

Diplomarbeit

**Immunologische Aspekte und Therapieansätze bei
spontanen und habituellen Aborten**

eingereicht von

Ronja Einödhofer-Geiger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto Loewi Forschungszentrum für Gefäßbiologie, Immunologie

und Entzündung, Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von

Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Julia Kargl, PhD

Graz, 04.12.2024

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 04.12.2024

Einödhofer-Geiger Ronja eh.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich meiner Betreuerin Frau Assoz.-Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Julia Kargl, PhD meinen Dank aussprechen. Sie hat mich mit ihrer Expertise begleitet und mir diese Arbeit ermöglicht.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mama Sindy, die mich die ganze Studienzeit über mit unzähligen langen Telefonaten aufgebaut und mir den Rücken gestärkt hat. Ihre Unterstützung war und ist für mich von unschätzbarem Wert.

Auch meinem Gatten Dominik möchte ich danken, der mich liebevoll mit Kaffee und Schokolade versorgt hat, wann immer ich es brauchte. Ohne seine Geduld und Unterstützung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

Schließlich danke ich all den wunderbaren Menschen, die ich im Laufe meiner Studienzeit kennenlernen durfte, die Teile dieses Weges mit mir gegangen sind und meine Ausbildungszeit bereichert haben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Gravidität stellt eine besondere Herausforderung für den weiblichen Körper dar. Aus immunologischer Sicht ist eine besondere Modulation des Immunsystems notwendig, um die Entwicklung des semiallogenen Fetus zu ermöglichen. Der Aufbau einer adäquaten Immuntoleranz ist essenziell für den physiologischen Verlauf der Schwangerschaft. Ist diese notwendige immunologische Adaptation gestört, so können Schwangerschaftspathologien wie Präeklampsie, intrauterine Wachstumsrestriktion oder auch Abort die Folge sein. Frauen mit spontanen und rezidivierenden Aborten verspüren einen besonders großen Leidensdruck was die adäquate Diagnostik und Therapie umso wichtiger macht. Diese Arbeit soll die immunologischen Aspekte die zu spontanen und habituellen Aborten führen genauer beleuchten, sowie mögliche Therapieansätze beschreiben.

Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um einen Literaturreview. Der Inhalt wurde aus verschiedenen Studien, Fachbüchern, Reviews und Journalen unter Zuhilfenahme von Internetdatenbanken wie unter anderem Pubmed und Google Scholar zusammengestellt. Um einen Überblick über die aktuell empfohlenen Therapierichtlinien zu erhalten, wurden die aktuell gültigen Leitlinien, sowie Artikel aus Journalen und Studien herangezogen.

Diskussion

Die Studien zu den aktuell in Forschung befindlichen Therapieoptionen sind heterogen in ihren Einschlusskriterien und aufgrund von zu geringer Stichprobengröße wenig repräsentativ. Es sind grundsätzlich mehr Studien in hoher Qualität zu jeder der genannten Therapieansätze nötig, um wirklich wissenschaftlich fundierte Daten zu den einzelnen Möglichkeiten zu erhalten. Ebenso gibt es noch Forschungsbedarf auf dem Gebiet der immunologischen Ursachen von Aborten.

Abstract

Background

Gravidity represents a particular challenge for the female body. From an immunological point of view, a special modulation of the immune system is necessary to enable the development of the semi-allogenic fetus. The development of adequate immune tolerance is essential for the physiological course of the pregnancy. If this necessary immunological adaptation is disturbed, pregnancy pathologies such as pre-eclampsia, intrauterine growth restriction or even miscarriage can result. Women with spontaneous and recurrent miscarriages are particularly distressed, which makes adequate diagnosis and treatment even more important. This thesis aims to shed light on the immunological aspects that lead to spontaneous and recurrent abortions and to describe possible therapeutic approaches.

Methods

This diploma thesis is a literature review. The content was compiled from various studies, specialist books, reviews and journals with the aid of internet databases such as Pubmed and Google Scholar. To obtain an overview of the currently recommended treatment guidelines, the currently valid guidelines as well as articles from journals and studies were consulted.

Discussion

The studies on the treatment options currently being researched are heterogeneous in their inclusion criteria and not very representative due to insufficient sample sizes. In principle, more high-quality studies are needed on each of the mentioned therapeutic approaches to obtain truly scientifically proofed data on the individual options. There is also still a need for research into the immunological causes of abortions.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	II
Danksagung	III
Zusammenfassung	IV
Abstract	V
Abkürzungen und deren Erklärung	1
Tabellenverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Abort	4
1.1.2 Definition	4
1.1.3 Klassifikation	4
1.1.4 Epidemiologie	5
1.1.5 Ätiologie: maternale, fetoplazentare und iatrogene Risikofaktoren	6
1.1.5.1 Chromosomenaberrationen	6
1.1.5.2 Anatomische/Uterine Ursachen	6
1.1.5.3 Lutealphaseninsuffizienz	7
1.1.5.4 PCO-Syndrom	7
1.1.5.5 Schilddrüsenfunktionsstörungen	8
1.1.5.6 Thrombophilie	8
1.1.5.7 Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom	9
1.1.5.8 Alloimmunologische Ursachen	10
1.1.5.9 Infektiöse Ursachen	10
1.1.5.10 Lebensstil	11
1.1.5.11 Psychische Ursachen	12
1.1.5.12 Idiopathisch	13
1.1.6 Diagnostik	13
2 Methoden	15
3 Immunologische Aspekte in der Schwangerschaft	16
3.1 Immuntoleranz in der Schwangerschaft	16
3.2 Implantation und Plazentabildung	16
3.3 Immunzellen an der fetomaternalen Grenzzone	18
3.3.1 Natürliche Killerzellen	18
3.3.2 Makrophagen	19

