

**Diplomarbeit**

**IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE DER  
SCHWANGERSCHAFT**

eingereicht von

**Karoline Frey**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Otto Loewi Forschungszentrum für Gefäßbiologie, Immunologie und  
Entzündung, Lehrstuhl für Pharmakologie**

Unter der Anleitung von

Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD Julia Kargl

Graz, am 04.02.2022

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 04.02.2022*

*Karoline Frey eh.*

## Danksagung

In diesem Sinne bedanke ich mich bei allen, die mich während meiner Diplomarbeit und während meines Studiums unterstützt und motiviert haben.

Zuerst danke ich Frau Ass.-Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. PhD Julia Kargl, die mich betreut und meine Diplomarbeit begutachtet hat. Für die konstruktive Kritik und Anregungen möchte ich mich bedanken.

Großer Dank gilt meinem Großvater, meiner Mutter und meiner Tante für das Korrekturlesen meiner Diplomarbeit. Auch danke ich meinem Großvater sehr für das gemeinsame Lernen während meines Studiums.

Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, die mir mein Studium ermöglichten und mich immer unterstützen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner ganzen Familie und meinen Freunden bedanken, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und ich durch sie eine lustige, lebendige und abwechslungsreiche Studienzeit genossen habe.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>I</b>
<b>Danksagung</b>	<b>II</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VI</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>VIII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Schwangerschaft</b>	<b>1</b>
1.1.1 Schwangerschaftsverlauf	1
1.1.1.1 Erstes Trimenon	1
1.1.1.2 Zweites Trimenon	3
1.1.1.3 Drittes Trimenon	3
1.1.1.4 Geburt	4
<b>1.2 Immunologische Aspekte der fetomaternalen Grenzzone</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Das Komplementsystem</b>	<b>5</b>
<b>2 Methoden</b>	<b>7</b>
<b>3 Krankheitsbilder</b>	<b>8</b>
<b>3.1 Präeklampsie</b>	<b>8</b>
3.1.1 Störungen des Trophoblasts	8
3.1.2 Störungen des mütterlichen Immunsystems	9
3.1.2.1 Uterine Natürliche Killerzellen	9
3.1.2.2 Makrophagen	10
3.1.2.3 T-Lymphozyten	10
3.1.2.4 Deziduale dendritische Zellen	11

<b>3.2</b>	<b>Gestationsdiabetes mellitus</b>	<b>12</b>
3.2.1	Klassifikation	12
3.2.2	Risikofaktoren	13
3.2.3	Prävalenz	13
3.2.4	Folgen für die Mutter	13
3.2.5	Folgen für das Kind	14
3.2.6	Rolle des Immunsystems bei GDM	14
3.2.6.1	T-Lymphozyten	14
3.2.6.2	Natürliche Killerzellen	15
3.2.6.3	Makrophagen	16
3.2.6.4	Anti-GAD65, Anti-IA2 Antikörper, IAA	17
<b>3.3</b>	<b>Antiphospholipidsyndrom</b>	<b>17</b>
3.3.1	Die Rolle des Immunsystems bei APS	18
3.3.1.1	Aktivierung des Komplementsystems	19
3.3.1.2	Auswirkung auf Trophoblastzellen	20
<b>4</b>	<b>Therapieansätze</b>	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>Präeklampsie</b>	<b>21</b>
4.1.1	Prävention	21
4.1.2	Antihypertensive Therapie	21
4.1.3	Entbindung/Geburt	22
4.1.4	Therapien zur Stärkung des Immunsystems bei PE	23
<b>4.2</b>	<b>Gestationsdiabetes mellitus</b>	<b>23</b>
4.2.1	Modifikation des Lebensstils	23
4.2.1.1	Ernährung	23
4.2.1.1.1	Nährstoffbedarf	24
4.2.1.1.2	Kalorienbedarf	24

4.2.1.1.3	Mediterrane Diät	25
4.2.1.2	Bewegung	25
4.2.2	Blutzuckerkontrolle	26
4.2.2.1	Blutzuckerzielwerte	27
4.2.3	Medikamentöse Therapie	27
4.2.3.1	Orale Antidiabetika	27
4.2.3.2	Insulintherapie	28
4.2.4	Therapien zur Stärkung des Immunsystems	29
4.2.4.1	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs)	29
4.2.4.2	Calcidiol	30
4.2.4.3	Astragaloside IV	30
<b>4.3</b>	<b>Antiphospholipidsyndrom</b>	<b>31</b>
4.3.1	Geburtshilfliches Hochrisikomanagement	31
4.3.2	Antithrombotische und antiaggregatorische Therapie	32
4.3.3	Immunmodulierende Therapie	33
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Präeklampsie</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Gestationsdiabetes mellitus</b>	<b>36</b>
<b>5.3</b>	<b>Antiphospholipidsyndrom</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>41</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Anti- $\beta$ 2GPI	_____	Antikörper gegen $\beta$ 2 -Glycoprotein I
Anti-GAD65	_____	Glutamin-Decarboxylase-Antikörper
Anti-IA2	_____	Antikörper gegen Tyrosinphosphatase
aPL-Antikörper	___	Antiphospholipid Antikörper
APS	_____	Antiphospholipidsyndrom
AS-IV	_____	Astragaloside IV
ASS	_____	Acetylsalicylsäure
ATL	_____	Aspirin-getriggerte Lipoxine
AU	_____	Abdominalumfang
CRP	_____	C-reaktives Protein
DC	_____	Dendritische Zellen
DM	_____	Diabetes mellitus
EVOO	_____	Extra Vergine Olivenöl
GDM	_____	Gestationsdiabetes mellitus
hCG	_____	humanes Choriongonadotropin
IAA	_____	Auto-Antikörper gegen Insulin
IL	_____	Interleukin
IP	_____	Interferon-induziertes Protein
IUGR	_____	intrauterine Wachstumsretardierung
kcal/Tag	_____	Kilokalorie pro Tag
LGA	_____	large for gestational age
MAC	_____	Membranangriffkomplex
MHC-I	_____	Haupthistokompatibilitätskomplex-I
mRNA	_____	messenger Ribonukleinsäure
NK	_____	Natürliche Killerzellen
NMH	_____	niedermolekulares Heparin
oGTT	_____	oraler Glukosetoleranztest
p.c.	_____	post conceptionem
PAR-2	_____	Protease aktivierter Rezeptor 2

PCR \_\_\_\_\_ Polymerase Kettenreaktion  
PE \_\_\_\_\_ Präeklampsie  
PUFAs \_\_\_\_\_ mehrfach ungesättigte Fettsäuren  
SGA \_\_\_\_\_ small for gestational age  
SLE \_\_\_\_\_ systemischer Lupus erythematoses  
SSW \_\_\_\_\_ Schwangerschaftswoche  
T(reg) \_\_\_\_\_ regulatorische T-Zellen  
TLR-4 \_\_\_\_\_ Toll-like Rezeptor 4  
TNF \_\_\_\_\_ Tumornekrosefaktor  
uNK \_\_\_\_\_ uterine Natürliche Killerzelle

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Die Schwangerschaft stellt eine Herausforderung für den Körper dar, sich tolerant gegenüber einem genetisch halb-fremden Fetus zu verhalten. Die meisten Schwangerschaften verlaufen physiologisch und unkompliziert ab. Dabei muss die Immunkompetenz so gesteuert werden, dass bei auftretenden Infektionen und Komplikationen reagiert werden kann und die Erreger bekämpft werden können. Um das Immunsystem aufrechtzuerhalten, sind vor allem uterine Natürliche Killerzellen, T-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten, antigenpräsentierende Moleküle und Zytokin- und Chemokinnetzwerke an der fetomaternalen Grenzzone der Plazenta beteiligt. Veränderungen dieser physiologischen Prozesse, der Regulationsmechanismen und des Ausgleichs zwischen mütterlichen und fetalen Zellen können an der Entstehung von Präeklampsie, von Gestationsdiabetes mellitus und von Antiphospholipidsyndrom beteiligt sein.

Ziel dieser Arbeit ist es, das Immunsystem bei diesen pathologischen Schwangerschaften genauer zu betrachten. Insbesondere wird dabei der fetomaternal Übergang der Plazenta beleuchtet. Des Weiteren werden aktuelle Therapieleitlinien und mögliche Therapiekonzepte zur Prävention, zur Behandlung und zur Vermeidung von Komplikationen beschrieben.

### Methoden

Die Diplomarbeit basiert auf einer systematisch durchgeführten Literaturrecherche. Fachbücher und Artikel aus Fachzeitschriften dienen dem Überblick der einzelnen Pathologien. Der Inhalt dieser Arbeit stellt sich aus Publikationen, Reviews und Journalen aus Internetdatenbanken wie „PubMed“ und „clinicaltrials.gov“ zusammen. Für Therapieansätze werden als Grundlage Leitlinien verwendet, mögliche Therapieansätze stammen wiederum aus einzelnen Studien.

### Diskussion

Die Studien werden meist an Mäusen durchgeführt, einzelne auch an schwangeren sowie schwangeren kranken Frauen. Es sind allerdings mehr Studien sowohl zur weiteren Erforschung der Pathophysiologie als auch der Therapieansätze notwendig, um auch die bestehenden Ergebnisse zu bekräftigen beziehungsweise zu widerlegen.

## Abstract

### Background

Pregnancy is an exceptional period of time for women, where the body has to tolerate a semi-allogeneic human being, even more, has to feed and care for both bodies and keep the whole immune system alive in order to battle against eventually incoming infections and complications. Most of the pregnancies show a physiological, healthy outcome. Though, some of them evolve dysbalanced regulatory mechanisms and disorders such as preeclampsia, gestational diabetes mellitus and antiphospholipid syndrome and can even end up in pregnancy loss and maternal complications.

The aim of this thesis is to concentrate on the immune system during pregnancy diseases, especially it is being dealt with the mechanisms at the fetomaternal interface of the placenta. Also, therapy strategies and latest concepts are listed to prevent and treat these pathophysiological processes and upcoming complications.

### Methods

The thesis is based on a systematically, implemented literature research. Books and articles are used to obtain an overview. Publications, reviews and journals of internet databases such as “PubMed” and “clinicaltrials.gov” represent most of the thesis’ content. For therapy strategies, latest guidelines complemented with publications are taken in order to complete the questioning.

### Discussion

The situation of research studies concerning those diseases is still uncertain, they are often only performed at mice, little of them at pregnant women and even less at sick, pregnant women. That is why a lot of pathophysiological mechanisms and therapy strategies are still unexplored and there have to be more clinical research studies in order to strengthen or disprove the already existing results and therapy strategies as well as to come up and prove new strategies and results.

# 1 Einleitung

## 1.1 Schwangerschaft

Die Schwangerschaft, die im medizinischen Kontext auch Gravidität und Gestation heißt, bezeichnet die Zeitspanne, in der eine befruchtete Eizelle im Körper der werdenden Mutter zu einem Kind heranreift. Bei einem physiologischen Schwangerschaftsverlauf beträgt die durchschnittliche Dauer von der Befruchtung bis zur Geburt rund 267 Tage, mit einer Schwankungsbreite von mehreren Wochen.

### 1.1.1 Schwangerschaftsverlauf

Die Schwangerschaft wird in drei Abschnitte, sogenannte Trimenen, zu je 13 Schwangerschaftswochen (SSW) eingeteilt und endet mit der Geburt des Kindes.

#### 1.1.1.1 Erstes Trimenon

In den ersten 5 Tagen post conceptionem (p.c.) bereitet sich in den Eileitern die befruchtete Eizelle auf die Einnistung in die Gebärmutter vor<sup>1</sup>. Im Stadium der Blastozyste vergrößern sich die Interzellularräume des Zellhaufens, sodass ein Hohlraum entsteht, die Blastozystenöhle<sup>1</sup>. Im nächsten Schritt teilt sich die Blastozyste in den Trophoblast, die äußere Zellschicht und den Embryoblast auf und nistet sich in das vorbereitete Endometrium der Gebärmutter am 6.-7. Tag p.c. ein<sup>1</sup>. Der Beginn zur Entwicklung der Plazenta, welche sowohl aus fetalem als auch mütterlichem Anteil besteht, ist getätigt. Die Plazenta ist für die Versorgung des Embryos mit Blut, für den Gas-, und Nährstoffaustausch sowie für die Ausscheidung zuständig und ist auch selbst in der Lage, Hormone zu produzieren. Sie bildet eine immunologische Barriere zwischen Fruchtanlage und Mutter und dient als Schutz vor mechanischen Schädigungen<sup>1</sup>. Der Trophoblast bildet den epithelialen fetalen Anteil der Plazenta, das Chorionepithel. Aus dem Embryoblasten, dem inneren Zellknoten, entstehen der Embryo und alle kindlichen Gewebe wie Amnion, Dottersack, Allantois und Chorionmesoderm<sup>1</sup>. Letzteres entspricht dem fetalen bindegewebeartigen Anteil der Plazenta<sup>1</sup>. Zur Einnistung in die Gebärmutter setzt sich der Trophoblast in der Dezidua, einem Teil der Gebärmutterschleimhaut, fest, indem seine Zellen in diese einwachsen und sich dort verankern. Mütterliche Kapillaren werden angedaut, womit es zum ersten Mal zum

Kontakt mit dem mütterlichen Blut kommt<sup>1</sup>. Die peripheren Zellen des Trophoblasts verschmelzen und bilden das Synzytium, auch Synzytiotrophoblast<sup>1</sup>. Die innere Schicht des Trophoblasts hingegen, der Zytotrophoblast, bleibt zellulär angeordnet<sup>1</sup>. Aus ihm wachsen zottenförmige Ausstülpungen in das Synzytium ein, es entstehen die Primärzotten<sup>1</sup>. Durch Umwandlung des Gewebes und das Einwachsen von Chorionmesoderm entstehen Sekundärzotten. Durch das Einwachsen von Blutgefäßen und den Anschluss der Gefäße an den intraembryonalen Kreislauf entstehen Tertiärzotten. Das Kapillarsystem der Zotten vereint sich mit den Gefäßen der Chorionplatte, welche weiter mit den Nabelarterien, der Nabelvene und so mit dem kindlichen Kreislauf verbunden werden. Durch die Verankerung des Trophoblasts in die Dezidua wird die uteroplazentare Perfusion durch Veränderung der Spiralarterien gesteigert<sup>1</sup>. Die Invasion der Zytotrophoblastzellen in die offenen Einmündungen der Spiralarterien bewirkt eine Umwandlung der epithelialen Zytotrophoblastzellen in Endothelzellen. Spiralarterien bauen sich zu Gefäßen mit großem Durchmesser und geringem Widerstand um. Mütterliches Blut füllt den intervillösen Raum der Plazenta, den Bereich zwischen den Zotten, aus<sup>2</sup>. Durch das Umspülen fetaler Zotten mit mütterlichem Blut wird der Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid, Nährstoffen, Hormonen und die Aufnahme fetaler Abbauprodukte ermöglicht<sup>1</sup>. Die Menge des mütterlichen Blutes im intervillösen Raum steigt mit dem Schwangerschaftsfortschritt an, sodass das Kind mit mehr Blut versorgt werden kann. Sowohl die vermehrte Verzweigung der Zotten als auch die Bildung von neuen Zotten erhöhen den Austausch und den Transport zwischen Mutter und Kind. Anfangs sind die neu nachgekommenen Zotten noch aus denselben Schichten wie die bestehenden gebildet, ab dem 4. Schwangerschaftsmonat bilden sich jedoch die Zytotrophoblastzellen und ein Teil der Bindegewebszellen zurück, wodurch der mütterliche und fetale Kreislauf nur mehr von Synzytium und dem Endothel der Blutgefäße getrennt sind. Es entwickeln sich bereits alle Organe<sup>2</sup>, auch Ohren, Augen und Augenlider werden angelegt<sup>2</sup>. Das Herz beginnt ab dem 22. Tag zu schlagen und kann mit dem Ultraschall untersucht werden<sup>2</sup>.

Veränderungen der Mutter zeigen sich durch Ausbleiben der Menstruation, Brustspannen, Schwindel, Müdigkeit und Übelkeit. Die Brust wird empfindlicher und größer, die Muskulatur und das Bindegewebe lockern sich, das Gewebe wird besser durchblutet, die Vagina zeigt eine vermehrte Sekretbildung bis hin zu vaginalem Ausfluss.

### 1.1.1.2 Zweites Trimenon

Die fetalen Organe sind ausgebildet, nehmen nur mehr an Größe zu und erlangen ihre volle Funktionsfähigkeit. Die Plazenta erreicht in der 14. SSW ihre endgültige Struktur<sup>1</sup>. Sie entwickelt sich lediglich weiter, was bedeutet, dass sich der Durchmesser und der intervillöse Spaltabstand verringern<sup>1</sup>. Ohne Hilfe der Eierstöcke kann sie nun schwangerschaftserhaltende Hormone bilden. Der ab der 11. SSW genannte Fetus beginnt rasch zu wachsen, die Proportionen passen sich an. Spontane Bewegungen des Kindes lassen sich von der Mutter wahrnehmen. Durch das Ausdehnen und Zusammenziehen des Zwerchfells bilden sich die Lungen und das Verdauungssystem aus, wodurch der Fetus Fruchtwasser schluckt und wieder ausspuckt, beziehungsweise ein- und ausatmet. Es zeigt sich ein förmlicher Schluckauf. Auch Magen, Nieren, Darm und Speicheldrüsen sind bereits funktionsfähig und scheiden das geschluckte Fruchtwasser wieder als Urin aus. Durch Neuproduktion wird das Fruchtwasser alle zehn bis zwölf Stunden ausgetauscht. Auch die Genitale entwickeln sich und sind ab der 14. SSW bei günstiger Lage des Fetus per Ultraschall feststellbar. Das Unterhautfettgewebe vermehrt sich und die Haut wird mit einer schützenden Fettschicht umgeben, welches für die Geburt ein leichteres Gleiten durch den Geburtskanal ermöglicht. Die Haare beginnen zu wachsen, das Skelett verknöchert und das Gehirn vergrößert sich. Am Ende des Trimenons reagiert das Kind auf akustische und optische Reize von außen. Ab der 23. SSW ist ein Überleben unter intensivmedizinischem Aufwand außerhalb der Gebärmutter möglich. Mütterlicherseits wird die Vergrößerung der Brust durch die Hormoneinwirkung von humanem Choriongonadotropin (hCG), Östrogen und Progesteron veranlasst.

### 1.1.1.3 Drittes Trimenon

Der Fetus schließt die letzten Entwicklungsschritte ab, der Körper der Mutter bereitet sich auf die Geburt vor. Ab der 35. SSW sind alle Organe ausgebildet und die Lungenreife ist abgeschlossen. Kontraktionen, Schließmuskel und Blasenschwäche können mütterlicherseits auftreten. Das Kind verdrängt die Bauchorgane der Mutter, was zu Atembeschwerden der Mutter führen kann, mit der Senkung des Kopfes in das kleine Becken verbessert sich diese Problematik oft wieder. Bis zur 37. SSW ist eine Wendung von der Steißlage in die Schädellage möglich. Die letzten Wochen sind hauptsächlich von Gewichtszunahme des Kindes geprägt und das Kind nimmt über die Plazenta Antikörper aus

dem Blutkreislauf der Mutter auf. Die Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft beträgt durchschnittlich 10–15 kg.

