen mit bestimmten ASA-Bindungsantigenen rufen Fertilitätsstörungen hervor. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ASA grundsätzlich polyklonal sind. In der Tabelle 2 sind die unterschiedlichen Spermatozoenfunktionen und ihre möglichen Störungen durch immunologische Mechanismen zusammen gestellt. Die verantwortlichen Antigene sind bisher nicht in allen Fällen identifiziert worden (Bohring and Krause, 2003).

Tabelle 2: Nachgewiesene ASA-Effekte auf Spermatozoenfunktionen

Funktion	betroffene Struktur	ASA bekannt	klinisch relevant	Autoren
Motilität	Membran (CATSPER)	Ja	Ja	Li et al.2006
Vitalität	CD52	ja (im Serum)	Fraglich	Hasegawa et al. 2005
Mukuspenetration	Zellmembran	Ja	Shaking-Phänomen	Jager et al., 1980
Apoptose	Caspase3	Ja	Fraglich	Paasch et al., 2002
Membranstabilität	Calciumkanäle	Ja	Ja	Rossato et al. 2004
Akrosomreaktion	Akrosommembran	Ja	Unbekannt	Francavilla et al., 1991
Zonabindung	Postakrosomale Region	Ja	Ja	Zouari et al., 1993
Zonapenetration	Akrosom	Fraglich	Unbekannt	Clarke et al., 1985
Oolemmabindung	Postakrosomale Region	Ja	Ja	Liu et al., 1991
Pronukleus-Formation	Kernprotein (NASP)	post Vasektomie	Unbekannt	Naz 1992
Implantation	?	Ja	Ja, IgA-Typ	Clarke, 2006

Die Störung der Zervixmucus-Penetration ist offenbar von der Bindung an spezifische Antigene unabhängig. Sie beruht auf der Aktivierung der Komplementkaskade durch Bindung von ASA (vom Mann oder von der Frau) an Spermatozoen, an deren Ende die Zell-Lyse steht. IgM ist effektiver als IgG, während IgA im allgemeinen nicht mit Komplement-Komponenten interagieren kann.

Literatur

Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E: Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. *Fertil. Steril.* 1998;70: 355-356

Bohring C, Krause W: Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity by proteomic analysis. *Hum. Reprod.* 2003;18: 915-924

Clarke GN Induction of the shaking phenomenon by IgA class antispermatozoal antibodies from serum. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1985;9: 12-14

Clarke GN. Association between sperm autoantibodies and enhanced embryo implantation rates during in vitro fertilization. *7: Fertil Steril.* 2006;86: 753-4.

- Eggert-Kruse W, Christmann M, Gerhard I, Pohl S, Klinga K, Runnebaum B. Circulating antisperm antibodies and fertility prognosis: a prospective study. *Hum. Reprod.* 1989;4: 513-20.
- Hasegawa A, Koyama K. Target antigens for sperm-immobilizing antibodies found in infertile women. *Chem Immunol Allergy.* 2005;88: 27-33.
- Jager S, Kremer J, Kuiken J, Mulder I: The significance of the Fc part of antispermatozoal antibodies for the shaking phenomenon in the sperm-cervical mucus contact test. *Fertil. Steril.* 1981;36: 792-7.
- Li HG, Liao AH, Ding XF, Zhou H, Xiong CL. The expression and significance of CATSPER1 in human testis and ejaculated spermatozoa. *Asian J Androl.* 2006;8: 301-6.
- Liu DY, Clarke GN, Baker HW: Inhibition of human sperm-zona pellucida and sperm-oolemma binding by antisperm antibodies. *Fertil. Steril.* 1991;55: 440-2.
- Naz RK: Effects of antisperm antibodies on early cleavage of fertilized ova. *Biol. Reprod.* 1992;46, 130-9.
- Naz RK: Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004;51: 390-7.
- Paasch U, Grunewald S, Glander H.J. Presence of up- and downstream caspases in relation to impairment of human spermatogenesis. *Andrologia* 2002;34: 279-280.
- Rossato M, Galeazzi C, Ferigo M, Foresta C. Antisperm antibodies modify plasma membrane functional integrity and inhibit osmosensitive calcium influx in human sperm. *Hum Reprod.* 2004;19: 1816-20..
- Rümke P: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligospermia. *Vox Sang.* 1954;4: 135
- Zouari R, De Almeida M: Effect of sperm-associated antibodies on human sperm ability to bind to zona pellucida and to penetrate zona-free hamster oocytes. *J. Reprod. Immunol.* 1993;24: 175-86.