3.3.3 T-Zellen.....	20
3.3.4 Dendritische Zellen	22
3.3.5 B-Zellen	22
3.4. Das Komplementsystem	22
3.5 Immuntoleranz gegenüber dem Fetus	24
3.5.1 Plazentare Protektion.....	24
3.5.2 Modulation des maternalen Immunsystems.....	25
3.5.3 Fetales Immunsystem.....	26
3.5.4 Mikrochimärismus	26
3.6 Immunologische Aspekte bei rezidivierenden Aborten	27
4 Therapieansätze.....	29
4.1. Immunmodulatorische Therapie.....	29
4.1.1 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)	29
4.1.2 Lymphozyten-Immunsierungstherapie (LIT), Partnerspezifische T- Zellimmunsierung.....	30
4.1.3 Lipidinfusionen.....	31
4.1.4 TNF- α Blocker.....	32
4.1.5 G-CSF.....	33
4.1.6 Vitamin D	35
4.1.7 Glucocorticoide	35
4.1.8 Progesteron-Agonisten	36
4.2. Antikoagulation	37
4.2.1 Heparin	37
4.2.2 Acetylsalicylsäure	38
4.2.3 Antikoagulation bei APLS	38
5 Diskussion	40
6 Literaturverzeichnis	44

Abkürzungen und deren Erklärung

AK	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
APL	Antiphospholipid
ASS	Acetylsalicylsäure
CI	Konfidenzintervall
CMV	Zytomegalievirus
CU	Colitis ulcerosa
DC	Dendritische Zellen
EVT	Extravillöser Throphoblast
Fc-Rezeptor	fragment crystallizable Rezeptor
FMC	fetale mikrochimäre Zellen
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
hCG	Humanes Choriongonadotropin
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes Papillomavirus
HSV	Herpes simplex Virus
KHK	koronare Herzkrankheit
KIR	Killer cell immunglobulin-like receptor
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
i.v.	intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LBR	Lebendgeburtenrate
LIT	Lymphozyten-Immunsierungstherapie
LMWH	low molecular weight heparin
LPI	Lutealphaseninsuffizienz
LPS	Lipopolysaccharid
MAC	Membranangriffskomplex

Mb	Morbus
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MMC	maternale mikrochimäre Zellen
NKa	natürliche Killerzellaktivität
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OR	Odds-Ratio
pbNK-Zellen	natürliche Killerzellen im peripheren Blut
UK	United Kingdom
uNK-Zellen	uterine natürliche Killerzellen
PCO	Polyzystisches Ovar
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
rhG-CSF	rekombinanter Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
s.c.	subkutan
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SSW	Schwangerschaftswoche
TCC	inaktiver terminaler Komplementkomplex
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thyreoperoxidase
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TRH	Thyreoliberin, Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WSA	wiederholter Spontanabort (=habituellem Abort, Abortus habitualis)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wiederholungsrisiko für Aborte (6).....	5
Tabelle 2: Trisomierisiko und maternales Alter (5)	6
Tabelle 3: Diagnosekriterien für das APL-Syndrom (27).....	10
Tabelle 4: Mikrobiologische Erreger und ihre Abortassoziation (19)	11
Tabelle 5: Zytokine der Th1-/Th2-Zellen.....	21

1 Einleitung

1.1 Abort

Eine physiologische Schwangerschaft beginnt mit einer befruchteten Eizelle, welche im Körper der graviden Frau heranwächst, und endet in der Regel nach der 40. Woche post menstruationem (p.m.). Treten innerhalb dieser Phase Komplikationen auf, welche den Embryo oder Fetus (ab der 9.SSW) irreversibel schädigen, so endet die Schwangerschaft im weiteren Verlauf in einer Fehl- oder Totgeburt.

1.1.2 Definition

Klinisch bestätigter Abort ist häufig und tritt bei ungefähr 15-25% der Schwangerschaften auf (1). Laut World Health Organisation spricht man von einer Fehlgeburt bei einem Gewicht des Fetus von unter 500g. Von einem Spontanabort spricht man, wenn vor der 20.SSW eine irreversible Störung der Schwangerschaft vorliegt (2). Ein wiederholter Spontanabort (WSA) oder auch habitueller Abort genannt ist dabei definiert als drei oder mehr aufeinanderfolgende Fehlgeburten vor der 20.SSW (3). Von Totgeburt spricht man, wenn ein Fetus nach der 28.SSW intrauterin oder bei der Geburt verstirbt (4).

1.1.3 Klassifikation

Grundsätzlich werden Früh- und Spätaborte unterschieden. Von Frühabort spricht man bei einem Abgang des Embryos/Fetus bis zur 14. SSW. Ab der 14. bis zur 24. SSW spricht man von Spätabort (5). Außerdem werden weitere Abortformen unterschieden. Der Abortus imminens oder auch drohende Fehlgeburt genannt, ist definiert als beginnende Störung bei noch intakter Schwangerschaft. Hierbei steht klinisch meist eine uterine Blutung im Vordergrund, bei noch verschlossenem Zervikalkanal. In diesem Fall ist eine Fehlgeburt nicht zwangsläufig das Ergebnis, auch eine weitere physiologische Schwangerschaft ist nach Sistieren der Blutung möglich (5). Beim Abortus incipiens oder auch beginnendem Abort ist die Schwangerschaft bereits irreversibel gestört. Klinisch manifestiert sich dies u.a. durch vaginale Blutung, ziehenden Unterbauchschmerzen, sowie geöffnetem Zervikalkanal (5). Die Herztöne des Embryos sind meist nicht mehr nachweisbar.

Weiters unterscheidet man den Abortus completus und incompletus. Hierbei ist der abgestorbene Embryo/Fetus entweder schon ganz oder teilweise ausgestoßen worden. Klinisch zeigt sich dies durch eine verstärkte uterine Blutung mit wehenartigen uterinen Kontraktionen, sowie Schmerzen (5). Wird das abgestorbene Schwangerschaftsprodukt nicht ausgestoßen und verbleibt im Uterus so spricht man von Missed Abortion (5). Außerdem können Abortreste durch gramnegative Bakterien zersetzt werden und die gebildeten Endotoxine in weiterer Folge zu einem Temperaturanstieg von über 38 Grad Celsius und schließlich zu einem febrilen Schock führen. Dieser führt unbehandelt zur Sepsis und Tod aufgrund des Versagens multipler Organsysteme (5).