#### 1.1.1.4 Geburt

Die Geburt des Kindes wird durch das Einsetzen von Eröffnungswehen, durch einen leicht blutigen Ausfluss oder den Blasensprung eingeleitet und endet nach der Geburt des Kindes mit der vollständigen Entwicklung der Plazenta. Es beginnt die Schwangerschaftsrückbildung mit der Regeneration der Gebärmutter, der Beckenbodenmuskulatur, der Bauchdecke, des Vaginalkanals, der Vagina und des Hormonhaushaltes. Dieser Vorgang findet in einer ungefähr gleichen Zeitspanne wie die Dauer der Schwangerschaft statt. Nach einer Geburt durch einen Kaiserschnitt nimmt die Rückbildung in der Regel mehr Zeit in Anspruch als nach einer Vaginalgeburt. Schließlich sind während des operativen Eingriffs mehrere Gewebeschichten durchtrennt worden, um das Kind und die Plazenta zu gebären. Zusätzlich zur physiologischen Rückbildung nach einer Vaginalgeburt müssen Muskel-, Haut- und Fettschichten wieder zusammenwachsen und verheilen.

### 1.2 Immunologische Aspekte der fetomaternalen Grenzzone

Durch die Ausbildung der fetomaternalen Grenzzone kommt das mütterliche Blut mit fetalen Zellen, den Synzitiotrophoblastzellen, in direkten Kontakt. Die größte Gruppe an Immunzellen in der Dezidua stellen die uterinen natürlichen Killerzellen (uNK) dar, aber auch Lymphozyten und Monozyten sowie das plazentaspezifische Zytokin- und Chemokinnetzwerk sind vertreten<sup>3</sup>. Die uNK fördern den Umbau der Spiralarterien und begrenzen die Invasionstiefe des Trophoblasts in die Dezidua, sie bekämpfen jedoch keine Erreger<sup>3</sup>. Erregerbekämpfung und Infektabwehr der Plazenta kann durch externe Effektorzellen wie Makrophagen und T-Zellen erfolgen, welche dafür extra aus dem mütterlichen Körper einwandern müssen<sup>4</sup>. Da dies allerdings das plazentare Immunmilieu und den Organerhalt der Plazenta massiv beeinträchtigen würde, steht die Aufrechterhaltung der Plazenta an erster Stelle<sup>4</sup>. Antigenunspezifische antimikrobielle Moleküle wie z.B. Defensine und uterine Epithelzellen, welche immunaktive Substanzen wie z.B. Galektine und Glykodelin ausschütten, schützen die Plazenta gegen Erreger<sup>4</sup>.

Auch der Trophoblast selbst dient als immunregulatorisches Gewebe. In Ruhe lassen sich Zytokine wie zum Beispiel Interleukin (IL-)2, 4, 5, 10, Tumornekrosefaktor (TNF-) $\beta$ , Interferon- $\gamma$  und lokal aktive Chemokine wie CX3CL1, CCL14, und CCL4 nachweisen<sup>5</sup>. Bei einer Infektion können diese eine gewebs- und erregerspezifische Immunantwort einleiten<sup>4</sup>. HLA-G gehört zu dem Haupthistokompatibilitätskomplex-I und wird auf der Oberfläche des extravillösen Trophoblasts exprimiert<sup>3</sup>. Dadurch werden die Immunzellen so beeinflusst, dass sie die Implantation und Invasion des extravillösen Trophoblasts in die mütterliche Dezidua unterstützen und steuern<sup>3</sup>. HLA-G Moleküle verbinden sich mit uNK, T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen der Mutter und verhindern, dass der Fetus abgestoßen wird<sup>3</sup>. Diese Bindung bietet einen wichtigen fetalen Schutz gegen das mütterliche Immunsystem. Zusätzlich steuern HLA-G Moleküle die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen aus uNK<sup>3</sup>.

### 1.3 Das Komplementsystem

Das Komplementsystem zählt zum angeborenen Immunsystem. Die Aktivierung des Komplementsystems an der fetomaternalen Grenzzone dient zum Schutz vor infektiösen Erregern<sup>6</sup>. Es hilft dabei dem Immunsystem, apoptotische und nekrotische Zellen zu entfernen<sup>6</sup>. Es besteht aus einer Vielzahl von Plasmaproteinen, welche sich gegen pathogene Erreger richten, diese zerstören und ihre Aussonderung begünstigen<sup>7</sup>. Die embryonale Implantation, welche einen inflammatorischen Prozess in der Mutter auslöst, kann dabei auch das Komplementsystem aktivieren<sup>6</sup>. Wenn Trophoblastzellen und deziduale Zellen nicht durch Komplementregulationsproteine wie CD55, CD46 und CD59 an ihren Oberflächen geschützt werden, kann dies zu Schwangerschaftskomplikationen führen<sup>6</sup>.

Mit Hilfe des Komplementsystems können plazentares und fetales Gewebe vor Infektionen und vor ihrer Zerstörung geschützt werden<sup>7</sup>. Komplementproteine in der amniotischen Flüssigkeit, welche während intraamniotischer Infektionen detektiert werden, sind dafür verantwortlich<sup>7</sup>. Um das Komplementsystem zu aktivieren, gibt es den klassischen, den alternativen und den Lectin-bindenden Weg<sup>7</sup>. Der klassische Weg der Komplementaktivierung wird durch die Bindung des Komplementproteins C1q an Antigen-Antikörper Komplexe pathogener Erreger getriggert<sup>7</sup>. Diese Verbindung löst eine Serie von Aktivierungsschritten und Verstärkungsmechanismen aus, welche die Formation des Membranangriffkomplexes (MAC) zur Folge hat. Diese Struktur hat die Aufgabe, in der Zellmembran der Zielzelle Kanäle zu bilden, die einen unkontrollierten Wasser- und

Elektrolytaustausch zwischen dem Zellinneren und dessen Umgebung ermöglichen<sup>8</sup>. In Folge führt dies zum Tod der Zelle<sup>8</sup>.

An der fetomaternalen Grenze existieren auch negative Regulationsproteine zur Protektion des zerstörenden Komplementsystems<sup>7</sup>. Dazu gehören CD59, ein MAC Antagonist, ein Membranfaktorprotein und ein Komplementzerfall beschleunigender Faktor, ein Oberflächenprotein aus dem Komplementsystem<sup>7</sup>.

## 2 Methoden

Die Diplomarbeit wurde im Rahmen einer Literaturrecherche erstellt. Um einen Überblick über die Krankheiten zu erlangen, wurden Fachbücher, sowie Artikel aus Journalen herangezogen. Elsevier Science Direct, Wiley Online Library, Springer Link, National Academies Press und The New England Journal of Medicine lieferten dabei die meiste Information. Die exakte Recherche der Fragestellungen erfolgte vor allem durch Studien der National Library of Medicine, PubMed, clinicaltrials.gov und BioMed Central. Auch hier wurden Artikel, Reviews und Meta-Analysen verwendet, um einen Überblick zu gewähren.

Die Therapiekonzepte stützen sich auf Leitlinien der AWMF online. Dazu werden die Leitlinien „Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen: Diagnostik und Therapie“ von 2019 sowie die jeweils 2018 publizierten Leitlinien „S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie, Nachsorge“ und „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ verwendet. Weiters werden die Therapieansätze mit klinischen Studien aus den genannten Internetdatenbanken ergänzt. Auch weitere mögliche Therapiekonzepte, welche in Zukunft indiziert werden könnten, sind angeführt und beschrieben.

## 3 Krankheitsbilder

### 3.1 Präeklampsie

Präeklampsie (PE) ist eine Gefäßerkrankung, die nach der 20. Schwangerschaftswoche auftritt. Sie resultiert aus einer Implantationsstörung der fetalen Zellen in die Arterien der Gebärmutter-schleimhaut, wodurch die Mutter nicht genügend Blut an den Fetus liefern kann und das Kind unterversorgt wird<sup>9</sup>. Die Folgen sind ein erhöhtes Risiko fetaler Mangelentwicklung, eine Frühgeburt oder eine Fehlgeburt. Als Gegenregulation versucht die Mutter durch einen erhöhten Blutdruck die Mangelversorgung auszugleichen. Es entsteht eine chronische Hypertonie oder eine Gestationshypertonie mit einem Blutdruck von über 140/90 mmHg, die zusätzlich von einer Proteinurie von über 300 mg/24h begleitet werden kann<sup>10</sup>. Präeklampsien findet man in ca. 5% der Schwangerschaften in Westeuropa<sup>11</sup>, wobei Erstgebärende öfter betroffen sind als Frauen in nachkommenden Schwangerschaften. Ursächlich spielen Faktoren wie die genetische Disposition, Mehrlingsschwangerschaften, immunologische Defekte und vorbestehende chronische Erkrankungen mit Gefäßveränderungen wie Diabetes mellitus (DM), Hypertonie und Nierenerkrankungen eine Rolle, wobei die genauen Ursachen dieser Schwangerschaftserkrankung noch ungeklärt sind.

#### 3.1.1 Störungen des Trophoblasts

Präeklampsie entwickelt sich unter anderem durch eine Implantationsstörung der Trophoblastzellen in die Spiralarterien, welche dadurch nur unvollständig aufgelockert werden und nicht genügend Blut an den Fetus liefern<sup>12</sup>. Die Folge ist eine Hypoperfusion des intervillösen Raumes und eine damit einhergehende Änderung des Endothelgewebes. Es ist möglich, dass diese Änderung auf eine Differenzierungsstörung im Stadium der Blastozyste zurückzuführen ist<sup>10</sup>. Durch die Freisetzung von Mikropartikeln, veränderten Proteinstrukturen und Nukleinsäuren des Trophoblasts steigen die Leukozyten im Endothelium an und ein entzündlicher Prozess wird in Gang gesetzt<sup>13</sup>.

Außerdem können Genveränderungen die Expression der HLA-G Moleküle am Trophoblasten reduzieren, womit der oben genannte protektive Schutz des Fetus nicht mehr gegeben ist, der Umbau der Spiralarterien gestört ist und in Folge der Fetus unterversorgt wird.

### 3.1.2 Störungen des mütterlichen Immunsystems

Am Anfang der Schwangerschaft sind uNK und Makrophagen jene Zellpopulation des Immunsystems, die bei angemessener plazentarer Einbettung am häufigsten vertreten sind<sup>14</sup>. Außerdem sind T-Zellen und in geringerer Anzahl auch dendritische Zellen (DC), Mastzellen, Granulozyten und B-Zellen bei dieser Implantation vertreten<sup>14,15</sup>. Sie alle regulieren mütterlicherseits die Invasion der Trophoblastzellen, die Angiogenese und die Formation der Spiralarterien. Eine Verhältnisänderung dieser Zellen kann zu Schwangerschaftskomplikationen führen, wobei Präeklampsie die häufigste Erkrankung darstellt<sup>14</sup>.

#### 3.1.2.1 Uterine Natürliche Killerzellen

Mit der Veränderung des Uterus durch die Schwangerschaft werden auch die bestehenden Natürlichen Killerzellen des Endometriums moduliert. Die uNK stammen von peripheren NK aus dem mütterlichen Blut und aus den im Endometrium vorkommenden hämatopoetischen Vorläuferzellen ab<sup>13</sup>. Herkunft und Abstammung der schwangerschaftsspezifischen NK sind nicht geklärt. Durch Implantation des Trophoblasts erhöht sich die Dichte dieser Zellen stark, sinkt aber im Laufe der Schwangerschaft<sup>13</sup>. Auch die Anzahl der Zellen verringert sich im Verlauf, bis sie allmählich wieder verschwinden<sup>13</sup>. UNK sekretieren Chemokine IL-8, Interferon-induziertes Protein-10 (IP)-10, angiogenetische Faktoren wie vaskulär-endotheliale Wachstumsfaktoren C (VEGFC), plazentare Wachstumsfaktoren (PLGF) und Angiopoietin<sup>13</sup>. Durch Interaktion mit dem extravillösen Trophoblast ermöglichen sie die Erweiterung der Spiralarterien, dadurch steigt die Durchblutung des intervillösen Raums an<sup>16</sup>. Unterexprimierte angiogenetische Faktoren und eine veränderte immunologische Antwort der Mutter gegenüber den Antigenen des Trophoblasts hemmen demnach die Umwandlung der Spiralarterien<sup>13</sup>. IFN- $\gamma$  Zytokine werden auch von uterinen Natürlichen Killerzellen produziert<sup>17</sup>. In einer Studie mit Mäusen zeigen diese IFN- $\gamma$  Zytokine neben einem positiven Einfluss auf die Umwandlung der Spiralarterien auch einen inhibierenden Effekt auf die Trophoblastinvasion<sup>17</sup>. Demnach sind auch bei Patientinnen mit Präeklampsie erhöhte IFN- $\gamma$ -Level gemessen worden<sup>17</sup>. HLA-C Moleküle werden von den extravillösen Trophoblastzellen exprimiert<sup>18</sup>. Durch die Interaktion von uNK und den HLA-C Molekülen wird die Funktion der uNK beeinträchtigt,

in Folge werden weniger angiogenetische Faktoren ausgeschüttet und die Spiralarterien können sich nicht physiologisch entwickeln<sup>18</sup>.

### 3.1.2.2 Makrophagen

Makrophagen sind für die Erkennung, Aufnahme und Verarbeitung von fremdem Material, apoptotischen Zellen und Zellrückständen verantwortlich<sup>19</sup>. Sie sind während der gesamten Schwangerschaft vorhanden<sup>20</sup>, wobei sich die Anzahl im Laufe der Schwangerschaft verringert<sup>21</sup>. Mehrere Studien beschäftigen sich mit der Anzahl der Makrophagen in der Dezidua von präeklampsischen Patientinnen. Manche detektieren eine verringerte, manche eine erhöhte Anzahl von Makrophagen<sup>22</sup>. Je nachdem, mit welchen Methoden und an welchen Stellen der Dezidua gemessen wird, verändert sich das Ergebnis<sup>22</sup>. Deutlich kommt hervor, dass sich eine erhöhte Anzahl an Makrophagen im Bereich der Spiralarterien aufhält<sup>23</sup>. Sowohl die Migration zum Trophoblast<sup>24</sup> als auch die Hemmung der Trophoblastinvasion<sup>25</sup> kann in Studien *in vitro* gezeigt werden. Deshalb ist es möglich, dass aktive Makrophagen an der Hemmung der Trophoblastinvasion und der Spiralarterien bei Präeklampsie beteiligt sind<sup>22</sup>. In einer Studie von *Prins et al* werden Deziduae im ersten Trimenon auf immunologische Parameter untersucht<sup>26</sup>. Bei Schwangerschaften mit hypertonischem Krankheitsbild lassen sich eine erhöhte Anzahl an proinflammatorischen Makrophagen<sup>27</sup> und eine verringerte Anzahl an regulatorischen Makrophagen nachweisen<sup>26</sup>, welche normalerweise eine immunmodulierende Rolle haben und die Abwehrkräfte des Immunsystems stärken<sup>27</sup>. Das Ergebnis zeigt, dass aktive Makrophagen an der Hemmung der Trophoblasteninvasion und an der Veränderung der Spiralarterien bei Präeklampsie beteiligt sein können<sup>22</sup>.

### 3.1.2.3 T-Lymphozyten

Die Zellgruppe des Immunsystems, welche eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Präeklampsie einnimmt, sind die T-Lymphozyten. Eine erhöhte Anzahl an entzündlichen T-Zellen geht mit einer reduzierten Anzahl an regulatorischen T-Zellen (T(reg)) einher<sup>28</sup>, welche für eine optimale Abwehrleistung des Immunsystems zuständig sind. Diese Disbalance der Zellen führt bei Schwangerschaften mit Präeklampsie zur chronischen Entzündung und kann somit ein Grund für die Entstehung der Krankheit sein<sup>29,30</sup>.

Durch den Kontakt des mütterlichen Immunsystems mit fetalen Zellen und Antigenen entwickelt die Mutter Antikörper und antigenspezifische zytotoxische T-Zellen, eine Untergruppe der T-Lymphozyten<sup>16</sup>. Das intrauterine präeklampsische Milieu weist erhöhten oxidativen Stress, vermehrte Entzündung und hormonelle Dysfunktion auf, was möglicherweise auf veränderte, entzündliche T-Zellen oder auf eine zu geringe Rekrutierung der T-Zellen in das Endometrium zurückzuführen ist<sup>31</sup>.

Durchflusszytometrische Untersuchungen der Studie *Zare et al* untersuchen regulatorische T-Zellen bei Schwangeren, nicht Schwangeren und Schwangeren mit Präeklampsie. Diese ergeben, dass Untergruppen dieser Zellen, CD4+CD25+CD127low/neg und CD4+HLA-G+ regulatorische T-Zellen, sowohl in geringerer Anzahl vorhanden sind als auch eine niedrigere suppressive Kapazität aufweisen<sup>32</sup>. Ebenso kommt eine Funktionsminderung dieser Untergruppen bei schwangeren Frauen mit Präeklampsie zum Vorschein<sup>32</sup>. Eine geschwächte Toleranz des Immunsystems ist erkennbar<sup>32</sup>. Auch schwangere Nacktratten weisen in der Studie von *Harmon et al* präeklampsische Symptome auf, nachdem ihnen plazentare CD4+ T-Zellen von Frauen mit Präeklampsie eingesetzt worden sind<sup>33</sup>. Außerdem sind erhöhte inflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-17 und sFlt-1 zu beobachten, was sich in einem Blutdruckanstieg äußert<sup>33</sup>.

#### 3.1.2.4 Deziduale dendritische Zellen

Dendritische Zellen sind antigenpräsentierende Zellen, die erst durch den Kontakt mit einem Krankheitserreger aktiviert werden, zu reifen Zellen differenzieren und für die T-Zell-Aktivierung zuständig sind<sup>34</sup>. Dafür nehmen sie Antigene über Phagozytose oder Pinozytose auf, wandeln sie um und setzen sich in die T-Zell-Areale der Lymphknoten fest, um den T-Zellen diese zu präsentieren<sup>34</sup>.