Nachweismethoden

Keine der in der Literatur beschriebenen Nachweismethoden (S. Tabelle 4) ist von allen Arbeitsgruppen akzeptiert und standardisiert (Helmshorst et al., 1999). Eine Umfrage bei den reproduktionsmedizinischen Zentren in Großbritannien (Krapez et al., 1998) ergab, dass am häufigsten der MAR-Test oder der IBT angewendet wurde. Beide Tests sind einfach durchzuführen. Sie arbeiten mit Beads, die mit Antiglobulinen gecoatet sind und sich an auf der Spermatozoenoberfläche gebundene ASA heften.

Das WHO-Manual (2003) empfiehlt den IBT oder den MAR-Test, deren Reagentien als Kit geliefert werden (z. B. Stefan Gück Zellkulturbedarf GmbH, Hildegardstr 31, 10175 Berlin, www.gueck.de).

Mit den Tests lassen sich keine spezifischen Antigene identifizieren. Eine Unterscheidung zwischen klinisch relevanten und nicht-relevanten ASA ist ebenfalls nicht möglich. Hingegen kann der Test mit verschiedenen Immunglobulinklassen und auch als indirekter Test mit Spender-Spermatozoen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Tests zeigen große intra- und interindividuelle Unterschiede, die eine Standardisierung nicht zulassen (Bohring and Krause, 1999).

Tabelle 3: Nachweismethoden für ASA

Bezeichnung	Prinzip	Vorteile	Nachteile
-------------	---------	----------	-----------

Tray agglutination test (TAT)	Beobachtung der Agglutination	keine Reagentien erforderlich	subjektiv, unspezifisch
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	ASA-Bindung an fixierte Antigene	industriell vorgefertigte Reagenzien, objektive Ergebnisse	fehlende Definition der Antigene
Mixed antiglobulin reaction (MAR) WHO-Empfehlung	Bindung von Latexpertikeln an motile Spermatozoen	industriell vorgefertigte Reagenzien, schnelle Durchführung	fehlende Antigen-spezifität
Immunobead-Test (IBT) WHO-Empfehlung	Bindung von Polystyrol-beads an Spermatozoen	industriell vorgefertigte Reagenzien, schnelle Durchführung	fehlende Antigen-spezifität
Flowcytometrie (FCM)	Bindung von markierten Immunglobulinen	hohe Genauigkeit des Prozentsatzes ASA bindender Spermatozoen	subjektiv, Ig-spezifisch
Immunfluoreszenz	Bindung von markierten Immunglobulinen in-situ	Zelluläre Lokalisation der ASA sichtbar	Hohe Titer notwendig

Die Entwicklung antigen-spezifischer Tests ist unumgänglich (Naz, 2005). Da viele Spermatozoen-Antigene in der Evolution konserviert sind, können auch Tiermodelle verwendet werden (Paradowska et al., 2006). Wenn nachgewiesen werden kann, dass die ASA eines Patienten tatsächlich an fertilitäts-relevante Antigene binden, ist es möglich, nur diesen Patienten die ICSI, die derzeit die erste Wahl in der Behandlung der männlichen Infertilität mit hohen ASA-Titern ist, zur Therapie vorzuschlagen.

Literatur:

Naz RK. Search for peptide sequences involved in human antisperm antibody-mediated male immunoinfertility by using phage display technology. *Mol Reprod Dev.* 2005;72: 25-30.

Paradowska A, Bohring C, Krause E, Krause W. Identification of evolutionary conserved mouse sperm surface antigens by human antisperm antibodies (ASA) from infertile patients. *Am J Reprod Immunol.* 2006;55(5): 321-30.

Bohring C, Klepper L, Krause W. Localization of binding sites of naturally occurring antisperm antibodies on human spermatozoa by immunofluorescence. *Andrologia.* 2004;36: 286-90.