1.1.4 Epidemiologie

Von allen biochemisch und klinisch identifizierten Schwangerschaften enden rund 50-70% in einem Spontanabort. Wobei hier der Großteil als verspätete Menstruation missinterpretiert wird und nicht als Schwangerschaft. Bereits vor der Implantation gehen hierbei bereits 30% der Embryonen zugrunde, nach der Implantation weitere 30% (5). Die Abortrate steigt noch zusätzlich mit zunehmendem Alter der Frau und Anzahl der vorangegangenen Aborte (5,6). Das Risiko für eine Fehlgeburt steigt von 8,9% bei den 20-24 jährigen Frauen, auf über 50% bei den 30-jährigen und bis zu 74,7% bei Frauen ab 45 (7).

Vorangegangene Aborte	Zukünftiges Abortrisiko in %
0	11-15
1	12-24
2	19-35
3	25-46

Tabelle 1: Wiederholungsrisiko für Aborte (6)

1.1.5 Ätiologie: maternale, fetoplazentare und iatrogene Risikofaktoren

1.1.5.1 Chromosomenaberrationen

Die häufigste Ursache für WSA sind embryonale/fetale Chromosomenstörungen (5). In 49% der Spontanaborte sind solche Chromosomenaberrationen vorliegend (8). Den größten Anteil spielen hier die autosomalen Trisomien mit 52%, gefolgt von den Polyploidien mit 21% und den X-chromosomalen Monosomien mit 13% (8). Das maternale Alter ist ebenso ein bedeutender Faktor hinsichtlich des Auftretens von Trisomien (Tabelle 2).

Alter der Mutter	Trisomierisiko in %
26-37	2-6
42	33
44	53

Tabelle 2: Trisomierisiko und maternales Alter (5)

1.1.5.2 Anatomische/Uterine Ursachen

Die Prävalenz von uterinen Anomalien im Zusammenhang mit WSA variiert von 15-42% je nach Studie (9–13). Angeborene Uterusfehlbildungen treten demnach bei 28% der WSA auf, erworbene bei 6-15% (9–13). Bei den angeborenen uterinen Anomalien stehen der Uterus duplex, Uterus bicornis und der Uterus septus im Vordergrund (5). Die Abortrate liegt bei Uterus duplex bei 13-42%, bei Uterus bicornis 28-44% und bei Uterus septus bei 60% (5). Wobei sich bei Uterus septus nach hysteroskopischer Metroplastik eine Verbesserung der Fertilität erwirken lässt (14).

Zu den erworbenen uterinen Fehlbildungen zählen unter anderem intrauterine Synechien, submuköse Myome und Endometriumpolypen. Endometriane Polypen sind sowohl in fertilen als auch in infertilen Frauen zu detektieren. Daher ist davon auszugehen, dass diese selbst keinen negativen Einfluss auf die Fertilität haben. Werden sie jedoch bei infertilen Frauen sonographisch oder hysteroskopisch detektiert, raten Kliniker zur Entfernung, da ein negativer Impact auf die

Konzeption nicht sicher ausgeschlossen werden kann (15). Bei submukösen oder intramuralen Myomen ist die Datenlage nicht klar.

1.1.5.3 Lutealphaseninsuffizienz

Die Lutealphaseninsuffizienz (LPI) oder auch Corpus-Luteum-Insuffizienz genannt, kommt bei unterschiedlichen Formen der Ovarialinsuffizienz vor. Die LPI ist daher immer Folge einer gestörten Reifung der Ovarialfollikel. Dies betrifft rund 15% der Frauen mit Fertilitätsstörungen oder Abortus habituales (6). Eine gestörte Funktion des Corpus luteum führt zu einer niedrigen Plasmakonzentration von Progesteron (5). Dies führt wiederum zu einer Verkürzung der Lutealphase des Menstruationszyklus, was mit einer unzureichenden endometrialen Entwicklung einhergeht. Klinisch präsentiert sich die Erkrankung mit dem Hauptsymptom der Zyklusstörung (6). Diese Zyklusstörungen reduzieren die Konzeptionschancen, da die Nidation beeinträchtigt ist, jedoch gibt es keinen Nachweis von einem kausalen Zusammenhang mit habitueller Abortneigung.

1.1.5.4 PCO-Syndrom

Das Syndrom polyzystischer Ovarien (PCO-Syndrom) ist eine häufige Endokrinopathie mit einer Prävalenz von 6-10% bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter (16). Die Erkrankung geht mit Androgenisierung, Adipositas, Glukosetoleranzstörung, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, arteriellem Hypertonus, sowie Dyslipidämie einher. Außerdem ist die Krankheit mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Störungen wie Depression, Essstörungen oder Angststörungen, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie zum Beispiel KHK vergesellschaftet. Bei graviden Frauen mit PCO ist außerdem die Rate an Schwangerschaftskomplikationen erhöht (17).

Zur Diagnose des PCO-Syndroms werden die sogenannten Rotterdam-Kriterien herangezogen. Werden 2 der 3 Kriterien erfüllt, so kann die Diagnose, wenn alle anderen möglichen Ätiologien ausgeschlossen wurden, gestellt werden. Die Kriterien beinhalten: Oligoamenorrhö oder Amenorrhoe, Hyperandrogenismus oder Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien im Ultraschall (18). Die Diagnose der Erkrankung gestaltet sich jedoch schwierig, daher ist ein großer Anteil der betroffenen Frauen undiagnostiziert (19).