Dendritische Zellen finden sich sowohl im Endometrium von nicht schwangeren Frauen als auch in der Dezidua<sup>35</sup>. In der Studie von *Sütterlin et al* werden dendritische Zellen mit verschiedenen Oberflächen-Antigenen in humanen Deziduae und nicht schwangeren Endometrien verglichen<sup>35</sup>. Die Ergebnisse zeigen eine vergleichbar hohe Anzahl an dendritischen CD83+ Zellen, DC-SIGN CD209-positive DC sind aber nur in den Deziduae zu finden, nicht im Endometrium<sup>35</sup>. DC-SIGN CD209-positive DC zeigen eine hohe Proliferationsrate und eine hohe Aufnahmekapazität für Antigene, was die Vermittlung der Immuntoleranz in der Schwangerschaft ermöglichen könnte<sup>35</sup>.

Das Komplementsystem wird während der Trophoblastinvasion aktiviert und weist einen Subkomponent C1q auf, der auch von Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert wird<sup>36</sup>. C1q scheint sich auf die fetomaternal Toleranz<sup>36</sup>, die Trophoblastmigration und die Veränderung der Spiralarterien auszuwirken<sup>37</sup>. *Madhukaran et al* nimmt den Transkriptionsfaktor PU.1, welcher die Expression von C1q unter anderem in dezidualen dendritischen Zellen reguliert, genauer unter die Lupe. Deziduale dendritische Zellen, welche eine höhere nukleare und zytoplasmatische Expressionsrate von PU.1 aufweisen, haben auch eine erhöhte C1q Expression<sup>36</sup>. Daraus ist zu schließen, dass das Vorhandensein der nuklearen und zytoplasmatischen PU.1 Expression während der dezidualen Implantation eine Rolle spielt. C1q scheint viele Funktionen der dezidualen dendritischen Zellen zu regulieren. Das Fehlen dieses Subkomponents würde die Entstehung einer Präeklampsie begünstigen<sup>37-39</sup>.

## 3.2 Gestationsdiabetes mellitus

Gestationsdiabetes mellitus (GDM) ist eine Störung der Blutzuckerverarbeitung, die während der Schwangerschaft zwischen der 24. und 28. SSW auftreten kann und auch Typ IV Diabetes genannt wird. Im Vergleich zu den anderen Diabetes-Formen, klingt dieser meist nach der Schwangerschaft wieder ab. Physiologischerweise sinkt in der zweiten Schwangerschaftshälfte die Insulinempfindlichkeit, was nach der Nahrungsaufnahme zu einer länger andauernden Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt<sup>40</sup>. Dadurch tritt mehr Glukose über die Plazentaschranke und der steigende fetale Glukosebedarf wird gedeckt<sup>40</sup>. Als Kompensationsmechanismus zur genannten Insulinresistenz erhöht sich die mütterliche Insulinproduktion und -ausschüttung<sup>40</sup>. Dieser natürliche schwangerschaftsbedingte Mechanismus kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden und unter anderem pathologische Folgen wie Gestationsdiabetes nach sich ziehen<sup>40</sup>.

### 3.2.1 Klassifikation

Bei einer erstmals in der Schwangerschaft diagnostizierten Glukosetoleranzstörung mittels 75g-oralem-Glukosetoleranztest (oGTT) kann es sich sowohl um eine bereits bestehende Diabeteserkrankung als auch um eine Erstmanifestation eines Gestationsdiabetes mellitus handeln<sup>41</sup>. Typ I oder Typ II Diabetes mellitus sind im Zuge der Erstmanifestation möglich, wobei es sich bei einem präkonzeptionellen Diabetes mellitus meist um den Typ II handelt<sup>42</sup>.

Vor allem bei Schwangeren im ersten Trimenon mit Glukosetoleranzstörung ist ein unerkannter, präkonzeptioneller Typ II Diabetes wahrscheinlich<sup>42</sup>.

### 3.2.2 Risikofaktoren

Neben den genetischen Prädispositionen und Umweltfaktoren beeinflusst vor allem Übergewicht, Alter und Lebensstil der Frauen sowie Ernährung und Bewegung die physiologische Insulinresistenz<sup>41</sup>. Außerdem zählen sowohl die Anzahl der durchgemachten Schwangerschaften als auch frühere Schwangerschaften mit GDM zu erhöhten Risikofaktoren.

### 3.2.3 Prävalenz

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes ist sehr variabel und reicht von 1,9% bis 25%. Sie ist sehr stark abhängig von den verschiedenen Untersuchungsverfahren und deren Durchführung, den Bevölkerungsgruppen, dem Zeitpunkt der Untersuchung und der Durchführung von generellen oder risikoadaptierten Screenings<sup>41</sup>. Auch ist zu erwähnen, dass je häufiger nach einem Gestationsdiabetes gescreent wird, desto öfter wird dieser diagnostiziert<sup>41</sup>. Laut aktuellen internationalen Schätzungen wird die 1-Jahres-Prävalenz des GDM mit 13,2% angegeben<sup>43</sup>, wobei in den letzten Jahren ein deutlicher Anstieg beobachtet wird<sup>41</sup>.

### 3.2.4 Folgen für die Mutter

Mütter mit Schwangerschaftsdiabetes haben oft mit Komplikationen während und nach der Schwangerschaft zu kämpfen. Harnwegsinfektionen durch den erhöhten Zuckergehalt im Urin und hypertensive Erkrankungen sind die häufigsten Risiken, die ein GDM mit sich bringt<sup>41</sup>. Frühgeburten, Sectios, Geburtsverletzungen und postpartale Blutungen zählen ebenfalls dazu. Langzeitfolgen des GDM können Depression, metabolisches Syndrom und Komplikationen des unteren Harntrakts sein, wobei bei der nachkommenden Schwangerschaft das Risiko an GDM zu erkranken bis zu 50% betragen kann<sup>41</sup>.

### 3.2.5 Folgen für das Kind

Um das gesteigerte intrauterine Glukoseangebot zu kompensieren, schüttet der Fetus Insulin aus. Die dadurch erhöhte Insulinsekretion und der wachstumsfördernde Effekt gehen mit einem erhöhten Geburtsgewicht einher, wobei ab 4000g von einer Makrosomie gesprochen wird. Bei der Geburt kann sich in unterschiedlichem Ausmaß die diabetische Fetopathie widerspiegeln, die sich als Hypoglykämie, Atemstörungen, Polyglobulie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie und Hyperbilirubinämie ausprägen kann<sup>41</sup>.

Betrachtet man die Langzeitfolgen, zeigen Kinder, deren Mütter an GDM erkrankt waren, ein erhöhtes Risiko für im Kindesalter auftretenden Typ II Diabetes und Übergewicht.

### 3.2.6 Rolle des Immunsystems bei GDM

#### 3.2.6.1 T-Lymphozyten

Nachdem die T-Zellen sowohl an der Entstehung des Diabetes mellitus Typ I<sup>44,45</sup> als auch des Typ II<sup>46-48</sup> mitbeteiligt sind, wird vermutet, dass sie auch bei GDM eine pathophysiologische Rolle spielen.

In der Studie von *Schober et al* wird die Entwicklung und Differenzierung von Subgruppen der regulatorischen T-Zellen (T(reg)) während einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes untersucht<sup>49</sup>. T(reg) gehören zu den CD4+ T-Zellen, sind für die Selbsttoleranz des Immunsystems verantwortlich und kontrollieren die Immunantwort und Entzündungsvorgänge des Immunsystems<sup>50</sup>. Die Studie ergibt keinen Unterschied in der Prozentzahl der CD4+ CD127low+/- CD25+ FoxP3+T(regs) innerhalb der CD4+ T-Helferzellen zwischen gesunden Schwangeren und Müttern mit Gestationsdiabetes mellitus<sup>49</sup>. Die suppressive Aktivität und die Verteilung der einzelnen Subgruppen sind verändert. Im Vergleich zu gesunden Schwangeren ist die suppressive Aktivität des ganzen Pools, des sogenannten CD4+ CD127low+/- CD25+ T(regs), bei schwangeren Frauen mit GDM reduziert<sup>49</sup>. Die Prozentzahl der naiven CD45RA+ T(regs) verringert sich bei Patientinnen mit einem Diät angepassten GDM und einem mit Insulin angepassten GDM, im Vergleich zu der normalerweise erhöhten Prozentzahl der naiven CD45RA+ T(regs) bei gesunden schwangeren Frauen<sup>49</sup>. Hingegen erhöht sich der Prozentsatz von DR-regulatorischen Gedächtnis-T-Zellen in Müttern mit einem Diät angepassten GDM, während sich bei Müttern mit einem Insulin angepassten Gestationsdiabetes mellitus DRhigh+ Gedächtnis-T-Zellen erhöhen<sup>49</sup>. Diese Ergebnisse zeigen, dass Änderungen dieser

Parameter die Entwicklung und Funktion von naiven regulatorischen T-Zellen und Gedächtnis-T-Zellen beeinflussen können und die suppressive Kapazität bei Schwangeren mit GDM reduzieren können<sup>49</sup>. Auch in der Studie von *Sifnaios et al* werden die verschiedenen T-Lymphozyten im letzten Trimenon und sechs Monate nach der Schwangerschaft untersucht<sup>51</sup>. Dabei kristallisiert sich ebenfalls ein erhöhter Prozentsatz der CD3+CD4+IL-10+ T(reg)s im letzten Trimenon bei Schwangeren mit GDM heraus<sup>51</sup>. Es ist interessant, dass 6 Monate nach der Entbindung die regulatorischen T-Zellen sowohl bei gesunden Müttern als auch bei Müttern mit GDM vergleichsweise gleich hoch sind<sup>51</sup>.

Th-Zellen können in weitere Subgruppen unterteilt werden. Dazu gehören Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 und T(reg). Sie sind für die zellvermittelte Immunität verantwortlich. Dabei zeichnet sich die Th1 Subpopulation durch proinflammatorische, zytotoxische Effekte aus, die Th2 Subpopulation hingegen wirkt antiinflammatorisch und protektiv<sup>52</sup>. Sowohl *Seck et al* als auch *Mrizak et al* befassen sich mit der Expression der messenger Ribonukleinsäure (mRNA) der Th1 und der Th2 Subpopulation<sup>53,54</sup>. Der Transkriptionsfaktor T-bet, IFN- $\gamma$  und die Zytokine IL-2<sup>53</sup> und IL-6<sup>54</sup> der Th1 Gruppe sind im Blut bei Schwangeren mit GDM im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit gesunden Müttern deutlich erhöht. Auch die Th1 Marker in Neugeborenen von Müttern mit GDM sind mehr exprimiert als bei den Neugeborenen der Kontrollgruppe<sup>53</sup>. Außerdem zeigt das Ergebnis eine verringerte Expression der IL-10 Zytokine der Th2 Gruppe sowohl bei den erkrankten Müttern als auch bei deren Säuglingen<sup>53</sup>. IL-4 Zytokine und der Transkriptionsfaktor GATA 3 der Th2 Gruppe weisen dahingegen keinen Unterschied zwischen gesunden Müttern und an GDM erkrankten Müttern auf<sup>53</sup>. Auch in der Studie von *Mrizak et al* bleibt GATA 3 unreguliert in Plazentae mit GDM<sup>54</sup>. Den Ergebnissen nach veranschaulichen beide Studien entzündliche Vorgänge in den an Gestationsdiabetes erkrankten Plazentae.

Ebenso die letzte Subgruppe der CD4+ T-Zellen, Th17, erhöht sich im letzten Trimenon deutlich bei Schwangeren mit GDM<sup>51</sup>. Kein Unterschied der Th 17 Zellen zeigt sich jedoch nach 6 Monaten postpartum in den Vergleichsgruppen<sup>51</sup>.

### 3.2.6.2 Natürliche Killerzellen

Natürliche Killerzellen sind in den ersten Monaten der Schwangerschaft die am meisten vertretene Population der Leukozyten<sup>55</sup>.

*Hara et al* beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Natürlichen Killerzellen und Zytokinen in Plazentae von Schwangeren und deren Feten mit Gestationsdiabetes mellitus,

Typ II Diabetes mellitus oder milder Gestationshyperglykämie. Uterine Natürliche Killerzellen werden, korrespondierend mit den Antigenen auf deren Oberfläche, mit CD16 und CD 56 gekennzeichnet<sup>56</sup>. Natürliche Killerzellen produzieren Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-10<sup>57-59</sup>, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-1 $\beta$  und IL-6<sup>57</sup>.

Die meisten CD16+CD56- Natürlichen Killerzellen im mütterlichen Blut findet man bei GDM erkrankten Schwangeren und Müttern mit DM Typ II<sup>56</sup>. Auch in der extravillösen Schicht der Plazenta weisen Frauen mit GDM und DM Typ II deutlich mehr CD16+CD56- Natürliche Killerzellen als die gesunde Vergleichsgruppe auf<sup>56</sup>.

CD16-CD56+ Zellen sind im mütterlichen Blut genauso oft vertreten, im Vergleich zu den anderen Zellen weisen diese bei Schwangeren mit GDM und jenen mit DM Typ II aber eine erhöhte Häufigkeit auf<sup>56</sup>. Eine niedrigere Häufigkeit der CD16+CD56+ Zellen ist sowohl im mütterlichen Blut als auch im Nabelschnurblut bei Frauen mit GDM zu erkennen. Die Auswertung der Zytokine weist auch eine Verminderung der IL-2 im mütterlichen Blut, sowie eine Erhöhung der TNF- $\gamma$  Spiegel im mütterlichen Blut und im Nabelschnurblut auf<sup>56</sup>. Auch IL-8 Zytokine sind in der Dezidua erhöht<sup>56</sup>. Hohe TNF- $\alpha$  Spiegel können Präeklampsie und Gestationsdiabetes mellitus hervorrufen<sup>57-59</sup>.

GDM kann nach *Hara et al* die Expression der uNK und deren Zytokine an der fetomaternalen Grenzzone beeinflussen.

### 3.2.6.3 Makrophagen

Ebenso Makrophagen, welche in der gesunden Plazenta unter anderem die Rolle der Fremdkörperaufnahme übernehmen, sind an GDM beteiligt<sup>60-62</sup>.

*Yu Jun et al* untersucht mittels Immunohistochemie und Polymerase Kettenreaktion (PCR) die Expression der Makrophagen Marker CD68/CD14 und der entzündlichen Zytokine IL-6/TNF- $\alpha$  in der Plazenta. Die Ergebnisse dieser Studie veranschaulichen, dass in der Gruppe der Frauen mit GDM die Zahl der CD68+ CD14+ Zellen und die mRNA Expression der IL-6 und TNF- $\alpha$  deutlich höher ist als bei der Kontrollgruppe<sup>61</sup>. Daraus ist zu schließen, dass mehr Makrophagen in Plazentae mit GDM vorkommen und die Entzündungsfaktoren ebenfalls erhöht sind.

*Barke et al* studiert Querschnitte von Plazentae von Frauen, die an GDM erkrankt waren. Die Querschnitte werden mit Antikörpern gegen die Membranproteine CD68 und CD163 versehen, wodurch die Makrophagen erkannt werden<sup>63,64</sup>. Eine hohe Expression von CD163

in Makrophagen bedeutet eine Entzündungsreaktion dieses Gewebes<sup>64</sup>. Im Vergleich zur Kontrollgruppe gesunder Plazentae weist das Chorion von Plazentae mit GDM eine deutlich höhere Anzahl an CD163+ Zellen auf<sup>64</sup>. Auch in der Dezidua zeigt die Studie eine signifikant erhöhte Anzahl an CD163+ Zellen im Vergleich zu den Kontrollplazentae.

#### 3.2.6.4 Anti-GAD65, Anti-IA2 Antikörper, IAA

Im Jahr 2008 berichtet das Gesundheitsministerium von Sardinien von einer hohen Anzahl an Frauen, die an GDM erkranken<sup>65</sup>. *Murgia et al* untersucht daraufhin immunologische, serologische Marker bei Schwangeren mit GDM, die auch bei Frauen mit Typ I Diabetes mellitus vorkommen. Glutamin-Decarboxylase-Antikörper (Anti-GAD65), Tyrosin Phosphatase ICA 512 Antikörper (Anti-IA2) und Auto-Antikörper gegen Insulin (IAA) werden dabei näher untersucht<sup>65</sup>. Diese Antikörper werden schon vor der Manifestation des Typ I Diabetes mellitus und vor dem Auftreten der ersten Symptome beobachtet und richten sich gegen die pankreatischen Inselzellen und die pankreatischen Beta-Zellen<sup>65</sup>. Bei Frauen mit GDM wird sichtbar, dass die Antikörper eine ungewöhnliche Verteilung anzeigen, vor allem der Anti-IA2<sup>65</sup>. Fast 40% der Frauen sind positiv getestet für mindestens einen Antikörper im Vergleich zu der Kontrollgruppe, welche wenig bis keine Antikörper aufweist<sup>65</sup>. Nichtsdestotrotz ergeben die Ergebnisse der Studien von *Lapolla et al* und *Dozia et al* ein sehr geringes Aufkommen dieser Antikörper bei Schwangeren mit GDM<sup>66,67</sup>. Deshalb erfordert die Feststellung auf Richtigkeit noch weitere Recherche und weitere Studien, um diese Ergebnisse zu festigen oder zu widerlegen.

### 3.3 Antiphospholipidsyndrom

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine erworbene Autoimmunerkrankung, welche sich aufgrund von Fehlregulationen des Immunsystems in einer erhöhten Gerinnungsneigung des Bluts äußert. APS kann isoliert auftreten oder in Assoziation mit anderen Autoimmunerkrankungen stehen. Am häufigsten steht es mit dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) in Verbindung. Das Risiko der Entstehung eines Blutgerinnsels sowohl im arteriellen als auch im venösen Gefäßsystem ist dadurch erhöht. Da dies den gesamten Organismus betrifft, sind die Krankheitserscheinungen sehr vielseitig. Thrombosen und Thromboembolien im ganzen Organismus wie Myokardinfarkte, ischämische Schlaganfälle, Lungenembolien, renaler Hypertonus können sich entwickeln.

Aber auch Schwangerschaftskomplikationen treten im Rahmen eines APS häufig auf. Aborte, Frühgeburten, Oligohydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), fetaler Distress, fetale oder neonatale Thrombose, Präeklampsie und Eklampsie, HELLP Syndrom und Plazentainsuffizienz zählen dabei zu den schwersten APS-assoziierten Komplikationen für schwangere Frauen und deren Fetus.