Bohring C, Krause W: The intra- and inter-assay variation of the indirect mixed agglutination reaction test: is a quality control suitable? *Hum. Reprod.* 1999;14: 1802-1805

Helmerhorst FM, Finken MJ, Erwich J.J. Antisperm antibodies: detection assays for antisperm antibodies: what do they test? *Hum. Reprod.* 1999;14: 1669-71.

Krapez JA, Hayden CJ, Rutherford AJ, Balen AH. Survey of the diagnosis and management of antisperm antibodies. *Hum. Reprod.* 1998;13: 3363-7.

WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion, 4. Auflage 1999

Therapie

1. Immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden

Die immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden wird wegen der befürchteten Nebenwirkungen im allgemeinen beim Mann auf die ersten 7 bis 10 Zyklustage der Partnerin beschränkt.

Die Therapieoption wurde von Hendry et al. (1990) inauguriert. Nach ihrem Erfolg wurden zahlreiche Studien publiziert, die keine Wirkung der Glukokortikoide auf die Konzentration der ASA, der Samenzellparameter oder der Fertilität fanden (Tab. 4). Deshalb wird diese Therapie heute nicht mehr allgemein empfohlen.

Tabelle 4: Randomisierte Studien zur Wirkung von Glukokortikoiden bei ASA

Autoren	Pat. Zahl	Behandlung	Effekte auf ASA	Erfolge	Nebenwirkungen
De Almeida et al. 1985	10	(1) Prednisolon 1 mg/kg/Tg, 9 Tage (2) Placebo	keine	keine Unterschiede in der SR	keine Angaben
Haas et al., 1987	43	(1) Methylprednisolon, 7 Tage je 96 mg (2) Placebo	keine	keine Unterschiede in der SR	keine Angaben
Hendry et a. 1990	43	(1) Prednisolon 20 mg zyklisch, (2) Placebo	keine Angaben	(1) 9 Schwangersch. (2) 1 Schwangerschaft	60% milde Nebenwirkungen
Bals-Pratsch et al. 1992	20	(1) Prednisolon, 40 mg zyklisch+TI (2) Placebo	signifikante Reduktion	(1) 0 SR (2) 0 SR	40% milde Nebenwirkungen
Robinson et al. 1995	30	(1) Corticosteroide+IUI (2) Cortidoide+TI	signifikante Reduktion	(1) 11 Schwangersch. (2) 2 Schwangersch.	keine Angaben
Lahteenmak i et al., 1995	46	(1) Prednisolon 20 mg+IUI (2) Prednisolon+TI		(1) 9 Schwangersch. (2) 1 Schwangerschaft	keine Angaben
Räsänen et al. 1996	?	(1) Prednisolon 20 mg (2) Placebo	signifikante Reduktion		keine Angaben
Grigoriou et al. 1996	36	(1) Corticosteroid+IUI (2) IUI allein.	keine Angaben	(1) 16,1% SR (2) 21,2% SR	keine Angaben
Lahteenmak i et al. 1995	53	(1) Prednisolon 20 mg 14 Tage vor IVF (2) keine Behandlung	keine	(1) 29% SR (2) 32% SR	keine Angaben
Omu et al. 1996	77	(1) Prednisolon 5 mg (2) keine Behandlung	keine Angaben	(1) 20% SR (2) 5% SR	Keine

IUI = intrauterine Insemination
TI = timed intercourse, gezielter Sexualverkehr zur Zeit der Ovulation

2. Antikörperseparation

Agarwal (1992) erreichte eine Verminderung der gebundenen ASA durch einfaches Waschen der Spermatozoen. Check et al. (2002, 2004) inkubierten die Samenzellen von Patienten mit >50% ASA vor Insemination mit Chymotrypsin-Galaktose. Die Konzeptionsrate wurde erhöht im Vergleich zur Inkubation nur im Kulturmedium, der Anteil antikörper-tragenden Spermatozoen wurde jedoch nicht reduziert.

ASA, die durch Absorption an Spermatozoen gereinigt wurden, könnten für die Produktion von anti-idiotypischen Ak Verwendung finden (Shohat et al., 1996). Klinische Erfahrungen mit dieser Methode liegen jedoch nicht vor.