1.1.5.5 Schilddrüsenfunktionsstörungen

Zu den Funktionsstörungen der Schilddrüse zählen die Hypo- und die Hyperthyreose. Die Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) kann sowohl primär, durch eine Pathologie der Schilddrüse selbst, als auch sekundär bei fehlender oder pathologischer Stimulation der Schilddrüse durch die Schilddrüsenhormone TSH und TRH bedingt sein. Die pathologisch niedrige T₃ und T₄ Sekretion führt dazu, dass der Körper in einen hypometabolen Zustand versetzt wird (20). Dies äußert sich in Erschöpfungszuständen, Antriebslosigkeit, Verstopfung, Gewichtszunahme, Bradykardie oder auch vermehrter Kälteempfindlichkeit (21). Im Gegensatz dazu resultiert auf eine inadäquat hohe T₃/T₄-Sekretion ein hypermetaboler Zustand. Häufige Ursachen für eine persistierende Hyperthyreose sind der Morbus Basedow, Struma oder das autonome Adenom (20). Klinisch äußert sie sich durch Gewichtsabnahme, trotz erhöhtem Appetit, Hyperhidrosis, Tachykardie und Arrhythmie, Zitterigkeit, sowie Nervosität (21).

Es konnte gezeigt werden, dass das Abortrisiko bei hyperthyreoter Stoffwechsellage, sowohl präkonzeptionell als auch bei einer Therapie mit Thyreostatika in der Frühgravidität erhöht ist (22). Hierbei wurde die Schwere der Hyperthyreose jedoch nicht untersucht. Hinsichtlich der hypothyreoten Stoffwechsellage sind die Empfehlungen nicht einheitlich, in Anbetracht der mangelnden Studienqualität. Laut American Thyroid Association wird Patientinnen vor einer reproduktionsmedizinischen Behandlung ein TSH von <2,5mIU/l empfohlen (23).

1.1.5.6 Thrombophilie

Die Schwangerschaft selbst stellt einen prothrombotischen Faktor dar, weshalb das Eintreten einer Gravidität mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen bei bereits vorbestehender Thrombophilie behaftet ist (24). Viele Faktoren beeinflussen die Hyperkoagulabilität in der Schwangerschaft wie die Erhöhung der Gerinnungsfaktoren (VII, VIII, X, Von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen), ebenso wie eine reduzierte gerinnungshemmende Aktivität (Protein-S-Mangel, Protein-C-Mangel, ggf. Faktor XII-Mangel) (24,25). Zusätzlich besteht auch eine Verringerung der fibrinolytischen Aktivität (24). Diese Veränderungen sind

begleitet von einer venösen Stauung der unteren Extremitäten und führen zusammen zu einem fünffachen Anstieg der Rate venöser Thromboembolien in der Schwangerschaft (26). Zu den häufigsten kongenitalen Thrombophilien zählen Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-Mutation G20210A. Als erworbene thrombophile Störungen sind Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK), erworbene Resistenz gegen Protein C (APC-Resistenz) und die erworbene Hyperhomocysteinämie zu nennen (25). Die Störungen der Gravidität ergeben sich hierbei offenbar durch unterschiedliche Prozesse: Blockade der Thrombolyse, uteroplazentare Thrombosen und Infarkte, Störungen im Prostazyklinmetabolismus, sowie durch direkte zytotoxische Effekte (25).

1.1.5.7 Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom

Unter Antiphospholipidantikörpern (APA) versteht man Autoantikörper, welche an Phospholipide, die unter anderem Bestandteile der Zellmembranen sind, binden und so zu einem Antiphospholipid-Syndrom führen können. Zu diesen Antikörpern zählen zum Beispiel die Lupusantikoagulanzen und die Anti-Cardiolipin-Antikörper (21). Diese beeinflussen die Gerinnung negativ und führen andererseits zu einer verbesserten Adhärenz der Thrombozyten am Gefäßendothel. Klinisch äußert sich dieses Erkrankungsbild mit arteriellen sowie venösen thromboembolischen Geschehen bei ausgeprägter Thrombopenie, wobei es auch mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen kann (21). Weiters kommen vermehrt Schwangerschaftskomplikationen im Sinne eines Spontanaborts, schwere Präeklampsien, Eklampsien, Infarkte der Plazenta mit nachfolgender Plazentainsuffizienz, sowie intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) bis hin zum intrauterinen Fruchttod vor (5).

2-15% aller Frauen, welche von Abortus habitus betroffen sind, weisen APA in relevantem Ausmaß vor (27). Diagnostisch von großer Bedeutung sind hierbei die sogenannten Sapporo Kriterien. (28). Hier müssen sowohl die klinischen als auch die Laborkriterien erfüllt sein, um per Definition von einem APL-Syndrom sprechen zu können.

Klinische Kriterien	Laborkriterien
≥1 venöse oder arterielle Thrombosen	Mind. 2-maliger Nachweis von Lupusantikoagulans im Plasma im Abstand von 12 Wochen
1 oder mehr Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten >10.SSW	Mittlerer bis hoher Anticardiolipin-Antikörper (IgG, IgM) bei mind. 2-maligem Nachweis in 12-wöchigem Abstand
≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt <34.SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie	Hoher Anti-β2-Glykoprotein-1-Antikörper (IgG, IgM) bei mind. 2-maligem Nachweis in 12-wöchigem Abstand
≥ 3 Aborte < 10. SSW	

Tabelle 3: Diagnosekriterien für das APL-Syndrom (28)

1.1.5.8 Alloimmunologische Ursachen

Durch die Fusion des mütterlichen und väterlichen Erbguts bei der Befruchtung entsteht ein Fetus mit eigener Antigenität, welcher ein Semiallotransplantat darstellt. Diese Tatsache erfordert eine spezifische Anpassung des Immunsystems an den Fetus, damit dieser nicht abgestoßen wird. Immunologische Dysfunktionen werden daher als ein entscheidender Faktor bei idiopathischen Spontanaborten angesehen (29). Dieser Punkt wird in Kapitel 3 ausführlich behandelt.