Oft geben Fehlgeburten im ersten Trimenon erst den Anstoß, Frauen auf APS zu untersuchen. Fehlende Einnistung des Embryos oder Störungen in der Plazenta können dafür ursächlich sein. Dies kann auf Fehlregulierungen der Zellen in Gefäßen, in der Gebärmutter-schleimhaut oder in der Plazenta beruhen. Die genaue Pathophysiologie ist noch nicht geklärt, allerdings ist bewiesen, dass sich Autoantikörper gegen bestimmte Eiweißkörper richten<sup>68</sup>. Der serologische Nachweis dieser Antikörper erfolgt mit positiven Ergebnissen bei  $\geq 2$  Durchführungen im Abstand von 12 Wochen<sup>68</sup>. Zur Diagnosesicherung ist zusätzlich zu den Laborkriterien mindestens ein klinisches Kriterium notwendig<sup>68</sup>. Klinische Kriterien können entweder vaskulär oder auch schwangerschaftsbezogen sein<sup>68</sup>. Zu den schwangerschaftsbezogenen Kriterien gehören:

- $\geq 1$  unerklärlicher Todesfall eines morphologisch normalen Fetus (diagnostiziert mittels Sonographie oder direkter Untersuchung) bis einschließlich 10. Schwangerschaftswoche.
- $\geq 1$  Frühgeburt eines morphologisch normalen Neugeborenen bis einschließlich 34. Schwangerschaftswoche aufgrund von Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Merkmalen der Plazentainsuffizienz.
- $\geq 3$  unerklärliche aufeinanderfolgende spontane Schwangerschaftsverluste bis zur einschließlich 10. Schwangerschaftswoche, wobei anatomische und hormonelle Anomalien der Mutter und chromosomale Ursachen sowohl beim Vater als auch bei der Mutter ausgeschlossen sind<sup>68</sup>.

Zu beachten ist auch, dass andere klinische Auffälligkeiten wie Thrombozytopenie, Coombs-positive hämolytische Anämie, Herzklappenerkrankungen, renale Mikroangiopathie und neurologische Störungen ebenfalls auftreten können<sup>68</sup>.

### 3.3.1 Die Rolle des Immunsystems bei APS

Es wird davon ausgegangen, dass sich bei APS Autoantikörper gegen Eiweißkörper in den Zellwänden aller Körperzellen und ebenso gegen Gefäßzellen und Blutzellen richten. Es

handelt sich dabei um Autoantikörper gegen Phospholipide und Proteine, die wiederum an Phospholipide gebunden sind. Durch die Reaktion des Immunsystems auf diese Zellbestandteile erhöht sich die Gerinnungsneigung des Blutes. Anti-Phospholipid-Antikörper bezeichnen Antikörper, die sich gegen neutrale oder negativ geladene Phospholipide sowie phospholipidbindende Proteine richten<sup>69</sup>. Lupus-Antikoagulanz (LA), Cardiolipin-Antikörper (aCL) und  $\beta$ 2-Glykoprotein 1-Antikörper ( $\beta$ 2-GP1-AAk) zählen dabei zu den bekanntesten und wichtigsten Autoantikörpern<sup>69</sup>. Diese veranlassen die Aktivierung von Endothelzellen, Monozyten und Plättchen<sup>70</sup>. Das führt zur Überproduktion von Gewebefaktor, einem an der Blutgerinnung beteiligten Protein, von Thromboxane A2 und von dem Komplementsystem<sup>70</sup>. Die Folge davon sind Änderungen des hämostatischen Systems und Hyperkoagulation, wodurch Thrombosen und die oben genannten Schwangerschaftskomplikationen entstehen können<sup>70</sup>.

### 3.3.1.1 Aktivierung des Komplementsystems

Die Aktivierung des Komplementsystems an der fetomaternalen Grenzzone ist für den Schutz gegen infektiöse Erreger zuständig<sup>6</sup>. Eine unkontrollierte Komplementaktivierung kann placentare Veränderungen zur Folge haben<sup>6</sup>. Im Falle von APS geht es dabei unter anderem um Komplement-fixierende Antikörper, welche sich gegen  $\beta$ 2-Glycoprotein 1 richten und die beschriebenen Komplikationen auslösen<sup>6</sup>.

*Cohen et al* nimmt ebenfalls an, dass Störungen des klassischen Weges der Komplementaktivierung eine große Rolle bei fetalen Aborten spielen. So werden schwangeren C57BL/6 Mäusen und Mäusen mit Mangel an C1q und Faktor D Antiphospholipid-Antikörper oder normale humane IgG Antikörper injiziert<sup>71</sup>. Die Plazentae der Mäuse werden anschließend speziell gefärbt, um die klassische Komplementaktivierung sowie IgG Bindung zu detektieren. Die Färbung wird mit dem Ergebnis der Schwangerschaften verglichen. Die Plazentae der Mäuse, die mit Antiphospholipid Antikörper behandelt werden, zeigen eine gesteigerte C4 Deposition ohne IgG Bindung<sup>71</sup>. Die Schwangerschaften in dieser Gruppe gehen mit unerwünschten fetalen Ergebnissen einher<sup>71</sup>. Eine diffuse C4d Färbung kann ebenfalls in humanen Plazentae bei Patientinnen mit SLE und/oder APS nachgewiesen werden und steht in Verbindung mit einem intrauterinen Fruchttod<sup>71</sup>.

Auch in *Girardi et al* werden schwangere Mäuse mit IgG, welche Antiphospholipid Antikörper enthalten, behandelt<sup>72</sup>. Dabei werden die Komplementkomponente C5, hier vor

allem ihr Spaltungsprodukt C5a, und neutrophile Granulozyten als wichtige Indikatoren für fetale Schädigung identifiziert<sup>72</sup>. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse, dass Antikörper oder Peptide C5a-C5a Rezeptorinteraktionen vor Schwangerschaftskomplikationen schützen<sup>72</sup>.

### 3.3.1.2 Auswirkung auf Trophoblastzellen

Antiphospholipid Antikörper (aPL-Antikörper), welche  $\beta_2$ -Glycoprotein I Antikörper (Anti- $\beta_2$ GPI) erkennen, binden sich präferentiell an plazentare Trophoblastzellen und triggern diese über eine Aktivierung von Toll-like Rezeptor 4 (TLR-4) und NLRP3 zur Produktion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine<sup>73</sup>. Dadurch können die spontane Trophoblastmigration gehemmt und die Sekretion trophoblastischer, angiogenetischer Faktoren verändert werden<sup>73</sup>. Weitere Ergebnisse der TLR-4-medierten inflammatorischen Antwort zeigen, dass Anti- $\beta_2$ GPI eine erhöhte trophoblastische, endogene Harnsäureausscheidung bewirkt, was wiederum aktivierte NLRP3 Inflammasome und IL-1 $\beta$  Sekretion auslöst, ein Zeichen einer entzündlichen Aktivität<sup>73</sup>.

Der Gewebefaktor, ein Protein, welches sich in Blutplättchen, Leukozyten und Subendothel nachweisen lässt, stellt sich in trächtigen, mit aPL-Antikörper behandelten Mäusen als Hauptaktivator der Blutgerinnungskaskade dar und löst eine erhöhte Blutgerinnungsneigung, eine Entzündung und als Konsequenz fetale Verletzung aus<sup>74</sup>. Der Gewebefaktor in neutrophilen Leukozyten induziert durch Stimulation von Protease aktivierten Rezeptor 2 (PAR-2) der Leukozyten einen oxidativen Burst, das ist die Freisetzung von aggressiv-lytischen Sauerstoffradikalen<sup>74</sup>. Durch diesen oxidativen Burst werden ebenso Trophoblastzellen geschädigt und Schwangerschaftsabbrüche sind die Folge<sup>74</sup>.

## 4 Therapieansätze

### 4.1 Präeklampsie

#### 4.1.1 Prävention

Die Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS) (155mg/Tag) ist derzeit die einzige effektive Prävention der Präeklampsie bei Schwangeren mit anamnestischem Risiko und/oder einem hohen Präeklampsierisiko, das im First-Trimester-Screening diagnostiziert wurde<sup>75</sup>. Die Einnahme soll schon ab der Frühschwangerschaft, möglichst vor der 16+0 SSW, begonnen werden<sup>75</sup>. In der Studie *Rolnik et al* erzielt eine Therapie mit einer Gabe von 150 mg/Tag ASS eine Reduktion des Präeklampsierisikos um 63% vor der 37. SSW<sup>76</sup>. In Deutschland gilt eine ASS-Gabe bis zur 34.- 36. SSW als indiziert, eine generelle ASS-Prophylaxe wird allerdings nicht empfohlen<sup>77</sup>.

#### 4.1.2 Antihypertensive Therapie

Maternale Komplikationen und ungünstige fetale Ergebnisse sind vor allem mit hohen Blutdruckwerten assoziiert<sup>78</sup>. Die antihypertensive Therapie dient der Vermeidung zerebraler Blutungen und dient somit der Prävention maternaler zerebro-/kardiovaskulärer Komplikationen<sup>77</sup>. Bei der Prophylaxe von Eklampsie ist zusätzlich die Gabe von Magnesium i.v. erforderlich<sup>79–83</sup>. Dabei sollen die Zielblutdruckwerte zwischen 130 und 150 mmHg systolisch und 80 und 100 mmHg diastolisch liegen<sup>84,85</sup>. Bei moderater Hypertonie von 140 bis 159 systolisch und 90 bis 109 mmHg diastolisch gibt es noch keine klare medizinische Evidenz zur Indikation einer antihypertensiven Therapie<sup>85</sup>, wobei die meisten Schwangeren mit chronischem Hypertonus einen moderaten Bluthochdruck aufweisen und geringe Risiken für kardiovaskuläre Komplikationen zeigen<sup>86,87</sup>. Schwangere mit einer schweren Hypertonie von  $\geq 160/110$  mmHg weisen ein erhöhtes Risiko für Präeklampsie mit Nierenversagen, Schlaganfall und Frühgeburt auf<sup>88</sup>, wobei Blutdruckwerte ab 150 mmHg systolisch und 100 mmHg diastolisch medikamentös therapiert werden sollen<sup>84,89</sup>. Die Einstellung der Therapie erfolgt unter stationären Bedingungen<sup>84</sup>. Dabei soll ein diastolischer Blutdruck von 80 mmHg nicht unterschritten werden<sup>90</sup>, auch eine rapide Blutdrucksenkung soll vermieden werden, da dies eine plazentare Minderperfusion und akute fetale Beeinträchtigungen mit sich ziehen kann<sup>91</sup>. Bei der medikamentösen Einstellung des Blutdrucks muss auch der physiologische Blutdruckabfall während der ersten

Schwangerschaftshälfte berücksichtigt werden, um gegebenenfalls die Dosis zu reduzieren oder das Medikament abzusetzen<sup>85</sup>. Das Ziel der Therapie ist die Reduktion maternaler Komplikationen, als bester Prädiktor gilt dafür der systolische Blutdruck<sup>88</sup>.

Für die Langzeitbehandlung von milder Hypertension mit oralen Antihypertensiva sind mehrere Präparate geeignet<sup>89,92</sup>. In Deutschland ist Alpha-Methyldopa das Mittel der ersten Wahl, in Österreich und in der Schweiz wird Labetalol verwendet<sup>93-98</sup>, Nifedipin retard ist ebenfalls geeignet<sup>99,100</sup>. Selektive  $\beta$ -1-Rezeptorblocker, vor allem Metoprolol, sind wegen erhöhtem Risiko auf fetale Wachstumsrestriktion nur eingeschränkt einsetzbar<sup>96,100</sup>. Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin AT1-Antagonisten und alle anderen Antihypertensiva sind für die Einstellung bei hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen nicht geeignet<sup>84,89,90,92,93,101-104</sup>. Zur Behandlung der schweren Hypertonie in der Schwangerschaft sind in Deutschland Urapidil, Nifedipin und Dihydralazin anwendbar<sup>105</sup>, wobei gegenüber Urapidil der Wirkstoff Dihydralazin deutlich häufiger maternale Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Reflextachykardie aufzeigt<sup>105,106</sup>. Vor der Verabreichung von Dihydralazin ist deshalb zur Risikoreduktion eines plötzlichen Blutdruckabfalls und begleitender fetaler Gefährdung 500 ml Elektrolytlösung i.v. notwendig<sup>107</sup>. In Österreich und der Schweiz ist Labetalol i.v. als Akutmedikation zusätzlich einsetzbar<sup>107</sup>.

#### 4.1.3 Entbindung/Geburt

Die einzige kausale Therapie der Präeklampsie ist die Entbindung des Kindes<sup>108-110</sup>. Die Schwangerschaft bis zur abgeschlossenen 37. SSW hinauszuzögern dient in erster Linie der Vermeidung einer Frühgeburt<sup>108-110</sup>. Dadurch erwartet man sich einen Vorteil für das Kind<sup>108-110</sup>. Das Schwangerschaftsalter ist demnach der entscheidende Faktor für die Entscheidung über die Beendigung der Schwangerschaft, diese ist ab der 37+0 SSW indiziert<sup>108-110</sup>. Die Prolongation über die 37+0 SSW hinaus ist sowohl bei Präeklampsie als auch bei Gestationshypertonie nicht sinnvoll<sup>109</sup>. Hingegen zeigt die sofortige Entbindung vor der 37. SSW gegenüber abwartendem Management eine Verminderung maternaler Komplikationen, jedoch eine deutlich erhöhte kindliche Morbidität und erhöhte Zahlen an Neugeborenen, die an respiratory distress erkranken<sup>109</sup>. Das erhöhte Risiko neonataler Morbidität bei der Entbindung vor der 37. SSW muss bei milden Verlaufsformen berücksichtigt werden<sup>111,112</sup>.

#### 4.1.4 Therapien zur Stärkung des Immunsystems bei PE

Die Pathophysiologie des Immunsystems bei Präeklampsie wird in Studien häufig thematisiert. Bezogen auf die Therapieansätze bleibt das Thema ein Forschungsdesiderat. Es konnten dazu keine Studien, Artikel und Reviews gefunden werden.

### 4.2 Gestationsdiabetes mellitus

Die Feststellung eines GDM erfolgt zwischen der 24. und 28. Schwangerschaftswoche mittels 75g oGTT. Ein einmalig erhöhter Wert des 75-g-oGTT diagnostiziert bereits Gestationsdiabetes mellitus. Die multimodale Therapie besteht aus der Anpassung des Lebensstils, der kontinuierlichen Blutzuckerkontrollen sowie einer Insulintherapie<sup>113</sup>.

#### 4.2.1 Modifikation des Lebensstils

Ebenso wie bei Typ II Diabetes mellitus steht auch bei Gestationsdiabetes mellitus die Anpassung des Lebensstils an erster Stelle<sup>114</sup>. Dabei sollen die gesundheitsfördernden Alltagsgewohnheiten gesteigert und die gesundheitsschädigenden Alltagsgewohnheiten reduziert werden. Dazu zählen die Ernährungsgewohnheiten und die Bewegung. Das Ziel ist, die Gesundheit und die Lebensqualität langfristig zu verbessern.

##### 4.2.1.1 Ernährung

Nach der Diagnosestellung erfolgt als erster therapeutischer Schritt eine individuelle Ernährungsberatung, wobei die Essgewohnheiten, der Tagesrhythmus, das Körpergewicht und der sozio-kulturelle Status berücksichtigt werden<sup>114</sup>. Die Therapieziele beinhalten normnahe, schwangerschafts-spezifische Blutglukosewerte, wobei Ketosen und Hypoglykämien vermieden werden sollen<sup>114</sup>. Auch die empfohlene Gewichtszunahme der Mutter während der Schwangerschaft und ein physiologisches Wachstum des Fetus müssen berücksichtigt werden<sup>114</sup>.

#### 4.2.1.1.1 Nährstoffbedarf

Die Mahlzeiten sollen dem Nährstoffbedarf und dem wechselnden Bedarf an Kalorien während der Schwangerschaft angepasst werden<sup>114</sup>. Die empfohlene Nährstoffverteilung teilt sich auf in:

- Kohlenhydrate: 40-50%
- Proteine: 20%
- Fette: 30-35%<sup>114</sup>,

der Kohlenhydratanteil soll dabei nicht unterschritten werden<sup>115-118</sup>. Es kann durch individuell angepasste kohlenhydrathaltige Nahrung die Stoffwechsellage der Mütter während der Schwangerschaft verbessert werden<sup>119,120</sup>. Eine Ernährung mit niedrigem glykämischen Index geht mit geringerer Insulinpflichtigkeit<sup>120</sup> und verbesserten Blutglukosewerten nach der Schwangerschaft einher. Auch eine Ernährung nach DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) erreicht ähnliche Ergebnisse<sup>121,122</sup>. Dabei wird der Anteil von Früchten, Gemüse, ballaststoffreichen Getreideprodukten und fettarmer Milchprodukte erhöht, gleichzeitig wird die Aufnahme von gesättigten Fetten, Weißmehlprodukten, Süßigkeiten und salzhaltigen Produkten verringert<sup>121,122</sup>.

*Dodd et al* empfiehlt außerdem die Kohlenhydratmenge auf drei Hauptmahlzeiten und zwei bis drei Zwischenmahlzeiten aufzuteilen, um postprandiale Blutglukosespitzen zu vermeiden und somit eine Insulintherapie im besten Falle zu vermeiden<sup>123</sup>.

#### 4.2.1.1.2 Kalorienbedarf

Um die Gewichtszunahme zu regulieren, ist bei adipösen Schwangeren eine moderate Kalorienrestriktion in Erwägung zu ziehen<sup>124</sup>. Eine Reduktion der Kalorien um 30-33% des Energiebedarfs pro Tag bei adipösen Frauen führt zur Verbesserung der Blutglukosespiegel, wobei die freien Fettsäuren im Plasma nicht ansteigen und auch keine Ketonämie entsteht<sup>124</sup>. Es sollten jedoch bei Kalorienreduktion regelmäßige Kontrollen des morgendlichen Urins auf Ketonkörper erfolgen<sup>116</sup>. Die Mindestkalorienmenge von 1600 – 1800 kcal/Tag soll nicht unterschritten werden<sup>125</sup>.

#### 4.2.1.1.3 Mediterrane Diät

In der Studie von *Assaf-Balut et al* werden 874 normoglykämische, schwangere Probandinnen zwischen der 8. und 12. SSW ausgewählt. Beurteilt werden die Auswirkungen mediterraner Diät auf Gewichtszunahme in der Schwangerschaft, schwangerschaftsinduzierte Hypertension, Sectio caesarea, Frühgeburt, perineale Traumata, small for gestational age (SGA) und large for gestational age (LGA) und Eintritt in die neonatale Intensivstation<sup>126</sup>. Beiden Gruppen wird eine genaue mediterrane Ernährung vorgeschrieben. 434 Probandinnen wird zusätzlich mindestens 40 ml Extra Vergine Olivenöl (EVOO) und eine Handvoll Pistazien verordnet. Die Vergleichsgruppe mit 440 Studienteilnehmerinnen ernährt sich ohne Nahrungsfette und Nüsse. 177 Teilnehmerinnen erkranken an GDM, 23,4% erkranken in der Vergleichsgruppe, 17,1% Frauen in der Interventionsgruppe. Diese Gruppe zeigt auch eine niedrigere Indikationsrate für insulinpflichtigen GDM ( $p=0.002$ ), weniger Frühgeburten ( $p = 0.023$ ), weniger Aufenthalte auf der Intensivstation ( $p = 0.001$ ), weniger perineale Traumata ( $p=0.001$ ) und small ( $p = 0.001$ ) and large ( $p = 0.006$ ) for gestational age Neugeborene<sup>126</sup>. Dieser Studie zufolge reduziert die Umstellung auf eine mediterrane Ernährung mit vermehrter Einnahme von EVOO und Pistazien während der Frühschwangerschaft die Inzidenz von GDM und vermindert weitere Komplikationen des Schwangerschaftsverlaufs<sup>126</sup>.