3. Assistierte Reproduktionstechniken

Bei dem Vorliegen von ASA im Zervixmucus ist die IUI geeignet, dieses Hindernis zu überwinden (Check et al. 1994). Ombelet et al. (1997) beobachteten prospektiv an 29 Paaren mit >50% MAR-Test eine ebenso hohe Konzeptionsrate nach IUI ohne weitere Behandlung der Spermien wie bei der IVF.

Mit der Einführung der ICSI erwies sich diese Behandlungsmethode als die beste sowohl beim Vorliegen von ASA beim Mann als auch bei der Frau (Jun et al., 1997; Mercan et al.,

1998; Nagy, 1999; Check et al., 2000; Bhattacharya et al., 2001; Lombardo et al., 2001). Die ICSI führt immer zu gleich hohen Fertilisierungsraten wie bei der Verwendung von Samenzellen ohne ASA (Naz 2004). Embryoentwicklung und Schwangerschaftsraten nach ICSI wurden durch die Menge der ASA nicht beeinflusst (Nagy et al., 1995).

Als Kuriosa sind die Vorschläge zu werten, ASA mit Hilfe der Plasmapherese (Tiktinskii et al., 2004), mit Akupunktur (Fu et al., 2005), oder mit traditioneller chinesischer Medizin (Du et al., 2005; Sun and Bao, 2006).

Einige wenige Studien untersuchten, ob assistierte Reproduktionstechniken zur Induktion von ASA bei der Frau führten. Goldberg et al. (1990) untersuchten ASA im Zervixmucus und im Serum vor und nach mehreren IUI und fanden nur passagere niedrige Titer. Vor der Tubenperfusion (4 ml einer Lösung mit 10^7 - 10^8 Spermatozoen intrauterin hatten 11 (8,5%) einen positiven IBT. Nach der Behandlung über 4 Zyklen hatten weitere 6 (4,7%) einen positiven ASA Test entwickelt (Kahn et al., 1993), es gab aber keine Unterschiede in der Schwangerschaftsrate zwischen Frauen mit und ohne ASA.

Korrespondenzautor:

Prof. Dr. med. Walter Krause
Klinik für Andrologie und Venerologie
Hautklinik
Philipps-Universität Marburg
Deutschhausstraße 9
D-35033 Marburg

Literatur

- Agarwal A. Treatment of immunological infertility by sperm washing and intrauterine insemination. Arch. Androl. 1992;29: 207-13.
- Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B, Schneider HP, Nieschlag E. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. Hum. Reprod. 1992;7: 99-104.
- Bhattacharya S, Hamilton MP, Shaaban M, Khalaf Y, Seddler M, Ghobara T, Braude P, Kennedy R, Rutherford A, Hartshorne G, Templeton A. Conventional in-vitro fertilisation versus intracytoplasmic sperm injection for the treatment of non-male-factor infertility: a randomised controlled trial. Lancet 2001;357(9274): 2075-9.
- Check JH, Bollendorf A, Katsoff D, Kozak J. The frequency of antisperm antibodies in the cervical mucus of women with poor postcoital tests and their effect on pregnancy rates. Am. J. Reprod. Immunol. 1994;32: 38-42.
- Check JH, Hourani W, Check ML, Graziano V, Levin E. Effect of treating antibody-coated sperm with chymotrypsin on pregnancy rates following IUI as compared to outcome of IVF/ICSI. Arch. Androl. 2004;50: 93-5.
- Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. Arch. Androl. 2000;45: 125-30.
- Clarke GN, Hyne RV, du Plessis Y, Johnston WI. Sperm antibodies and human in vitro fertilization. Fertil. Steril. 1988;49: 1018-25.