1.1.5.9 Infektiöse Ursachen

Mikrobiologische Faktoren und ihr Einfluss auf WSA sind Gegenstand kontroverser Diskussionen. In Tabelle 4 wird die Assoziation von Aborten in Zusammenhang mit Bakterien, Viren und Protozoen dargestellt.

	Bakterien	Viren	Protozoen
Assoziiert mit Aborten	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Vaginose inkl. Mycoplasma hominis und Ureaplasma urealyticum • Brucellose • Syphilis 	<ul style="list-style-type: none"> • CMV • Denguefieber • HIV • Röteln 	<ul style="list-style-type: none"> • Malaria
Geringe oder keine Daten für eine Abortassoziation	<ul style="list-style-type: none"> • Coxiella burnetti • Mycoplasma genitalum 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenovirus • Bocavirus • Hepatitis C 	-
Unstimmige Daten für eine Abortassoziation	<ul style="list-style-type: none"> • Chlamydia trachomatis 	<ul style="list-style-type: none"> • HPV • HSV I und II • Parvovirus B19 • Polyomavirus BK • Hepatitis B 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxoplasma gondii

Tabelle 4: Mikrobiologische Erreger und ihre Abortassoziation (19)

Aufgrund des fraglichen Zusammenhangs wird ein allgemeines infektiologisches Screening außerhalb der Routineabklärungen nicht empfohlen (30).

Die chronische Endometritis stellt eine weitere Erkrankung, die durch Infektionen des Cavum uteri ausgelöst wird, dar. Bei 7% bis 67% der Frauen mit wiederholten Spontanaborten die ansonsten symptomlos waren, sowie bei 30% bis 66% der Frauen, bei denen es wiederholt zu einem Implantationsversagen kam, konnten Plasmazellen (CD138) nach Durchführung einer Biopsie des Endometriums nachgewiesen und somit eine chronische Endometritis diagnostiziert werden (31–35).

1.1.5.10 Lebensstil

Studien belegen, dass auch der BMI die Abortrate beeinflusst. Hierbei zeigt sich, dass sowohl ein zu niedriger als auch ein zu hoher BMI zu einer erhöhten Anzahl

von Spontanaborten führt. Die höchste Abortrate mit rund 38% zeigt sich bei einem BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ (36).

Laut Leitlinien ist es nicht empfohlen mehr als 3 Tassen Kaffee pro Tag zu konsumieren (37). Eine Metanalyse kommt aber auch zur Conclusio, dass kein dosisabhängiges höheres Risiko für einen Abortus habituais bei Konsum von Koffein vorliegt (38).

Eine strikte Nikotinkarenz ist bei graviden Frauen aufgrund von einer schlechten Prognose bezüglich des geburtshilflichen und neonatalen Verlaufs angezeigt. Mögliche Komplikationen stellen unter anderem Eileiterschwangerschaft, Totgeburt, Plazenta praevia, Frühgeburt, geringes Geburtsgewicht und kindliche Fehlbildungen dar (39).

Zum erhöhten WSA-Risiko bei Alkoholkonsum während der Gravidität gibt es derzeit keine Studien mit hoher Evidenz, jedoch soll aufgrund des hohen Risikos für fetale/embryonale Schädigung durch Alkohol auf den Konsum generell verzichtet werden.

Auch einem Mangel an Vitamin D konnte eine Bedeutung bei wiederholten Spontanaborten nachgewiesen werden. Eine Studie von Ota et al. zeigte, dass 47% der Frauen mit Abortus habituais (n=133) einen Mangel an Vitamin-D aufweisen. Davon waren rund 31% von einer Vitamin D-Insuffizienz (20 bis $<30\text{ng/dl}$) und rund 17% von einer Vitamin D-Defizienz ($<20\text{ng/dl}$) betroffen (40). Außerdem konnten erhöhte Werte von APL-, ANA-, und TPO-Antikörpern detektiert werden, ebenso wie erhöhte CD19+ B-Lymphozyten, sowie NK-Zellen (40). Aufgrund der geringen Datenlage wird in den Leitlinien jedoch keine Vitamin D-Gabe zur Abortprophylaxe empfohlen.

1.1.5.11 Psychische Ursachen

Wiederholte spontane Aborte stellen eine große psychische Belastung für die betroffenen Frauen dar. Daher sollten die Patientinnen bei Eintreten einer erneuten Schwangerschaft eine psychotherapeutische Beratung angeboten bekommen. Hierbei hat sich der Begriff „Tender loving care“ etabliert. Diese ist charakterisiert durch eine besonders intensive Betreuung der betroffenen Patientinnen in spezialisierten Kliniken mit regelmäßigen und in kurzen Zeitintervallen stattfindenden Konsultationen.

Clifford et al. beschreibt, dass bei 26% der Frauen mit idiopathischem habituellem Abort eine erneute Fehlgeburt auftritt, wenn sie in einer spezialisierten Klinik betreut wurde. Im Gegensatz dazu stehen 51% erneute Aborte bei Patientinnen ohne spezifische Betreuungsmaßnahmen (41).

1.1.5.12 Idiopathisch

Wenn die diagnostischen Kriterien für WSA erfüllt sind, jedoch nach umfassender Diagnostik, alle oben genannten Ursachen ausgeschlossen wurden, spricht man von idiopathischen wiederholten Spontanaborten. Dies betrifft rund 50% der Frauen mit Abortus habitus (5), je nach Studie sogar bis zu 75%.

1.1.6 Diagnostik

Eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss aller möglichen Ätiologien ist ab dem dritten Frühabort oder nach dem ersten bis zweiten Spätabort indiziert. In begründeten Fällen, wie zum Beispiel abortbedingte Traumatisierung oder bei Patientinnen mit Kinderwunsch kann eine solche Diagnostik auch schon früher erfolgen (5).