#### 4.2.1.2 Bewegung

Laut der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sinkt das Leistungsniveau während der Schwangerschaft physiologisch, das Betreiben von Sport ist jedoch nicht verboten<sup>114</sup>. Bestimmte Sportarten, die eine hohe Gelenkbelastung, ein hohes Verletzungsrisiko oder auch schwangerschaftsspezifische Kontraindikationen beinhalten, sollten durch den Frauenarzt und die Hebamme evaluiert werden. Regelmäßige körperliche Bewegung und Sport reduzieren das Risiko für einen GDM, vor allem bei Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft adipös sind<sup>114</sup>. Es ist die Rede von einem schnelleren Spaziergang über 20 – 30 Minuten nach einer Hauptmahlzeit, welcher den Blutglukoseanstieg verringern kann<sup>127–129</sup>. Die Nüchternglukose passt sich allerdings erst nach ein paar Tagen an diese Umstellung an<sup>130</sup>. *Padayachee et al* meint, dass körperliche Aktivität mindestens 3-mal pro Woche über 30-60 Minuten die Insulinpflichtigkeit verhindern oder zumindest reduzieren

kann<sup>131</sup>. *Owe et al* sieht allerdings keine signifikante Änderung in Anbetracht der Nüchtern glukose<sup>129</sup>.

#### 4.2.2 Blutzuckerkontrolle

Nicht die einzelnen erhöhten Blutzuckermessungen sind relevant, sondern jene, welche immer wieder zur gleichen Tageszeit den Normwert überschreiten<sup>114</sup>. Die Magenentleerung ist in der Spätschwangerschaft verlangsamt und viele Schwangere nehmen mehrere kleine Mahlzeiten zu sich<sup>114</sup>. Schwangere müssen bei der regelmäßigen präprandialen Blutglukosemessung darauf achten, dass sie 1-2 Stunden vor dem Zeitpunkt der Messung keine Nahrung zu sich nehmen<sup>114</sup>. Dies würde ein verfälschtes Ergebnis erzeugen. Um dies zu vermeiden werden nur die Blutglukosespiegel in nüchternem Zustand aufgezeichnet, auf weitere Messungen vor der Nahrungsaufnahme wird verzichtet<sup>114</sup>.

Die Empfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe lauten:

- 4-Punkte-Profil: Bei Erstvorstellung soll die Schwangere innerhalb der ersten 1-2 Wochen 4-mal pro Tag selbst messen, morgens nüchtern und jeweils 1 oder 2 Stunden nach dem Beginn der Hauptmahlzeiten.
- Sind alle Werte innerhalb der ersten 2 Wochen im Zielbereich, soll nachfolgend auf eine einzige tägliche Messung im Rotationsverfahren oder mittels dem 4-Punkte-Profil zweimal pro Woche gemessen werden. Zusätzlich gezielte Messungen nach Maßgabe des Betreuers sind möglich.
- Die Blutglukose-Selbstmessung der Schwangeren soll regelmäßig überprüft werden. Die Richtigkeit des Blutglukose-Handmess-Systems soll durch regelmäßige gerätespezifische Kontroll-Lösungen oder durch eine geeignete, herstellerkonforme Labormethode nach den Vorgaben der Richtlinien der Bundesärztekammer überprüft werden.
- Bei Festlegung der Frequenz der Blutzuckerkontrollen soll eine möglichst geringe Belastung der Schwangeren und eine Beschränkung der Selbstkontrolle auf das entscheidungsrelevante Minimum im Vordergrund stehen.
- Bei einer Insulintherapie sollten täglich gezielte Messungen der durch Insulin korrigierten Werte durchgeführt werden. Das können 4-Punkte-Profile aber auch postprandiale oder nüchterne Messungen sein<sup>114</sup>.

#### 4.2.2.1 Blutzuckerzielwerte

*Crowther et al* und *Landon et al* erforschen in randomisierten Therapiestudien die kapillären Plasma-Zielwerte. *Landon et al* setzt den Nüchternblutzuckerwert bei  $<95$  mg/dl (5,3mmol/l), den 2 Stunden postprandialen Wert bei  $<120$ mg/dl (6,7mmol/l) an<sup>132</sup>. *Crowther et al* legt die Zielwerte der Nüchternblutzucker zwischen 63-99 mg/dl (3,5 – 5,5 mmol/l) und 2 Stunden postprandial  $<126$  mg/dl (7,0 mmol/l)<sup>133</sup>.

#### 4.2.3 Medikamentöse Therapie

##### 4.2.3.1 Orale Antidiabetika

Eine Alternative zur Insulintherapie kann in der Einnahme von oralen Antidiabetika, insbesondere Metformin und Glibenclamid, bestehen<sup>134–139</sup>, um den mütterlichen Blutglukosespiegel zu senken und die Komplikationen während der Geburt zu mindern<sup>136</sup>. Metformin stammt aus der Gruppe der Biguanide, Glibenclamid aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Sie unterscheiden sich in ihrer Effektivität und Sicherheit bei der Behandlung von GDM<sup>136</sup>. So zeigt *Liao et al* unter Begutachtung der Pharmakokinetik von Metformin eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit bei schwangeren Frauen mit GDM als bei nicht schwangeren Frauen, welche an DM Typ II leiden<sup>139</sup>. Diese Bioverfügbarkeit ist durch mehrere Mechanismen erklärbar. Während einer Schwangerschaft ändern sich die gastrointestinale Passage und die Ausscheidung, der Blutfluss in den Organen, das Blutvolumen, die Proteinbindung, die Transportproteine zur Medikamentenexpression und Medikamenten-metabolisierende Enzyme, welche die Medikamentenwirkung verändern können<sup>140,141</sup>. Metformin begünstigt eine geringere Gewichtszunahme während der Schwangerschaft im Vergleich zu Glibenclamid<sup>137</sup>, wobei Glibenclamid auch ein höheres Risiko für Makrosomie und large for gestational age Neugeborene aufweist<sup>138</sup>. Keinen Unterschied zwischen den beiden Medikamenten stellt man in Bezug neonataler Hypoglykämie<sup>137,138</sup>, postprandialer Blutglukosewerte, glykiertem Hämoglobin und Geburtsgewicht fest<sup>137</sup>. Metformin scheint daher im Vergleich zu Glibenclamid die bessere Wahl zu sein bei der Überlegung einer oralen antidiabetischen Therapie<sup>138</sup>.

#### 4.2.3.2 Insulintherapie

Wenn durch die Anpassung der Ernährung und der sportlichen Aktivität keine Besserung erzielt wird, ist eine Insulintherapie zu erwägen. Im Schnitt brauchen 20-30% der Schwangeren mit Gestationsdiabetes im Laufe der Erkrankung Insulin<sup>114</sup>. Die Therapie wird binnen zwei Wochen nach Indikation zur Insulinbehandlung eingeführt. Bei einem Nüchternblutglukosewert über 110 mg/dl (6,1mmol/l) erfolgt die Indikation der Insulintherapie sofort, da dieser während der Schwangerschaft nur schwer mit der Ernährung eingestellt werden kann<sup>114</sup>.

Die Indikation zur Insulintherapie erfolgt ebenfalls, wenn 50% der gemessenen Blutglukosewerte innerhalb einer Woche den Normalwert überschreiten<sup>132</sup>. Zusätzlich muss die Indikation der Insulintherapie streng geprüft werden, da diese immer eine Belastung der Schwangeren und auch geburtsmedizinische Auswirkungen wie zum Beispiel eine geplante Einleitung am Geburtstermin nach sich ziehen kann<sup>114</sup>.

Bei der Einstellung des Blutglukosewertes und der Einführung einer Insulintherapie sind regelmäßige Kontrollen unter Berücksichtigung des fetalen Wachstums essenziell<sup>142,143</sup>. Die Normalisierung des Wachstums ist wichtig, um das Risiko für Adipositas und für metabolisches Syndrom<sup>143</sup> zu verringern. Die Blutglukosezielwerte werden an die Größe des fetalen Abdominalumfangs (AU)<sup>144,145</sup> sowie an das Verhältnis von Kopf- zu Abdominalumfang<sup>146</sup> angepasst. Bei einem AU >75. Perzentile wird die Therapie intensiviert, und es wird zusätzlich zu den Basismaßnahmen Insulin verabreicht, wenn die Blutzuckerzielwerte durch konservative Maßnahmen nicht eingedämmt werden können<sup>144,145</sup>. In diesem Fall werden Blutzuckerwerte angestrebt, die tendenziell niedriger liegen (85-90mg/dl (4,7 – 5,0 mmol/l), 1 Stunde postprandial 120 – 130 mg/dl (6,7 – 7,2mmol/)), eine Über- als auch Untertherapie der Schwangeren soll allerdings vermieden werden<sup>114</sup>. Vorsicht ist auch bei ungezielten und zu strengen Blutglukoseeinstellungen geboten, da diese auch unerwünschte Wachstumsretardierungen nach sich ziehen können<sup>147</sup>. Zur Verbesserung der neonatalen Situation wird ein Therapiekonzept entwickelt, welches die Mütter möglichst entlasten soll. Dieses besteht aus strengeren und intensiveren Blutglukosekontrollen bei einer Tendenz zu Makrosomie und der Tolerierung einer moderaten Hyperglykämie bei normalem Wachstum. Es ist darauf zu achten, dass es durch eine einseitige Anwendung dieser Kombinationstherapie zu einem erhöhten Risiko einer fetalen Wachstumsretardierung führen und die Insulinrate steigern kann<sup>147</sup>.

## 4.2.4 Therapien zur Stärkung des Immunsystems

### 4.2.4.1 Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFAs)

Eine häufige Therapie ist die Einnahme von  $\omega$ -3 PUFAs bei GDM<sup>148</sup>. Die Fettsäuren regulieren die metabolische Funktion, die Entzündungen, die Immunität, die Makrosomie, den oxidativen Stress, die Präeklampsie, das intrauterine Wachstum, die Frühgeburten und die Gehirnentwicklung<sup>148</sup>.  $\omega$ -3 PUFAs werden im mütterlichen Organismus über Transporter, Synthesenzyme und intrazelluläre Proteine transportiert, wodurch Kernrezeptoren aktiviert werden<sup>148</sup>. Dies spielt eine entscheidende Rolle in den zellulären metabolischen Prozessen des plazentären Trophoblasts<sup>148</sup>. Es ist möglich, dass  $\omega$ -3 PUFAs das Th1/Th2-Gleichgewicht zu Gunsten des Th2-Phänotyps ändern<sup>149</sup>. Letzterer ist für einen entzündungshemmenden, protektiven Effekt verantwortlich und erhöht die Insulinsensitivität.<sup>149</sup> Bei Schwangeren mit GDM ist dieser Prozess durch eine gestörte Funktion der Plazenta beschädigt, was zu einem reduzierten  $\omega$ -3 PUFAs-Spiegel führt und einen negativen Einfluss auf das intrauterine Wachstum, die metabolische Funktion und die Entwicklung ausübt<sup>148</sup>. Durch regelmäßige Messung des  $\omega$ -3 PUFAs-Level und durch die Ergänzung von Nahrung kann die ausreichende Verteilung gewährleistet werden<sup>148</sup>. Zusätzlich sind transgene Fat-1-Mäuse dafür bekannt, endogene  $\omega$ -6 PUFAs in  $\omega$ -3 PUFAs umzuwandeln, um vor Diabetes geschützt zu sein, da die Konzentration von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  niedrig gehalten wird<sup>150</sup>. Sowohl in Tiermodellen als auch bei menschlichen Modellen kann bei Einnahme von PUFAs eine reduzierte Produktion von TNF- $\alpha$  und IL-6 festgestellt werden<sup>151</sup>. Die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der  $\omega$ -3 PUFAs im mütterlichen und fetalen Kreislauf muss allerdings noch besser erforscht werden, um die Lebensqualität für Frau und Kind und das Management der Erkrankung zu verbessern.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit  $\omega$ -3 PUFAs bei GDM ist nicht gesichert<sup>152,153</sup>. Es senkt die Nüchtern glukose und reduziert C-reaktives Protein (CRP), zeigt aber bei *Saccone et al* und *Zhong et al* keinen bedeutenden Einfluss auf Makrosomie, auf das Gewicht bei der Geburt, auf den 5-min APGAR Score<sup>152</sup>, auf eine Frühgeburt<sup>152,153</sup>, auf Präeklampsie, auf intrauterine Wachstumsretardierung, auf Gestationsdiabetes, auf SGA oder auf eine post-partum Depression<sup>153</sup>. Demnach werden noch weitere Studien durchgeführt werden müssen, um die tatsächliche Wirkung der  $\omega$ -3 PUFAs und die Verwendung bei Schwangeren mit GDM zu ergründen.

#### 4.2.4.2 Calcidiol

Calcidiol ist eine Vorstufe des Vitamin D, welches zur Gruppe der fettlöslichen Vitamine gehört und vor allem für den Calciumstoffwechsel im menschlichen Körper bekannt ist. Untersuchungen ergeben, dass Calcidiol das Glukosegleichgewicht und die Immunregulation beeinflusst<sup>154</sup>. Bei schwangeren Frauen mit GDM konnten niedrigere Calcidiolspiegel im Vergleich zu schwangeren, normoglykämischen Frauen festgestellt werden<sup>155–160</sup>. Reduzierte Calcidiolspiegel während des ersten Trimenons werden mit einem erhöhten Risiko einer Entwicklung eines GDM in Verbindung gesetzt<sup>156–159,161</sup>. Calcidiol löst bei Schwangeren mit GDM eine Insulinresistenz aus<sup>156</sup>, es können aber auch entzündungshemmende Effekte daran beteiligt sein<sup>162</sup>. *Lacroix et al* exponierte isoliert Trophoblastzellen von normoglykämischen Plazentae und Plazentae mit GDM 3 Tage lang mit verschiedenen Konzentrationen von Calcidiol (25 – 2000nM), wobei die IL-6 Sekretion mit ELISA gemessen und untersucht wird. Es zeigt sich kein Unterschied des Basisspiegels von IL-6 unter den Trophoblastzellen, ebenso hat die erhöhte Dosis von Calcidiol keinen Einfluss auf die Sekretion von IL-6 der Trophoblastzellen aus normoglykämischen Plazentae<sup>162</sup>. Die Trophoblastzellen aus den Plazentae mit GDM weisen allerdings einen fallenden IL-6-Spiegel bei stetiger Erhöhung der Calcidioldosis auf<sup>162</sup>. Demnach unterstützt diese Studie den entzündungshemmenden Effekt von Calcidiol auf die Trophoblastzellen der fetomaternalen Grenzzone.

#### 4.2.4.3 Astragaloside IV

Um sich die therapeutischen Strategien der Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms und der Insulinresistenz bei Schwangeren mit GDM<sup>163</sup> zu Nutze zu machen, verwendet *Zhang et al* C57BL/KsJ-Lepdb/+ (db/+) Mäuse, welche die Symptome von GDM bei schwangeren Frauen und Feten besonders gut widerspiegeln<sup>164</sup>. *Astragalus membranaceus*, Tragantwurzel, ist ein Arzneimittel, welches in der traditionellen chinesischen Medizin häufig zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen, Hepatitis und Erkrankungen der Niere verwendet wird<sup>165</sup>. Astragaloside IV (AS-IV) ist dabei dessen aktive Komponente, die eine entzündungshemmende Funktion<sup>166,167</sup> und antioxidative Aktivität<sup>168</sup> aufweist und gegen kardiale Hypertrophie<sup>169</sup>, zerebrale Ödeme<sup>170</sup> und Diabetes<sup>166,171</sup> wirkt. Nach der Therapie mit AS-IV kann eine deutliche Reduktion der zuvor gemessenen TNF- $\alpha$  und IL-6-Level im Serum der Mäuse gemessen werden<sup>172</sup>. Auch IL-1 $\beta$ , Casp-1 p10 und NLRP3 sind gesenkt<sup>172</sup>.

Auf diesen Daten basierend bewirkt Astragaloside IV eine Hemmung der entzündlichen Reaktion bei C57BL/KsJ-Lepdb/+ (db/+) Mäusen mit GDM<sup>172</sup>.

### 4.3 Antiphospholipidsyndrom

Um geburtshilfliche Komplikationen im Rahmen des Antiphospholipidsyndroms wie Abort, Frühgeburt, IUGR, fetaler Distress, Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom, Plazentainsuffizienz und Thrombosen vorzubeugen, ist eine ausführliche Versorgung notwendig. Diese besteht aus einer Kombination aus geburtshilflichem Hochrisikomanagement und medikamentöser Therapie<sup>70</sup>. Ziel der Therapie ist, das Befinden der Mutter und des Kindes zu verbessern und auftretende Komplikationen zu beobachten, um rechtzeitig reagieren zu können<sup>173</sup>.

#### 4.3.1 Geburtshilfliches Hochrisikomanagement

Aufgrund von präkonzeptioneller Beratung, Feststellung verschiedener Antikörper und Hormonspiegel, Patientenschulung und regelmäßigen Untersuchungen können mehr als 70% der Schwangeren mit Antiphospholipidsyndrom ein lebensfähiges Kind zur Welt bringen<sup>174</sup>. Idealerweise beginnt dieses Management mit einer präkonzeptionellen Beratung zur Einschätzung der Risiken und der benötigten Behandlung<sup>70</sup>. Das beinhaltet auch das Abraten von beziehungsweise das Verschieben einer Schwangerschaft bei pulmonaler Hypertension und bei kürzlich stattgefundenen thrombotischen Geschehnissen wie z.B. einem Schlaganfall, um die Mutter zu schützen<sup>175</sup>.

Außerdem wird präkonzeptionell das Blut laborchemisch auf Antiphospholipid Antikörper, Anticardiolipin und Lupusantikoagulantien zur Planung der Schwangerschaft untersucht<sup>175</sup>. Patientinnen werden über die Signale und Symptome einer Thrombose, einer Thromboembolie, einer Präeklampsie sowie über verminderte Kindsbewegungen aufgeklärt und erhalten eine dementsprechende Patientenschulung<sup>70</sup>. Ärztliche Untersuchungen sind alle 2-4 Wochen bis zur 20. SSW und alle 1-2 Wochen nach der 20. SSW zu empfehlen<sup>70</sup>.