- De Almeida M, Feneux D, Rigaud C, Jouannet P. Steroid therapy for male infertility associated with antisperm antibodies. Results of a small randomized clinical trial. *Int. J. Androl.* 1985;8: 111-7.
- Du Y, Zhao Y, Ma Y, Bai H, Li X. (Cellular and Molecular Immunology Laboratory, Henan University, Kaifeng Henan, China) Clinical observation on treatment of 2,062 cases of immune infertility with integration of traditional Chinese medicine and western medicine. *J Tradit Chin Med.* 2005;25: 278-81.
- Fu B, Lun X, Gong Y. (Department of Acupuncture, Second Guangdong Provincial Worker's Hospital, Guangzhou 510720, China.) Effects of the combined therapy of acupuncture with herbal drugs on male immune infertility--a clinical report of 50 cases. *J Tradit Chin Med.* 2005;25: 186-9.
- Goldberg JM, Haering PL, Friedman CI, Dodds WG, Kim MH. Antisperm antibodies in women undergoing intrauterine insemination. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163: 65-8.
- Grigoriou O, Konidaris S, Antonaki V, Papadias C, Antoniou G, Gargaropoulos A. Corticosteroid treatment does not improve the results of intrauterine insemination in male subfertility caused by antisperm antibodies. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996;65: 227-30.
- Haas GG Jr, Manganiello P. A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. *Fertil. Steril.* 1987;47: 295-301.
- Hendry WF, Hughes L, Scammell G, Pryor JP, Hargreave TB. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet* 1990;335(8681): 85-8.
- Jun JH, Lim CK, Park YS, Lee YS, Seo JT, Son IP, Lee HJ, Kang IS. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment in the immunological infertile patients. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1997;37: 310-4.
- Kahn JA, Sunde A, von Düring V, Sordal T, Remen A, Lippe B, Siegel J, Molne K. Formation of antisperm antibodies in women treated with fallopian tube sperm perfusion. *Hum. Reprod.* 1993;8: 1414-9.
- Lahteenmaki A, Rasanen M, Hovatta O. Low-dose prednisolone does not improve the outcome of in-vitro fertilization in male immunological infertility. *Hum. Reprod.* 1995;10: 3124-9.
- Lahteenmaki A, Veilähti J, Hovatta O. Intra-uterine insemination versus cyclic, low-dose prednisolone in couples with male antisperm antibodies. *Hum. Reprod.* 1995;10: 142-7.
- Lombardo F, Gandini L, Dondero F, Lenzi A. Antisperm immunity in natural and assisted reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2001;7: 450-6.
- Mercan R, Oehninger S, Muasher SJ, Toner JP, Mayer J Jr, Lanzendorf SE. Impact of fertilization history and semen parameters on ICSI outcome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1998;15: 39-45.
- 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.
- Naz RK. Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004;51: 390-7.
- Ombelet W, Vandepuut H, Janssen M, Cox A, Vossen C, Pollet H, Steeno O, Bosmans E. Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF? *Hum. Reprod.* 1997;12: 1165-70.
- Omu AE, al-Qattan F, Abdul Hamada B. Effect of low dose continuous corticosteroid therapy in men with antisperm antibodies on spermatozoal quality and conception rate. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1996;69: 129-34.
- Parslow JM, Royle MG, Kingscott MM, Wallace DM, Hendry WF. The effects of sperm antibodies on fertility after vasectomy reversal. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1983;3: 28-31.
- Rasanen M, Lahteenmaki A, Agrawal YP, Saarikoski S, Hovatta O. A placebo-controlled flow cytometric study of the effect of low-dose prednisolone treatment on sperm-bound antibody levels. *Int. J. Androl.* 1996;19: 150-4.
- Robinson JN, Forman RG, Nicholson SC, Maciocia LR, Barlow DH. A comparison of intrauterine insemination in superovulated cycles to intercourse in couples where the male is receiving steroids for the treatment of autoimmune infertility. *Fertil. Steril.* 1995;63: 1260-6.
- Shohat M, Hardy B, Mannheimer S, Fisch B, Shohat B. A new method for isolation of human antisperm antibodies. *Andrologia* 1996;28: 275-9.
- Sun Z, Bao Y. (Department of Reproduction, Zhejiang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Hangzhou 310003, China) TCM treatment of male immune infertility--a report of 100 cases. *J Tradit Chin Med.* 2006;26: 36-8.

Tiktinskii OL, Koren'kov DG, Aleksandrov VP, Mikhailichenko VV, Marusanov VE. [Immune male infertility: correction with efferent therapy] [Article in Russian] Urologiia. 2004: 52-5.