Nach einer ausführlichen Anamnese zur Identifikation möglicher Risikofaktoren soll eine dahingehend adaptierte weitere Diagnostik erfolgen. Anamnestisch sind sowohl Lifestyle-Risikofaktoren, Alter, vorangegangene Schwangerschaften und Aborte inklusive familiärer Anamnese, sowie medizinische Befunde zu erheben. Zur Abklärung genetischer Ursachen soll eine zytogenetische Analyse erfolgen. Diese kann entweder konventionell präkonzeptionell bei beiden Partnern durchgeführt werden oder aus dem Abortmaterial. Die Durchführung einer 3D-Vaginalsonographie wird zur Identifikation anatomischer Ursachen empfohlen, ebenso wie Hysteroskopie zur Identifikation von Synechien. In diesem Zuge kann auch eine Endometriumbiopsie zum Nachweis von Plasmazellen (CD138) durchgeführt werden, um eine mögliche chronische Endometritis zu diagnostizieren. Bei Verdacht auf eine Störung der Schilddrüse soll eine TSH-Bestimmung erfolgen. Bei anamnestisch gesicherten Risikofaktoren soll ein Thrombophiliescreening durchgeführt werden. Hierbei wird die Aktivität von Antithrombin, Protein C und Protein S bestimmt, sowie eine Untersuchung auf das Vorliegen der Prothrombin- und Faktor-V-Leiden-Mutation durchgeführt. Weiters

sollte ein APLS-Ausschluss erfolgen (42). Die dafür zu erfüllenden Kriterien sind in Tabelle 3 dargestellt. Untersuchungen zur Identifizierung von alloimmunologischen Ursachen sollten laut aktueller Leitlinie der OEGGG bei Frauen ohne Hinweis auf eine präexistente Autoimmunerkrankung nur innerhalb eines Studiensettings durchgeführt werden.

2 Methoden

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um einen Literaturreview. Zur Definition der Grundbegriffe wurden Fachbücher, sowie Artikel aus Journalen und Studien verwendet. Hierzu wurden hauptsächlich PubMed, Google Scholar, National Library of Medicine, Elsevier Science Direct, Springer Link, American Family Physician, Oxford Academic, Journal of Obstetrics and Gynecology, Journal of Experimental Medicine und Nature verwendet. Um einen Überblick über die aktuell empfohlenen Therapierichtlinien zu erhalten, wurden die Leitlinien der AWMF online zu dem Thema „Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten“ sowie Studien und Artikel aus den oben genannten Journalen, sowie dem American Journal of Medicine und dem New England Journal of Medicine herangezogen.

3 Immunologische Aspekte in der Schwangerschaft

3.1 Immuntoleranz in der Schwangerschaft

Die menschliche Blastozyste besteht nach der Befruchtung aus zwei primären Zelllinien: der inneren Zellmasse, aus der sich der Embryo entwickeln wird, und der äußeren Schicht (Trophektoderm), aus der die Plazenta hervorgeht. Die Einnistung beginnt, wenn die Trophoblastenzellen die Oberflächenepithelschicht der Dezidua durchdringen, sich dort festsetzen und einwachsen, was die Plazentabildung induziert. Der Schwangerschaftserfolg hängt von dem koordinierten Gleichgewicht zwischen dem eindringenden Trophoblasten und der rezeptiven mütterlichen Dezidua ab. Neben den Dezidualzellen und Endothelzellen stellen infiltrierende Immunzellen eine wichtige zelluläre Komponente der mütterlichen Dezidua dar (43).

Es ist eine Anpassung des Immunsystems notwendig, um die Gravidität mit dem semiallogenen Fetus aufrecht erhalten zu können (44). Diese aktive Adaptation des Immunsystems unterliegt einer zeitlichen Dynamik, welche sich immunologisch in drei Phasen einteilen lässt. Das erste Stadium ist ein proinflammatorisches Stadium, das mit Nidation und Plazentation assoziiert ist. Diese Phase erstreckt sich über das erste Trimester und ist klinisch unter anderem durch eine Reduktion des mütterlichen Wohlbefindens wie auch der klassischen morgendlichen Nausea gekennzeichnet (45). Darauf folgt ein Stadium, welches durch antiinflammatorische- und Prozesse der Immuntoleranz gekennzeichnet ist, um fetales Wachstum und Entwicklung zu begünstigen. Das letzte Stadium beginnt gegen Ende der Gravidität mit einer erneuten Inflammationsphase, welche verantwortlich für die Einleitung der Geburt ist (45).

3.2 Implantation und Plazentabildung

Nach erfolgreicher Befruchtung beginnt der tubare Transport der Zygote Richtung Cavum uteri. An Tag 4 erreicht die Morula das Uteruscavum und es entwickelt sich schließlich die Blastozyste, deren innere Zellmasse als Embryoblast und die äußere Zellmasse als Trophoblast bezeichnet werden. Etwa an Tag 6 beginnt die Implantation. Zu diesem Zeitpunkt lässt sich das Endometrium in 3 Bereiche in Bezug zum Implantationsort gliedern: die dünne Zona basalis, die lockere