Um die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft zu evaluieren, ist es möglich, den hCG-Spiegel zu messen<sup>70</sup>. Bei normalem Anstieg des hCG um das Doppelte pro Tag während der ersten vier Schwangerschaftswochen ist zu 80-90% eine physiologische Geburt am Ende der Schwangerschaft zu erwarten<sup>70</sup>. Bei abnormalem langsamerem Anstieg ist jedoch eine schlechte Prognose von 70-80% anzunehmen<sup>70</sup>. Bei diesen Patientinnen ist eine

Ultraschalldiagnostik alle 3-4 Wochen ab der 18. SSW indiziert. Im zweiten und dritten Trimenon liegt die Aufmerksamkeit in der Observierung maternaler Hypertension, Proteinurie, Präeklampsie und Plazentainsuffizienz, wobei der Ultraschall das wichtigste diagnostische Hilfsmittel zur Untersuchung des kindlichen Wachstums und der Entwicklung der Amnionflüssigkeit darstellt<sup>70</sup>.

#### 4.3.2 Antithrombotische und antiaggregatorische Therapie

Durch die Kombination einer antithrombotischen mit einer antiaggregatorischen Therapie kann die Abortneigung bei Frauen mit wiederholten Spontanaborten und Antiphospholipidsyndrom deutlich gesenkt werden<sup>176</sup>. Dabei ist die antiaggregatorische Therapie mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure und die antithrombotische Therapie mit niedermolekularem Heparin (NMH) indiziert<sup>177,178</sup>. Die Therapie mit ASS beginnt bereits präkonzeptionell oder ab positivem Schwangerschaftstest und wird bis zur 34+0 SSW fortgesetzt<sup>178</sup>. Die Heparinprophylaxe soll mit positivem Schwangerschaftstest und bis mindestens 6 Wochen post partum erfolgen<sup>178</sup>. Diese Kombinationstherapie ermöglicht eine Aktivierung der CD4+ T-Zellen. Serumcytokinlevel, T-Zell Phänotypen und Genexpressionslevel der Transkriptionsfaktoren, welche die Th1 Zellantwort aktivieren, präsentieren sich höher als jene, welche eine Th2 Zellantwort auslösen<sup>179</sup>. Nach einer erfolgreichen Geburt bei kontinuierlicher Kombinationstherapie kann eine niedrige Th1 Zellantwort festgestellt werden, während sich bei Patientinnen mit Fehlgeburten die Th1 Zellantwort nicht ändert<sup>179</sup>. Diese Kombinationstherapie führt einen immunmodulatorischen Effekt herbei, durch den T-Zellphänotypen wiederhergestellt werden können<sup>179</sup>. Neben der antikoagulatorischen Funktion der Heparine haben diese auch die Fähigkeit, die Aktivität des Komplementsystems, welches durch aPL-Antikörper Dezidualzellen beeinflusst, zu blockieren. Somit ist der Angriff auf Dezidualzellen unterbrochen und geburtshilfliche Komplikationen können verhindert werden<sup>180</sup>. Die Dosierung der Medikation hängt dabei von der Symptomatik des APS und der stattgefundenen thrombotischen Ereignisse und Fehlgeburten ab.

Die immunmodulatorischen und angiogenetischen Faktoren der Aspirin-getriggerten Lipoxine (ATL) untersucht *Alvarez et al* in Bezug auf Trophoblastzellen im ersten Trimenon bei Schwangeren mit APS<sup>181</sup>. Detektiert werden nicht nur eine verminderte Trophoblastmigration, reguliert durch eine Interleukin-6 Produktion, sondern auch die Stabilisierung von Cokulturen der Spiralarterien<sup>181</sup>. Im Gegenzug können jedoch sowohl die

proinflammatorischen als auch die antiangiogenetischen Effekte des Trophoblasts, welche durch aPL-Antikörper indiziert werden, nicht gelöst werden. Trotzdem ist es möglich, dass ATL als zusätzliche Therapie bei Frauen mit APS Vorteile in Bezug auf die Trophoblastfunktion und -migration sowie die Stabilisierung der Spiralarterien haben<sup>181</sup>.

#### 4.3.3 Immunmodulierende Therapie

Gewebethromboplastin ist ein Protein, das an der Blutgerinnung beteiligt ist. Es kommt in Leukozyten, den Blutplättchen und dem Subendothel vor. In schwangeren aPL-Antikörper behandelten Mäusen dient Gewebethromboplastin als Schlüsselvermittler bei Entzündungsreaktionen und fetaler Verletzung<sup>74</sup>. Somit ist das Vorkommen von Gewebethromboplastin in maternalen Neutrophilen mit fetaler Verletzung verbunden<sup>74</sup>. Gewebethromboplastin stimuliert PAR-2 und löst eine Schädigung der Trophoblastzellen, eine erhöhte Blutungsneigung, die Entzündung und als weitere Konsequenz eine fetale Verletzung und den Abbruch der Schwangerschaft aus<sup>74</sup>. Bei reduzierter neutrophiler Aktivität und defizitären PAR-2 kann bei diesen Mäusen eine normale Schwangerschaft beobachtet werden<sup>74</sup>. *Girardi et al* demonstriert den Zusammenhang zwischen stimulierten PAR-2 und der fetalen Beschädigung und untersucht mögliche Therapiestrategien<sup>74</sup>. Durch die Behandlung mit Statinen, vor allem Pravastatin und Simvastatin, können die Expression des Gewebefaktors und des PAR-2 herabreguliert und ein Schwangerschaftsabbruch vermieden werden<sup>74</sup>.

Auch der immunmodulatorische und antithrombotische Effekt von Vitamin D kann die Expression des Gewebefaktors bei schwangeren Patientinnen und Mäusen mit APS inhibieren und PAR-2 modulieren<sup>182</sup>. Die Wirkung ist auf mehrere Mechanismen zurückzuführen. Einerseits kann bei Neutrophilen und Makrophagen eine erhöhte IL-1 und IL-8 Produktion sowie eine verminderte phagozytotische Aktivität nachgewiesen werden<sup>183</sup>. Andererseits unterdrückt Vitamin D die Aktivität entzündlicher Makrophagen, wodurch antiinflammatorische Makrophagen begünstigt werden<sup>184</sup>. Weiters beeinträchtigt Vitamin D die Migration und Differenzierung dendritischer Zellen<sup>185</sup>. Daraus resultiert eine verminderte Aktivierung von T-Zellen, eine reduzierte Expression von IL-2 und eine erhöhte Expression von IL-10<sup>185</sup>. Dabei werden Th1 Zellen blockiert<sup>185</sup>. Dendritische Zellen können ihren unreifen Phänotyp behalten und eine Immuntoleranz induzieren<sup>185</sup>.

Des Weiteren hat Hydroxychloroquin als Antimalariamittel durch immunmodulierende und antiinflammatorische Effekte<sup>186</sup> Aufmerksamkeit in der Therapie gegen APS bekommen.

Auch die antithrombotische Wirkung durch Inhibierung der Plättchenaggregation<sup>187</sup> kann sowohl in vivo als auch in vitro nachgewiesen werden<sup>188</sup>. Hydroxychloroquin reduziert die aPL- $\beta_2$ GPI Komplexbindung<sup>189</sup> und ist in der Lage, biologische Funktionen am Trophoblasten wiederherzustellen<sup>190</sup>.

## 5 Diskussion

### 5.1 Präeklampsie

Die Untersuchung immunologischer Aspekte der fetomaternalen und embryomaternalen Interaktion zeigt bei Schwangeren mit PE, welche wichtige Rolle das Immunsystem für einen physiologischen Ablauf der Schwangerschaft einnimmt. Störungen der Invasion und Implantation der Blastozyste in das Endometrium können verantwortlich für Schwangerschaftskomplikationen und Fehlgeburten sein. Die genauen immunologischen Vorgänge und Abläufe zwischen maternalen und kindlichen Zellen sind unzureichend erforscht. Aufgrund der Haftungsrisiken und der potenziell teratogenen Präparate werden Studien an Schwangeren zurückhaltend durchgeführt. Diese heikle Studienlage bedingt, dass hauptsächlich Ergebnisse von Versuchen, die an Mäusen durchgeführt wurden, herangezogen werden können. Es ist daher schwierig, evidenzbasierte Vorgehensweisen zu erlangen und Schwangeren den Einsatz immunmodulatorischer Präparate zu empfehlen.

Immunkompetente Zellen der Dezidua stellen vor allem T-Zellen, B-Zellen, dendritische Zellen, Mastzellen, Granulozyten<sup>14,15</sup>, uterine natürliche Killerzellen, Makrophagen, Monozyten, Lymphozyten und die Trophoblastzellen selbst dar<sup>3</sup>. Antigenunspezifische antimikrobielle Moleküle, antigenpräsentierende Moleküle und plazentaspezifische Zytokin- und Chemokinetzwerke weisen ebenso eine Immunkompetenz auf<sup>3</sup>. Differenzierungsstörungen des Trophoblasts im Stadium der Blastozyste können die Freisetzung von Mikropartikeln, veränderten Proteinstrukturen und Nukleinsäuren bewirken und einen entzündlichen Prozess in Gang setzen<sup>13</sup>. Auch Genveränderungen der HLA-G Moleküle reduzieren den protektiven Schutz des Fetus, wodurch der Umbau der Spiralarterien und die Angiogenese nicht korrekt stattfinden können<sup>13</sup>.

Die Sekretion angiogenetischer Faktoren und Chemokine durch uNK kann Spiralarterien erweitern und die Durchblutung im intervillösen Raum steigern<sup>16</sup>. Unterexprimierte angiogenetische Faktoren, welche durch eine inhibierende Interaktion zwischen HLA-C Molekülen und Trophoblastzellen, durch erhöhte IFN- $\gamma$ -Zytokine und durch eine veränderte immunologische Antwort der Mutter gegenüber den Antigenen des Trophoblasts entstehen können, verändern die Umwandlung der Spiralarterien<sup>13</sup>.

Die Anzahl der Makrophagen in Schwangeren mit Präeklampsie ist stark variabel und hängt sowohl von den Untersuchungsmethoden als auch von den gemessenen Stellen in der Dezidua ab<sup>22</sup>. Im Bereich der Spiralarterien halten sich bei PE eine erhöhte Anzahl an

Makrophagen auf und bestärken die Hypothese, an der Hemmung der Trophoblastinvasion und an der Veränderung der Spiralarterien beteiligt zu sein.

Es gibt auch Zellen, die die Immuntoleranz bei Präeklampsie stärken. So sind dendritische Zellen für die T-Zell-Aktivierung zuständig und weisen eine hohe Proliferationsrate und eine hohe Aufnahmekapazität für Antigene auf<sup>35</sup>. Regulationsmechanismen dieser Zellen wie zum Beispiel C1q können durch den Transkriptionsfaktor PU.1 verändert werden<sup>36</sup>. *Madhukaran et al* nimmt deshalb an, dass auch Fehlregulationen dieser Mechanismen Präeklampsie begünstigen könnten<sup>37-39</sup>.

Forscher und Kliniker sind sich bezüglich der Therapieansätze bei Präeklampsie durch Einnahme niedrig dosierter ASS einig. Die Geburt des Kindes stellt die einzige kausale Therapie für Mutter und Kind dar. In welcher Schwangerschaftswoche diese stattfindet, muss in jedem Fall individuell entschieden werden. Je früher die Geburt eingeleitet wird, desto niedriger sind die maternalen Komplikationen, desto höher steigt die kindliche Mortalität und das Risiko des Kindes an einem distress syndrom zu erkranken. Es gilt deshalb vorrangig, die abgeschlossene 37. SSW abzuwarten, um eine Frühgeburt zu vermeiden und dem Kind einen Vorteil zu verschaffen<sup>108-110</sup>. Immunmodulierende Präparate, um speziell die immunologischen Fehlvorgänge und Ungleichgewichte auszugleichen, sind bis dato nicht in klinischen Studien behandelt worden. Sowohl die Pathophysiologie, das Untersuchen der Vorgänge der embryo-maternalen Interaktion, als auch die spezifischen immunmodulatorischen Therapieansätze erfordern weitere und aussagekräftigere Studien.

## 5.2 Gestationsdiabetes mellitus

In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft sinkt die Insulinempfindlichkeit physiologischerweise und der erhöhte Blutzuckerspiegel hält länger an, womit der steigende fetale Glukosebedarf gedeckt werden kann. Eine inadäquate Insulinausschüttung führt dann zu einem Gestationsdiabetes.

Studien zeigen entzündliche immunologische Vorgänge an untersuchten Plazentae von Schwangeren mit GDM. Es werden pathophysiologisch suppressive Aktivitäten sowohl der regulatorischen T-Zellen also auch der Gedächtnis-T-Zellen erkennbar, welche normalerweise eine immunmodulatorische Rolle haben<sup>49</sup>. Auch erhöhte T(reg) lassen sich im letzten Trimenon feststellen, wobei sich deren Anzahl 6 Monate postpartum von gesunden Müttern nicht unterscheidet<sup>51</sup>. Allerdings werden auch keine Veränderungen der

CD4<sup>+</sup> T-Helferzellen zwischen gesunden Plazentae und jenen mit GDM nachgewiesen<sup>49</sup>. Die unterschiedlichen Ergebnisse machen deutlich, dass noch weitere Studien und Untersuchungen notwendig sind, um klare Aussagen bezüglich der pathophysiologischen Prozesse zu erhalten. Zusätzlich zeigen Transkriptionsfaktoren und Zytokine der Th1 Subpopulation bei GDM eine erhöhte Expression an der fetomaternalen Grenzzone, die Zytokine der Th2 Subpopulation sind dahingegen unterexprimiert dargestellt<sup>53</sup>. Diese Änderung des Th1/Th2-Gleichgewichts veranschaulichen entzündliche Vorgänge in den an Gestationsdiabetes erkrankten Plazentae<sup>53,54</sup>.

Die erhöhte Expression des IL-8 Zytokins und der erhöhte TNF- $\alpha$ - und - $\gamma$ -Spiegel werden durch uNK gesteuert<sup>56</sup>. Sie beeinflussen die entzündlichen Vorgänge in GDM erkrankten Schwangeren<sup>56</sup>.

Auch eine hohe Expression von Membranproteinen, IL-6 und TNF- $\alpha$  in Makrophagen kann sowohl im Chorion der Plazentae als auch in der Dezidua der Plazentae erkannt werden<sup>63,64</sup>. Diese Vorgänge weisen alle Entzündungsreaktionen in Plazentae auf. Des Weiteren können Antikörper, insbesondere Anti-IA2 gegen Insulin in ungewöhnlich hoher Verteilung bei Frauen mit GDM detektiert werden<sup>65</sup>, was *Lapolla et al* und *Dozia et al* allerdings nicht nachweisen können<sup>66,67</sup>. Diesbezüglich sind weitere Studien notwendig, um die Ergebnisse zu festigen.

Wie bei der Therapie des DM Typ II stehen die Anpassung des Lebensstils und kontinuierliche Blutzuckerkontrollen auch bei GDM an erster Stelle. Als Überlegungen zur Einführung einer Therapie stehen Metformin und Glibenclamid als orale Antidiabetika zur Verfügung, wobei Metformin aufgrund von geringerer Gewichtszunahme und niedrigerem Risiko für Makrosomie und LGA bevorzugt werden sollte<sup>137</sup>. Wenn durch die Änderung des Lebensstils keine Verbesserungen erzielt werden, ist die Indikation zur Insulintherapie gestellt. Dabei sind sowohl regelmäßige Kontrollen der Blutzuckerwerte als auch regelmäßige Untersuchungen des fetalen Wachstums notwendig<sup>142,143</sup>. Das Therapiekonzept beruht darauf, vor allem die Mutter zu entlasten<sup>147</sup>.

Immunmodulatorisch kommt die Einnahme der  $\omega$ -3 PUFAs in Frage, welche einen entzündungshemmenden, protektiven Effekt ankurbeln und so die Insulinsensitivität erhöhen können<sup>149</sup>. Trotz bestehender Behandlungsmöglichkeit ist die Wirksamkeit noch nicht genau bestätigt, da in manchen Studien weder Einfluss auf die Mutter noch auf das Kind gefunden werden konnte<sup>152,153</sup>. Auch hier werden noch weitere Studien benötigt, die die Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Wirkung besser erforschen, um die

Lebensqualität von Frau und Kind und das Management mit GDM zu verbessern. Von der Einnahme von Calcidiol, welches einen entzündungshemmenden Effekt auf Trophoblastzellen an der fetomaternalen Grenzzone in Plazentae mit GDM ausübt, könnten Frauen in Zukunft als Zusatztherapie profitieren. Ebenso von der entzündungshemmenden antioxidativen Aktivität der Tragantwurzel, *Astragalus membranaceus*, ein Arzneimittel aus der traditionell chinesischen Medizin.

### 5.3 Antiphospholipidsyndrom

Durch Fehlregulationen des Immunsystems und der daraus resultierenden erhöhten Gerinnungsneigung können im Rahmen der Schwangerschaft bei APS Aborte, Frühgeburten, Präeklampsie, IUGR, HELLP Syndrom, Plazentainsuffizienz etc. als Komplikationen auftreten.

Eine wichtige Rolle bei APL-Antikörper assoziierten Aborten spielt die Aktivierung des Komplementsystems, wobei die genauen Mechanismen der Schädigung nicht gänzlich erforscht und verstanden sind<sup>71,191</sup>. Die Komplementkomponente C4d stellt sowohl in humanen Plazentae als auch in denen von Mäusen eine entscheidende Rolle dar, da eine exzessive Ablage von C4d Antiphospholipidantikörper beeinflusst und Veränderungen an der fetomaternalen Grenzzone begünstigt<sup>71</sup>. *Cohen et al* sieht C4d als einen potentiellen Biomarker des Antikörper-medierten fetalen Verlustes bei APS<sup>71</sup>. An der fetomaternalen Grenze existieren zur Protektion des zerstörenden Komplementsystems auch negative Regulationsproteine<sup>7</sup>, wie zum Beispiel CD59, ein MAC Antagonist, Membrancofaktorprotein und komplementzerfall-beschleunigender Faktor<sup>7</sup>. Ob diese regulatorischen Proteine sich gegen die intraamniotische Infektion während der Schwangerschaft bei APS richten und ob sie dabei vermehrt sezerniert werden, ist unklar<sup>7</sup>. C5a und neutrophile Granulozyten werden in der Studie von *Girardi et al* als wichtige Indikatoren für fetale Schädigung identifiziert, darüber hinaus wird die schützende Funktion vor Schwangerschaftskomplikationen durch C5a-C5a-Rezeptorinteraktion dargestellt<sup>72</sup>. Die Resultate stellen Schlüsselpunkte der Immuneffekte dar, die den Schwangerschaftsverlauf bei Schwangeren mit APS negativ beeinflussen<sup>72</sup>.

Bis dato sind besonders viele Studien erschienen, die sich mit den Auswirkungen des mütterlichen Immunsystems auf die embryonale Implantation, auf die fetale Entwicklung und auf Schwangerschaftskomplikationen auseinandersetzen. Studien, die sich mit den

Immunzellen der fetomaternalen Grenzzone und deren Auswirkung auf das Kind beschäftigen, gibt es kaum. Die Thematik bleibt ein Forschungsdesiderat.

Die optimale Therapie bei Schwangeren mit APS wurde noch nicht gefunden<sup>70</sup>. Laut Leitlinien beginnt die Therapie mit ASS bereits präkonzeptionell oder ab positivem Schwangerschaftstest und wird bis 34+0 SSW fortgesetzt<sup>178</sup>. Die Heparinprophylaxe mit niedermolekularem Heparin soll mit positivem Schwangerschaftstest und bis mindestens 6 Wochen post partum erfolgen<sup>178</sup>. Diese Kombinationstherapie ermöglicht durch die T-Zell-Erneuerung als immunmodulatorischen Mechanismus und durch andere nicht erforschte Vorgänge ein verbessertes Schwangerschaftsergebnis<sup>179</sup>.

Aspirin-getriggerte Lipoxine können als Zusatztherapie bei APS zum Einsatz kommen. Die verminderte Trophoblastmigration, reguliert durch Interleukin-6, und die Stabilisierung von Kokulturen der Spiralarterien sprechen für sich, obwohl die proinflammatorische und antiangiogenetische Antwort des Trophoblasts durch aPL-Antikörper nicht gelöst werden<sup>181</sup>. Zusätzlich können Statine, insbesondere Simvastatin und Pravastatin, zur Verminderung der Expression des Gewebefaktors und PAR-2 in neutrophilen Leukozyten dazu beitragen, einen Schwangerschaftsabbruch zu verhindern<sup>74</sup>. Auch dieser Aspekt stellt eine mögliche Zusatztherapie zu ASS und Heparinen zur Behandlung von Frauen mit aPL-Antikörper-induzierten Schwangerschaftskomplikationen dar<sup>74</sup>.

Mehrere klinische und experimentelle Ergebnisse zeigen die Auswirkungen von Vitaminmangel D auf die Schwangerschaft<sup>182</sup>. Es wird ein immunmodulatorischer Effekt von Vitamin D auf Zellebene sichtbar, wobei die Wirkmechanismen der Vitamin D Substitution sowohl in der Prävention als auch in der Therapie bei Schwangerschaftskomplikationen noch nicht zur Gänze erforscht sind<sup>182</sup>. Auch konnten bis dato wenige und nicht-kontrollierte Studien an Menschen durchgeführt werden, weshalb der Einsatz bei Schwangeren mit APS noch nicht freigegeben werden kann. Trotzdem ist es möglich, Vorteile der Vitamin D Substitution zur Modulation des Immunsystems, zur Prävention von Entzündungen und zur mütterlichen und fetalen Protektion zu erlangen<sup>182</sup>. Bei der Einstellung ist dabei wichtig, regelmäßige serologische Vitamin D Level zu kontrollieren, um das Schwangerschaftsergebnis zu optimieren<sup>192</sup>. Die Wirkung der Vitamin D Substitution und die daraus folgenden Konsequenzen, Risiken und Vorteile bei APS und bei Hochrisikoschwangerschaften bedürfen weiterer randomisierter, kontrollierter Studien<sup>182</sup>.

Zuletzt hat Hydroxychloroquin vermehrt Aufmerksamkeit in der Therapie gegen APS in der Schwangerschaft bekommen. Sowohl seine immunmodulierenden und antiinflammatorischen Effekte<sup>186</sup> als auch die Inhibierung der Plättchenaggregation<sup>187</sup> und Wiederherstellung trophoblastischer Funktionen<sup>190</sup> wirken überzeugend und könnten Eingang in die APS-Therapie während der Schwangerschaft finden. Allerdings ist die Wirkung bei Menschen nicht genügend erforscht und erfordert weitere kritisch hinterfragte, randomisierte und kontrollierte Studien, um eine sichere und effektive Therapie bereitzustellen<sup>188</sup>.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Dudenhausen JW, Grab D, Obladen M, Pschyrembel W. *Praktische Geburtshilfe*. 22nd ed. Walter de Gruyter GmbH; 2019.
2. Sadler TW, Drews U. *Taschenlehrbuch Embryologie*. 12th ed. Thieme; 2014.
3. Friese K, Mylonas I, Schulze A. *Infektionserkrankungen Der Schwangeren Und Des Neugeborenen*. Springer Berlin Heidelberg; 2013. doi:10.1007/978-3-540-78325-1
4. Gnoth C, Mallmann P. *Perikonzeptionelle Frauenheilkunde*. 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. doi:10.1007/978-3-642-38023-5
5. Hannan NJ, Jones RL, White CA, Salamonsen LA. The Chemokines, CX3CL1, CCL14, and CCL4, Promote Human Trophoblast Migration at the Feto-Maternal Interface1. *Biology of Reproduction*. 2006;74(5):896-904. doi:10.1095/biolreprod.105.045518
6. Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni PL, Tedesco F. The Complement System in the Pathophysiology of Pregnancy and in Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases During Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2020;11. doi:10.3389/fimmu.2020.02084
7. Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, et al. *Gabbe's Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. 8th ed. Nancy Duff; 2021.
8. Bohanakashtan O. Cell signals transduced by complement. *Molecular Immunology*. 2004;41(6-7):583-597. doi:10.1016/j.molimm.2004.04.007
9. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia. *Circulation Research*. 2019;124(7):1094-1112. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.313276
10. Schneider H, Husslein PW, Schneider K-TM. *Die Geburtshilfe*. 5th ed. Springer Berlin Heidelberg; 2016. doi:10.1007/978-3-662-45064-2
11. Weyerstahl T, Stauber M. *Gynäkologie Und Geburtshilfe*. 4th ed. Georg Thieme Verlag; 2013.
12. Desoye G. Die Plazenta bei pathologischen Schwangerschaften . *Journal für Fertilität und Reproduktion*. 2003;13(4):26-33.
13. Cheng S-B, Sharma S. Preeclampsia and health risks later in life: an immunological link. *Seminars in Immunopathology*. 2016;38(6):699-708. doi:10.1007/s00281-016-0579-8

14. Faas MM, de Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2018;69:125-133. doi:10.1016/J.PLACENTA.2018.04.012
15. Trundley A, Moffett A. Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*. 2004;63(1):1-12. doi:10.1111/j.1399-0039.2004.00170.x
16. Ferreira LMR, Meissner TB, Tilburgs T, Strominger JL. HLA-G: At the Interface of Maternal–Fetal Tolerance. *Trends in Immunology*. 2017;38(4):272-273. doi:10.1016/J.IT.2017.01.009
17. Saito, Sakai, Sasaki, Tanebe, Tsuda, Michimata. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clinical and Experimental Immunology*. 1999;117(3):550-555. doi:10.1046/j.1365-2249.1999.00997.x
18. Hiby SE, Walker JJ, O’Shaughnessy KM, et al. Combinations of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes Influence the Risk of Preeclampsia and Reproductive Success. *Journal of Experimental Medicine*. 2004;200(8):957-965. doi:10.1084/jem.20041214
19. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):953-964. doi:10.1038/nri1733
20. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *The International Journal of Developmental Biology*. 2010;54(2-3):281-294. doi:10.1387/ijdb.082763jb
21. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *REPRODUCTION*. 2009;138(1):177-184. doi:10.1530/REP-09-0007
22. Faas MM, de Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2018;69:125-133. doi:10.1016/J.PLACENTA.2018.04.012
23. Reister F, Frank H-G, Heyl W, et al. The Distribution of Macrophages in Spiral Arteries of the Placental Bed in Pre-eclampsia Differs from that in Healthy Patients. *Placenta*. 1999;20(2-3):229-233. doi:10.1053/plac.1998.0373
24. Helige C, Ahammer H, Hammer A, Huppertz B, Frank H-G, Dohr G. Trophoblastic invasion in vitro and in vivo: similarities and differences. *Human Reproduction*. 2008;23(10):2282-2291. doi:10.1093/humrep/den198

25. Renaud SJ, Postovit L-M, Macdonald-Goodfellow SK, McDonald GT, Caldwell JD, Graham CH. Activated Macrophages Inhibit Human Cytotrophoblast Invasiveness In Vitro1. *Biology of Reproduction*. 2005;73(2):237-243. doi:10.1095/biolreprod.104.038000
26. Prins JR, Faas MM, Melgert BN, et al. Altered expression of immune-associated genes in first-trimester human decidua of pregnancies later complicated with hypertension or foetal growth restriction. *Placenta*. 2012;33(5):453-455. doi:10.1016/j.placenta.2012.02.010
27. Auffray C, Fogg D, Garfa M, et al. Monitoring of Blood Vessels and Tissues by a Population of Monocytes with Patrolling Behavior. *Science*. 2007;317(5838):666-670. doi:10.1126/science.1142883
28. Toldi G, Švec P, Vásárhelyi B, et al. Decreased number of FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in preeclampsia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2008;87(11):1229-1233. doi:10.1080/00016340802389470
29. Prins JR, Boelens HM, Heimweg J, et al. Preeclampsia is Associated with Lower Percentages of Regulatory T Cells in Maternal Blood. *Hypertension in Pregnancy*. 2009;28(3):300-311. doi:10.1080/10641950802601237
30. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al. Systemic Increase in the Ratio between Foxp3<sup>+</sup> and IL-17-Producing CD4<sup>+</sup> T Cells in Healthy Pregnancy but Not in Preeclampsia. *The Journal of Immunology*. 2009;183(11):7023-7030. doi:10.4049/jimmunol.0901154
31. Sharma S. Natural killer cells and regulatory T cells in early pregnancy loss. *The International Journal of Developmental Biology*. 2014;58(2-3-4):219-229. doi:10.1387/ijdb.140109ss
32. Zare M, Namavar Jahromi B, Gharesi-Fard B. Analysis of the frequencies and functions of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>low/neg</sup>, CD4<sup>+</sup>HLA-G<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup>HLA-G<sup>+</sup> regulatory T cells in pre-eclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*. 2019;133:43-51. doi:10.1016/J.JRI.2019.06.002
33. Harmon AC, Ibrahim T, Cornelius DC, et al. Placental CD4<sup>+</sup> T cells isolated from preeclamptic women cause preeclampsia-like symptoms in pregnant nude-athymic rats. *Pregnancy Hypertension*. 2019;15:7-11. doi:10.1016/j.preghy.2018.10.007
34. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R. *Biochemie*. Vol 4. Georg Thieme Verlag; 2016. doi:10.1055/b-003-129341

35. Sütterlin M, Kämmerer U, Rieger L, et al. Nachweis Antigen präsentierender Zellen mit DC-SIGN (CD209)-Expression in der Dezidua der Frühgravidität – ein Schlüssel zum Verständnis der Immuntoleranz in der Schwangerschaft? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2003;63(12). doi:10.1055/s-2003-815133
36. Madhukaran SP, Kishore U, Jamil K, Teo BHD, Choolani M, Lu J. Transcriptional Factor PU.1 Regulates Decidual C1q Expression in Early Pregnancy in Human. *Frontiers in Immunology*. 2015;6. doi:10.3389/fimmu.2015.00053
37. Agostinis C, Bulla R, Tripodo C, et al. An Alternative Role of C1q in Cell Migration and Tissue Remodeling: Contribution to Trophoblast Invasion and Placental Development. *The Journal of Immunology*. 2010;185(7):4420-4429. doi:10.4049/jimmunol.0903215
38. Singh J, Ahmed A, Girardi G. Role of Complement Component C1q in the Onset of Preeclampsia in Mice. *Hypertension*. 2011;58(4):716-724. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175919
39. Agostinis C, Bulla R, Tripodo C, et al. Preeclampsia is associated with defective production of C1q by invasive trophoblast. *Molecular Immunology*. 2011;48(14):1678-1679. doi:10.1016/j.molimm.2011.06.260
40. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, et al. *Duale Reihe Physiologie*. 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2012. doi:10.1055/b-002-23567
41. *Deutsche Diabetes Gesellschaft Deutsche Gesellschaft Für Gynäkologie Und Geburtshilfe Arbeitsgemeinschaft Diabetes Und Schwangerschaft Der DGG Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe Und Pränatalmedizin in Der DGGG*.
42. Baltzer J, Beck M, Block F, et al. *Erkrankungen in Der Schwangerschaft*. (Rath W, Friese K, eds.). Thieme; 2005.
43. Melchior H, Kurch-Bek D, Mund M. The Prevalence of Gestational Diabetes: A Population-Based Analysis of a Nationwide Screening Program. *Deutsches Arzteblatt Online*. Published online June 16, 2017. doi:10.3238/arztebl.2017.0412
44. Tong Y, Li Z, Zhang H, et al. T Cell Repertoire Diversity Is Decreased in Type 1 Diabetes Patients. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2016;14(6):338-348. doi:10.1016/j.gpb.2016.10.003
45. Arneth B. Activation of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes by insulin and GAD in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Endocrine Connections*. 2017;6(8):758-765. doi:10.1530/EC-17-0230

46. Xia C, Rao X, Zhong J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2017;2017:1-6. doi:10.1155/2017/6494795
47. Sheikh V, Zamani A, Mahabadi-Ashtiyani E, Tarokhian H, Borzouei S, Alahgholi-Hajibehzad M. Decreased regulatory function of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD45RA<sup>+</sup> T cells and impaired IL-2 signalling pathway in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2018;88(4):e12711. doi:10.1111/sji.12711
48. Nyambuya TM, Dlodla P v., Nkambule BB. T cell activation and cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2018;7(1):167. doi:10.1186/s13643-018-0835-1
49. Schober L, Radnai D, Spratte J, et al. The role of regulatory T cell (T<sub>reg</sub>) subsets in gestational diabetes mellitus. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;177(1):76-85. doi:10.1111/cei.12300
50. Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA. FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in the human immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(7):490-500. doi:10.1038/nri2785
51. SIFNAIOS E, MASTORAKOS G, PSARRA K, et al. Gestational Diabetes and T-cell (Th1/Th2/Th17/Treg) Immune Profile. *In Vivo*. 2019;33(1):31-40. doi:10.21873/invivo.11435
52. Hichami A, Grissa O, Mrizak I, Benammar C, Khan NA. Role of T-Cell Polarization and Inflammation and Their Modulation by n-3 Fatty Acids in Gestational Diabetes and Macrosomia. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2016;2016:1-10. doi:10.1155/2016/3124960
53. Seck A, Hichami A, Doucouré S, et al. Th1/Th2 Dichotomy in Obese Women with Gestational Diabetes and Their Macrosomic Babies. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:1-7. doi:10.1155/2018/8474617
54. Mrizak I, Grissa O, Henault B, et al. Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women. *General physiology and biophysics*. 2014;33(02):169-176. doi:10.4149/gpb\_2013075
55. Male V, Sharkey A, Masters L, Kennedy PR, Farrell LE, Moffett A. The effect of pregnancy on the uterine NK cell KIR repertoire. *European Journal of Immunology*. 2011;41(10):3017-3027. doi:10.1002/eji.201141445

56. Hara C de CP, França EL, Fagundes DLG, et al. Characterization of Natural Killer Cells and Cytokines in Maternal Placenta and Fetus of Diabetic Mothers. *Journal of Immunology Research*. 2016;2016:1-8. doi:10.1155/2016/7154524
57. Denney JM, Nelson EL, Wadhwa PD, et al. Longitudinal modulation of immune system cytokine profile during pregnancy. *Cytokine*. 2011;53(2):170-177. doi:10.1016/j.cyto.2010.11.005
58. Moreli JB, Corrêa-Silva S, Damasceno DC, et al. Changes in the TNF-alpha/IL-10 ratio in hyperglycemia-associated pregnancies. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;107(3):362-369. doi:10.1016/j.diabres.2015.01.005
59. Moreli JB, Morceli G, de Luca AKC, et al. Influence of Maternal Hyperglycemia on IL-10 and TNF- $\alpha$  Production: The Relationship with Perinatal Outcomes. *Journal of Clinical Immunology*. 2012;32(3):604-610. doi:10.1007/s10875-011-9634-3
60. Mrizak I, Grissa O, Henault B, et al. Placental infiltration of inflammatory markers in gestational diabetic women. *General physiology and biophysics*. 2014;33(02):169-176. doi:10.4149/gpb\_2013075
61. Yu J, Zhou Y, Gui J, Li A, Su X, Feng L. Assessment of the number and function of macrophages in the placenta of gestational diabetes mellitus patients. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*. 2013;33(5):725-729. doi:10.1007/s11596-013-1187-7
62. Sisino G, Bouckenoghe T, Aurientis S, Fontaine P, Storme L, Vambergue A. Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(12):1959-1968. doi:10.1016/j.bbadis.2013.07.009
63. Barke TL, Goldstein JA, Sundermann AC, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with increased CD163 expression and iron storage in the placenta. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;80(4):e13020. doi:10.1111/aji.13020
64. Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and Inflammation: Biological, Diagnostic, and Therapeutic Aspects. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013;18(17):2352-2363. doi:10.1089/ars.2012.4834

65. Murgia C, Orrù M, Portoghese E, et al. Autoimmunity in gestational diabetes mellitus in Sardinia: a preliminary case-control report. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2008;6(1):24. doi:10.1186/1477-7827-6-24
66. LAPOLLA A, FEDELE D, PEDINI B, et al. Low Frequency of Autoantibodies to Islet Cell, Glutamic Acid Decarboxylase, and Second-Islet Antigen in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;958(1):263-266. doi:10.1111/j.1749-6632.2002.tb02983.x
67. Dozio N, Beretta A, Belloni C, et al. Low Prevalence of Islet Autoantibodies in Patients With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(1):81-83. doi:10.2337/diacare.20.1.81
68. Friel LA. Autoimmunerkrankungen in der Schwangerschaft. *MSD MANUAL Ausgabe für medizinische Fachkreise*. Published online 2019.
69. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. *The Lancet*. 2010;376(9751):1498-1509. doi:10.1016/S0140-6736(10)60709-X
70. di Prima FAF, Valenti O, Entela Hyseni E, et al. Antiphospholipid Syndrome during pregnancy: the state of the art. *Journal of prenatal medicine* . 2011;5,2:41-53.
71. Cohen D, Buurma A, Goemaere NN, et al. Classical complement activation as a footprint for murine and human antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *The Journal of Pathology*. 2011;225(4):502-511. doi:10.1002/path.2893
72. Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(11):1644-1654. doi:10.1172/JCI18817
73. Mulla MJ, Weel IC, Potter JA, et al. Antiphospholipid Antibodies Inhibit Trophoblast Toll-Like Receptor and Inflammasome Negative Regulators. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(6):891-902. doi:10.1002/art.40416
74. Girardi G. Pravastatin prevents miscarriages in antiphospholipid antibody-treated mice. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009;82(2):126-131. doi:10.1016/j.jri.2009.03.003
75. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(2):402-414. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

76. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
77. Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics. *Guideline*. 2019;015/018.
78. Solomon CG, Greene MF. Control of Hypertension in Pregnancy — If Some Is Good, Is More Worse? *New England Journal of Medicine*. 2015;372(5):475-476. doi:10.1056/NEJMe1414836
79. Sibai BM. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(4):257-265. doi:10.1056/NEJM199607253350407
80. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005;365(9461):785-799. doi:10.1016/S0140-6736(05)17987-2
81. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2002;359(9321):1877-1890. doi:10.1016/S0140-6736(02)08778-0
82. Coetzee EJ, Dommisse J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998;105(3):300-303. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10090.x
83. Redman CWG, Roberts JM. Management of pre-eclampsia. *The Lancet*. 1993;341(8858):1451-1454. doi:10.1016/0140-6736(93)90890-S
84. Schlembach D, Homuth V, Dechend R. Treating Hypertension in Pregnancy. *Current Hypertension Reports*. 2015;17(8):63. doi:10.1007/s11906-015-0572-y
85. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
86. Sibai B. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(2):369-377. doi:10.1016/S0029-7844(02)02128-2
87. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Current Atherosclerosis Reports*. 2014;16(3). doi:10.1007/s11883-013-0395-8
88. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(2):246-254. doi:10.1097/01.AOG.0000151116.84113.56

89. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online February 6, 2014. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub3
90. Sibai BM. Treatment of Hypertension in Pregnant Women. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(4):257-265. doi:10.1056/NEJM199607253350407
91. von Dadelszen P, Ornstein M, Bull S, Logan A, Koren G, Magee L. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *The Lancet*. 2000;355(9198):87-92. doi:10.1016/S0140-6736(98)08049-0
92. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2014;36(5):416-438. doi:10.1016/S1701-2163(15)30588-0
93. Magee L, Dadelszen P, Singer J, et al. Control of Hypertension In Pregnancy Study randomised controlled trial—are the results dependent on the choice of labetalol or methyldopa? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(7):1135-1141. doi:10.1111/1471-0528.13568
94. Magee L, Dadelszen P, Singer J, et al. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2016;123(7):1143-1151. doi:10.1111/1471-0528.13569
95. Khalil A, Harrington K, Muttukrishna S, Jauniaux E. Effect of antihypertensive therapy with  $\alpha$ -methyldopa on uterine artery Doppler in pregnancies with hypertensive disorders. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(6):688-694. doi:10.1002/uog.7611
96. Oumachigui A, Verghese M, Balachander J. A comparative evaluation of metoprolol and methyldopa in the management of pregnancy induced hypertension. *Indian Heart Journal*. 1992;44(1):39-41.
97. Magee LA, Namouz-Haddad S, Cao V, Koren G, von Dadelszen P. Labetalol for hypertension in pregnancy. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(3):453-461. doi:10.1517/14740338.2015.998197
98. Lunell N-O, Fredholm B, Hjerdahl P, et al. Labetalol, a combined  $\alpha$ - and  $\beta$ -blocker, in hypertension of pregnancy. *Acta Medica Scandinavica*. 2009;212(665):143-147. doi:10.1111/j.0954-6820.1982.tb00424.x

99. Jayawardana J, Lekamge N. A comparison of nifedipine with methyldopa in pregnancy induced hypertension. *The Ceylon medical journal*. 1994;39(2):87-90.
100. Magee LA, Elran E, Bull SB, Logan A, Koren G. Risks and benefits of  $\beta$ -receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2000;88(1):15-26. doi:10.1016/S0301-2115(99)00113-X
101. Kattah AG, Garovic VD. The Management of Hypertension in Pregnancy. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013;20(3):229-239. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.014
102. Magee LA, Abalos E, von Dadelszen P, Sibai B, Easterling T, Walkinshaw S. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;72(3):394-401. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04002.x
103. Waterman EJ, Magee LA, Lim KI, Skoll A, Rurak D, von Dadelszen P. Do Commonly Used Oral Antihypertensives Alter Fetal or Neonatal Heart Rate Characteristics? A Systematic Review. *Hypertension in Pregnancy*. 2004;23(2):155-169. doi:10.1081/PRG-120028291
104. Tranquilli A, Giannubilo S. Use and Safety of Calcium Channel Blockers in Obstetrics. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(26):3330-3340. doi:10.2174/092986709789057699
105. Wacker J. *Präeklampsie Und Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen*. 2nd ed. (Wacker J, Sillem M, Bastert G, Beckmann MW, eds.). Springer Berlin Heidelberg; 2007. doi:10.1007/978-3-540-30098-4\_13
106. Carles G, Helou J, Dallah F, Ibrahim N, Alassas N, Youssef M. Utilisation de l'urapidil injectable dans l'hypertension gravidique et la prééclampsie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2012;41(7):645-649. doi:10.1016/j.jgyn.2012.05.003
107. Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
108. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012;160(1):6-12. doi:10.1016/j.ejogrb.2011.09.049
109. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks'

- gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009;374(9694):979-988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
110. Cruz MO, Gao W, Hibbard JU. What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207(3):214. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.009
  111. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal Preeclampsia and Neonatal Outcomes. *Journal of Pregnancy*. 2011;2011:1-7. doi:10.1155/2011/214365
  112. Reddy UM, Bettegowda VR, Dias T, Yamada-Kushnir T, Ko C-W, Willinger M. Term Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;117(6):1279-1287. doi:10.1097/AOG.0b013e3182179e28
  113. Garrison A. *Screening, Diagnosis, and Management of Gestational Diabetes Mellitus*. Vol 91. Volume 91, Number 7. American Family Physician; 2015.
  114. *Deutsche Diabetes Gesellschaft Deutsche Gesellschaft Für Gynäkologie Und Geburtshilfe Arbeitsgemeinschaft Diabetes Und Schwangerschaft Der DGG Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe Und Pränatalmedizin in Der DGGG*.
  115. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. National Academies Press; 2005. doi:10.17226/10490
  116. *Recommendations for Nutrition Best Practice In the Management of Gestational Diabetes Mellitus Executive Summary (1)*. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research*. 2006;67(4):206-208. doi:10.3148/67.4.2006.206
  117. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 1):S61-S78. doi:10.2337/dc08-S061
  118. JOVANOVIC L. Role of Diet and Insulin Treatment of Diabetes in Pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2000;43(1):46-55. doi:10.1097/00003081-200003000-00005
  119. Hu Z-G, Tan R-S, Jin D, Li W, Zhou X-Y. A Low Glycemic Index Staple Diet Reduces Postprandial Glucose Values in Asian Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Investigative Medicine*. 2014;62(8):975-979. doi:10.1097/JIM.0000000000000108

120. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC. Can a Low-Glycemic Index Diet Reduce the Need for Insulin in Gestational Diabetes Mellitus?: A randomized trial. *Diabetes Care*. 2009;32(6):996-1000. doi:10.2337/dc09-0007
121. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi S, Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;29(4):619-624. doi:10.1016/j.nut.2012.11.020
122. Asemi Z, Tabassi Z, Samimi M, Fahiminejad T, Esmailzadeh A. Favourable effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet on glucose tolerance and lipid profiles in gestational diabetes: a randomised clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2013;109(11):2024-2030. doi:10.1017/S0007114512004242
123. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014;348(feb10 3):g1285-g1285. doi:10.1136/bmj.g1285
124. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008;31(Supplement 1):S61-S78. doi:10.2337/dc08-S061
125. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *Journal of the American College of Nutrition*. 1991;10(6):649-667. doi:10.1080/07315724.1991.10718184
126. Assaf-Balut C, García de la Torre N, Durán A, et al. A Mediterranean diet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduces the incidence of gestational diabetes mellitus (GDM): A randomized controlled trial: The St. Carlos GDM prevention study. *PLOS ONE*. 2017;12(10). doi:10.1371/journal.pone.0185873
127. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *British Journal of Sports Medicine*. 2013;47(10):630-636. doi:10.1136/bjsports-2012-091788
128. Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online July 19, 2006. doi:10.1002/14651858.CD004225.pub2

129. Owe KM, Nystad W, Bø K. Association Between Regular Exercise and Excessive Newborn Birth Weight. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(4):770-776. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b6c105
130. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Zinman B, Hanley AJG. Pre-gravid physical activity and reduced risk of glucose intolerance in pregnancy: the role of insulin sensitivity. *Clinical Endocrinology*. 2009;70(4):615-622. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03393.x
131. Padayachee C. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(8):1033. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1033
132. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1339-1348. doi:10.1056/NEJMoa0902430
133. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(24):2477-2486. doi:10.1056/NEJMoa042973
134. Nachum Z, Zafran N, Salim R, et al. Glyburide Versus Metformin and Their Combination for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Diabetes Care*. 2017;40(3):332-337. doi:10.2337/dc16-2307
135. Guo L, Ma J, Tang J, Hu D, Zhang W, Zhao X. Comparative Efficacy and Safety of Metformin, Glyburide, and Insulin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019:1-29. doi:10.1155/2019/9804708
136. Kintiraki E, Goulis DG. Gestational diabetes mellitus: Multi-disciplinary treatment approaches. *Metabolism*. 2018;86:91-101. doi:10.1016/j.metabol.2018.03.025
137. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2010;111(1):37-40. doi:10.1016/j.ijgo.2010.04.028
138. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of Glyburide with Metformin in Treating Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Drug Investigation*. 2015;35(6):343-351. doi:10.1007/s40261-015-0289-3

139. Liao MZ, Flood Nichols SK, Ahmed M, et al. Effects of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Metformin. *Drug Metabolism and Disposition*. 2020;48(4):264-271. doi:10.1124/dmd.119.088435
140. Isoherranen N, Thummel KE. Drug Metabolism and Transport During Pregnancy: How Does Drug Disposition Change during Pregnancy and What Are the Mechanisms that Cause Such Changes? *Drug Metabolism and Disposition*. 2013;41(2):256-262. doi:10.1124/dmd.112.050245
141. Anderson GD. Pregnancy-Induced Changes in Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*. 2005;44(10):989-1008. doi:10.2165/00003088-200544100-00001
142. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, et al. Birth Weight and Parental BMI Predict Overweight in Children From Mothers With Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(7):1745-1750. doi:10.2337/diacare.28.7.1745
143. Vohr BR, McGarvey ST. Growth Patterns of Large-for-Gestational-Age and Appropriate-for-Gestational-Age Infants of Gestational Diabetic Mothers and Control Mothers at Age 1 Year. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1066-1072. doi:10.2337/diacare.20.7.1066
144. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Bühling KJ, et al. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2003;20(5):349-354. doi:10.1046/j.1464-5491.2003.00946.x
145. Kainer F, Weiss PAM, Hüttner U, Haas J. Ultrasound growth parameters in relation to levels of amniotic fluid insulin in women with diabetes type-I. *Early Human Development*. 1997;49(2):113-121. doi:10.1016/S0378-3782(97)00026-1
146. Sovio U, Murphy HR, Smith GCS. Accelerated Fetal Growth Prior to Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study of Nulliparous Women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982-987. doi:10.2337/dc16-0160
147. Kessel S, Staboulidou I, Oehler K, Hillemanns P, Scharf A, Günter H. Der Gestationsdiabetes unter klinischen Bedingungen bei ange-strebter Normoglykämie: Korrelationsuntersuchungen zwischen maternalen Blutzuckertagesprofilen und fetometrischen Ultraschallparametern. *Zeitschrift für Geburtshilfe Neonatologie*. 2007;211(5):185-190.
148. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *The*

- Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(1):124-136. doi:10.1080/14767058.2019.1593361
149. Hichami A, Grissa O, Mrizak I, Benammar C, Khan NA. Role of T-Cell Polarization and Inflammation and Their Modulation by n-3 Fatty Acids in Gestational Diabetes and Macrosomia. *Journal of Nutrition and Metabolism*. Published online 2016:1-10. doi:10.1155/2016/3124960
  150. Bellenger J, Bellenger S, Bataille A, et al. High Pancreatic n-3 Fatty Acids Prevent STZ-Induced Diabetes in Fat-1 Mice: Inflammatory Pathway Inhibition. *Diabetes*. 2011;60(4):1090-1099. doi:10.2337/db10-0901
  151. Babcock TA, Helton WS, Hong D, Espat NJ. Omega-3 Fatty Acid Lipid Emulsion Reduces LPS-Stimulated Macrophage TNF-  $\alpha$  Production. *Surgical Infections*. 2002;3(2):145-149. doi:10.1089/109629602760105817
  152. Zhong N, Wang J. The efficacy of omega-3 fatty acid for gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(1):4-9. doi:10.1080/09513590.2018.1480716
  153. Saccone G, Saccone I, Berghella V. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and fish oil supplementation during pregnancy: which evidence? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. Published online September 18, 2015:1-9. doi:10.3109/14767058.2015.1086742
  154. El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. *Hormone Research in Paediatrics*. 2014;81(6):363-378. doi:10.1159/000357731
  155. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrition in Clinical Practice*. 2010;25(5):524-527. doi:10.1177/0884533610379851
  156. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*. 2014;51(4):609-616. doi:10.1007/s00592-014-0564-4
  157. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2012;23(5):465-469. doi:10.1016/j.ejim.2012.01.007

158. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*. 2008;3(11). doi:10.1371/journal.pone.0003753
159. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2012;29(7):25-32. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03550.x
160. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei A-R, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(1):27-32. doi:10.1002/dmrr.737
161. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(9):889-899. doi:10.3109/14767058.2013.765849
162. Lacroix M, Lizotte F, Hivert M-F, Ghera P, Perron P. Calcifediol Decreases Interleukin-6 Secretion by Cultured Human Trophoblasts From GDM Pregnancies. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(11):2165-2178. doi:10.1210/js.2019-00181
163. Stienstra R, van Diepen JA, Tack CJ, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(37). doi:10.1073/pnas.1100255108
164. Kaufmann RC, Amankwah KS, Dunaway G, Maroun L, Arbuthnot J, Roddick JW. An animal model of gestational diabetes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;141(6):479-482. doi:10.1016/S0002-9378(15)33263-4
165. Ren S, Zhang H, Mu Y, Sun M, Liu P. Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;33(3):413-416. doi:10.1016/S0254-6272(13)60189-2
166. Tan S, Wang G, Guo Y, Gui D, Wang N. Preventive Effects of a Natural Anti-Inflammatory Agent, Astragaloside IV, on Ischemic Acute Kidney Injury in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-12. doi:10.1155/2013/284025
167. Sun H, Wang W, Han P, et al. Astragaloside IV ameliorates renal injury in db/db mice. *Scientific Reports*. 2016;6(1). doi:10.1038/srep32545

168. Hao M, Liu Y, Chen P, Jiang H, Kuang H-Y. Astragaloside IV protects RGC-5 cells against oxidative stress. *Neural Regeneration Research*. 2018;13(6). doi:10.4103/1673-5374.233452
169. Lu M, Wang H, Wang J, et al. Astragaloside IV Protects against Cardiac Hypertrophy via Inhibiting the Ca<sup>2+</sup>/CaN Signaling Pathway. *Planta Medica*. 2013;80(01):63-69. doi:10.1055/s-0033-1360129
170. Li M, Ma RN, Li LH, Qu YZ, Gao GD. Astragaloside IV reduces cerebral edema post-ischemia/reperfusion correlating the suppression of MMP-9 and AQP4. *European Journal of Pharmacology*. 2013;715(1-3):189-195. doi:10.1016/j.ejphar.2013.05.022
171. Qiao Y, Fan C-L, Tang M-K. Astragaloside IV protects rat retinal capillary endothelial cells against high glucose-induced oxidative injury. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11. doi:10.2147/DDDT.S152489
172. Zhang R, Zhang X, Xing B, et al. Astragaloside IV attenuates gestational diabetes mellitus via targeting NLRP3 inflammasome in genetic mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1). doi:10.1186/s12958-019-0522-7
173. Branch D. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(6):1333-1344. doi:10.1016/S0029-7844(03)00363-6
174. Bramham K, Hunt B, Germain S, et al. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010;19(1):58-64. doi:10.1177/0961203309347794
175. Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus*. 2008;17(5):416-420. doi:10.1177/0961203308090027
176. PABINGER I, VORMITTAG R. Thrombophilia and pregnancy outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(8):1603-1610. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01417.x
177. Madlener K. Das Antiphospholipid-Syndrom – Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Aktuelle Rheumatologie*. 2018;57(06):456-462. doi:10.1055/a-0803-5179
178. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizer Gesellschaft für

- Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. *AWMF online*. Published online 2018:70.
179. Wang M, Zhang P, Yu S, et al. Heparin and aspirin combination therapy restores T-cell phenotype in pregnant patients with antiphospholipid syndrome-related recurrent pregnancy loss. *Clinical Immunology*. 2019;208. doi:10.1016/j.clim.2019.108259
  180. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody–induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nature Medicine*. 2004;10(11):1222-1226. doi:10.1038/nm1121
  181. Alvarez AM, Mulla MJ, Chamley LW, Cadavid AP, Abrahams VM. Aspirin-Triggered Lipoxin Prevents Antiphospholipid Antibody Effects on Human Trophoblast Migration and Endothelial Cell Interactions. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(2):488-497. doi:10.1002/art.38934
  182. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02739
  183. Chen L, Eapen MS, Zosky GR. Vitamin D both facilitates and attenuates the cellular response to lipopolysaccharide. *Scientific Reports*. 2017;7(1). doi:10.1038/srep45172
  184. Liang S, Cai J, Li Y, Yang R. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression. *Molecular Medicine Reports*. Published online March 15, 2019. doi:10.3892/mmr.2019.10047
  185. Bartels LE, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF, Agger R. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *International Immunopharmacology*. 2010;10(8):922-928. doi:10.1016/j.intimp.2010.05.003
  186. Dobrowolski C, Erkan D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clinical Immunology*. 2019;206:53-62. doi:10.1016/j.clim.2018.03.001
  187. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *British Journal of Haematology*. 2017;178(2):181-195. doi:10.1111/bjh.14632
  188. Mormile I, Granata F, Punziano A, de Paulis A, Rossi FW. Immunosuppressive Treatment in Antiphospholipid Syndrome: Is It Worth It? *Biomedicines*. 2021;9(2). doi:10.3390/biomedicines9020132

189. Rand JH, Wu X-X, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood*. 2010;115(11):2292-2299. doi:10.1182/blood-2009-04-213520
190. Meroni PL. Prevention & treatment of obstetrical complications in APS: Is hydroxychloroquine the Holy Grail we are looking for? *Journal of Autoimmunity*. 2016;75:1-5. doi:10.1016/j.jaut.2016.07.003
191. Ulrich V, Gelber SE, Vukelic M, et al. ApoE Receptor 2 Mediation of Trophoblast Dysfunction and Pregnancy Complications Induced by Antiphospholipid Antibodies in Mice. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(3):730-739. doi:10.1002/art.39453
192. Zhao H, Wei X, Yang X. A novel update on vitamin D in recurrent pregnancy loss. *Molecular Medicine Reports*. 2021;23(5). doi:10.3892/mmr.2021.12021