Zwischenschicht der Zona spongiosa und die oberflächliche Zona compacta (46). Molekulare Adhäsionsmechanismen ermöglichen es dem Trophoblasten Kontakt zur Zona compacta aufzunehmen und sich direkt unter dem Epithel einzunisten (46,47). Hierbei beteiligt sind das L-Selektin auf dem Trophoblasten, welches an den Kohlenhydratrezeptoren auf dem uterinen Epithel haftet, sowie die vom Trophoblasten gebildeten Integrine, die an Laminin und Fibronectin in der Schleimhaut binden und so die Invasion ermöglichen (46). Dabei lässt sich der Trophoblast in den Synzytiotrophoblast (außen) und den Zytotrophoblast (innen) einteilen. Am 10. Tag ist die Implantation abgeschlossen und es beginnt die Umwandlung des Endometriums zur Dezidua. Sie lässt sich in 3 Anteile gliedern (Dezidua basalis, Dezidua capsularis und Dezidua parietalis) und ist gekennzeichnet durch ihre zytoplasmareichen Deziduazellen, die durch ihr enthaltenes Glykogen und Lipide vorerst die Versorgung des Keims gewährleisten (47). Ab Tag 9 beginnt im Synzytiotrophoblast die Bildung des künftigen intervillösen Raums, in dem sich Lakunen zu einem labyrinthartigen System verzweigen. Nach der Arrosion kleiner maternaler Blutgefäße werden diese Lakunen mit maternalem Blut gefüllt und die Ausbildung der Chorionzotten beginnt (47). Es folgt die Invasion der synzytialen Trabekel durch den Zytotrophoblasten und die Umwandlung der Lakunen in primäre Zotten (46). Durch das Eindringen des Chorionmesoderms werden diese zu sekundären Zotten und in weiterer Folge nach Vaskulogenese zu den so genannten Tertiärzotten, die am Ende der 4. Woche bereits mit dem embryonalen Kreislauf in Kontakt treten (46,47). In den ersten Wochen ist der gesamte Keim von Chorionzotten umringt. Während ab dem 2. Monat die Chorionzotten am embryonalen Pol proliferieren, beginnen die Zotten am abembryonalen Pol zu veröden. Es entsteht das sogenannte Chorion frondosum im Bereich der späteren Plazenta und das Chorion leave am abembryonalen Pol (46,47). Ab dem 4. Schwangerschaftsmonat entwickelt sich die definitive Plazenta unter Einbezug der Dezidua basalis. Die Plazenta besteht nun aus dem fetalen Anteil mit den Chorionzotten und dem mütterlichen Anteil basierend auf der basalen Dezidua. Die sogenannten Kotyledonen sind die Funktionseinheiten der Plazenta und jedes einzelne wird von je einer Spiralarterie versorgt (46). Ab der 10. Woche beginnt der extravillöse Trophoblast die mütterlichen Spiralarterien zu infiltrieren und das Gefäßendothel, sowie die

arterielle Muskulatur zu beseitigen. Das Blut aus diesen Arterien fließt somit direkt in den intervillösen Raum und die Zottenbäume werden von maternalem Blut umspült (46,47). In einer reifen Plazenta befinden sich dort in etwa 150ml Blut, dessen Austausch in etwa 3 bis 4 mal pro Minute stattfindet (48). Der Abfluss erfolgt über die ebenfalls angeschlossenen mütterlichen uteroplazentaren Venen. Mit Wachstum und Fortschreiten der Entwicklung des Fetus ist nun eine Vergrößerung der Plazenta zur Schaffung einer größeren Fläche zum Nährstoff- und Gasaustausch zwischen kindlichem und mütterlichem Kreislauf nötig (46). Ausgewachsen wiegt eine Plazenta rund 500g und ist scheibenförmig mit einem Durchmesser von ca. 20cm. Neben dem Gasaustausch und der Nährstoffversorgung übernimmt die Plazenta auch eine wichtige Schutzfunktion durch Filtration von Schadstoffen und Krankheitserregern ein. Außerdem übernimmt sie die Bildung von hCG, welches für den Schwangerschaftserhalt von essenzieller Bedeutung ist. Diese Funktion wird davor vom Trophoblasten selbst erfüllt (49). Der adäquate Ablauf von Implantation und Plazentation sind essenziell für das Fortschreiten der Schwangerschaft. Eine unzureichende Tiefenplazentation geht mit Präeklampsie, IUGR und Abort einher (50). In dieser Phase sind uNK-Zellen, Treg, DC und Makrophagen an der Proliferation, Differenzierung und Invasion des Trophoblasten, der damit einhergehenden vaskulären Transformation, sowie der frühen Entwicklung der Plazenta beteiligt (51,52).

3.3 Immunzellen an der fetomaternalen Grenzzone

3.3.1 Natürliche Killerzellen

Die häufigste Zellpopulation in der Dezidua mit rund 50-70% stellen die natürlichen Killerzellen dar. Diese lassen sich nach Phänotyp in 2 Gruppen klassifizieren. Ungefähr 90% der NK-Zellen weisen einen CD56dimCD16+ Oberflächenphänotyp auf. Diese Zellen kommen im peripheren Blut vor (pbNK) und haben überwiegend zytotoxische Funktion. Die restlichen 10% besitzen einen CD56brightCD16- Phänotyp mit überwiegend Zytokin-produzierenden Aufgaben und schwacher Zytotoxizität (53). Zu dieser Gruppen zählen die uterinen natürlichen Killerzellen (uNK), welche rund 70% der Immunzellen an der fetomaternalen Grenzzone ausmachen (54). Diese schwache Zytotoxizität liegt

der speziellen trophoblastären Form der antigenpräsentierenden Moleküle (HLA-Moleküle) zugrunde, welche die zytotoxische Aktivität der NK-Zellen inhibieren (54). Im Gegensatz zu den meisten somatischen Zellen exprimiert der extravillöse Throphoblast (EVT) nämlich das fetale polymorphe klassische Klasse-Ia-MHC-Molekül (HLA-C) und nicht-klassische Klasse-Ib-MHC-Moleküle (HLA-E, HLA-G), aber nicht HLA-A oder HLA-B (53). Besonders HLA-G spielt eine große Rolle bei der Verhinderung der Abstoßung des Embryos aufgrund seiner immunprotektiven Eigenschaften. Die Inhibition richtet sich gegen NK-Zellen, T-Lymphozyten, sowie antigenpräsentierende Zellen durch direkte Bindung an ILT-2, ILT-4 und KIR-2DL4 Rezeptoren. Außerdem reguliert das Molekül die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen aus den uNK-Zellen, welche die fetale Entwicklung und Differenzierung beeinflussen. Eine reduzierte HLA-G Expression erhöht somit das Risiko für das Auftreten von habituellen Aborten. Die Zytokinproduktion, sowie die Produktion von Wachstumsfaktoren und Faktoren für die Angiogenese dient der angemessenen Transformation der maternalen Spiralarterien und ist für die Regulation der Invasion des Throphoblasten essenziell (54). Die Anzahl und Morphologie der mütterlichen NK-Zellen variiert im Laufe der Gravidität. Numerisch erreicht sie ihren Höhepunkt im ersten Trimester und nimmt mit Fortschreiten der Schwangerschaft stetig ab (53). Die abnehmende Expression von Perforinen und Granzymen oder dem so genannten KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) im Schwangerschaftsverlauf deutet auch auf eine Funktionsänderung der NK-Zellen hin. Der KIR hat die Aufgabe in der Gravidität die HLA-Moleküle auf dem fetalen Trophoblasten zu detektieren (55).

3.3.2 Makrophagen

Ein weiterer Vertreter des angeborenen Immunsystems sind die Makrophagen. Sie sind nach den NK-Zellen die zweithäufigste endometriale Leukozytenpopulation und machen rund 20% der dezidualen Gesamtleukozytenzahl aus. Aufgrund ihrer phänotypischen und funktionellen Merkmale wurden die Makrophagen in 2 Subpopulationen eingeteilt: M1 und M2. Der M1-Subtyp wird durch IFN- γ und LPS induziert und ist an der Antigenpräsentation, sowie an der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Stickstoffmonoxid und reaktiven Sauerstoffspezies beteiligt. Diese

proinflammatorischen M1-Makrophagen sind vor allem in der Implantationsphase vorhanden. Nach Abschluss der Implantation, wenn die Trophoblasteninvasion eingeleitet wurde, neigen sie zu einem gemischten M1/M2 Profil. Der M2-Subtyp wird durch IL-4 induziert und ist für Immuntoleranz und Geweberemodellierung verantwortlich. Dieser Phänotyp bildet sich nach Abschluss der Plazentaentwicklung aus, um den Fetus und die Plazenta bis zur Geburt zu schützen (43).

3.3.3 T-Zellen

In der Gebärmutter befinden sich verschiedene Subpopulationen von T-Zellen. Die Untergruppen lassen sich in die CD4⁺ T-Helferzellen mit den Subtypen Th1, Th2, Th17 sowie die regulatorischen T-Zellen (Treg) und CD8⁺ T-Zellen, zu denen die zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs) zählen, einteilen (56). Ihnen werden unterschiedliche Funktionen im menschlichen Immunsystem zugeschrieben. Die Subtypen Th-1 und Th-2 sind während der Schwangerschaft von besonderer Bedeutung, da ein kontrolliertes Gleichgewicht dieser beiden für eine erfolgreiche Gravidität notwendig ist. Die Zellen vom Typ Th-1 und die mit ihnen verbundenen Zytokine sind die dominierenden Zelltypen, die an Reproduktionsstörungen beteiligt sind. Bei normalen Schwangerschaften findet eine Verschiebung hin zu Zellen vom Th-2-Typ statt (57). Die Th-1 Zellen produzieren das proinflammatorische Zytokin IFN- γ , welches die Aktivierung der Makrophagen fördert, sowie die Zellexpression von CXCL9, CXCL10 und CXCL11, was bedeutet, dass aktivierte Th1-Zellen sowohl ihre eigene Rekrutierung als auch die Rekrutierung von CXCR3 exprimierenden CTLs fördern. Außerdem produzieren sie den proinflammatorisch wirksamen Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α). Dieser Zelltyp ist auch primär für die Abstoßung von chirurgischen Transplantaten verantwortlich, weshalb sie auch als potenzielle Ursache von Aborten und anderer Schwangerschaftspathologien gelten (56). Die Typ-2 Zellen wirken bei der humoralen Immunantwort. Sie sezernieren verschiedene Zytokine (Tabelle 5), welche die Produktion von Antikörpern, sowie die Granulozytenproliferation und -funktion verstärken. Th1- Antworten supprimieren hierbei die Th2- Antworten und vice versa (58).

Th1-Zellen	Th2-Zellen
INF- γ	IL-4
TNF- α	IL-5
IL-2	IL-9
IL-12	IL-10
	IL-13

Tabelle 5: Zytokine der Th1-/Th2-Zellen

Th17-Zellen spielen eine wichtige Rolle in der Infektionsabwehr an der fetomaternalen Grenzzone. Sie produzieren das Zytokin IL-17, verstärken somit akute Entzündungsreaktionen und vermitteln die Wirtsimmunität gegen Pilze und extrazelluläre Bakterien wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus* und *Klebsiella pneumoniae* (59,60).

Die regulatorischen T-Zellen sind verantwortlich für die immunologische Selbsttoleranz und verhindern unter anderem die Entstehung von Allergien und Autoimmunerkrankungen. In der Schwangerschaft kommt es physiologisch zu einem Anstieg dieses Zelltyps. Ist dieser Mechanismus gestört, können wiederholte Spontanaborte die Folge sein (58).

Ungleichgewichte im Verhältnis von Th1, Th2, Th17 und Treg Zellen zueinander wirken entzündungsfördernd und spielen eine Rolle bei WSA oder auch bei Präeklampsie (53).

Die Rolle der CD8+ T-Zellen ist die Überwachung und der Schutz des Immunsystems. Sie überwachen die Dezidua auf potenzielle Infektionen und abnormale Zellen, die dem Fetus schaden könnten. Sie töten ihre Zielzellen durch die Freisetzung von Perforin und Granzyme die die Zellmembran schädigen und so die Apoptose auslösen. Bei WSA-Patientinnen ist ein signifikanter Anstieg des Anteils der CD8+-Zellen in der Dezidua beobachtet worden, was auch mit dem schlechten Gleichgewicht zwischen mütterlicher und fetaler Immuntoleranz zusammenhängen könnte (61).

3.3.4 Dendritische Zellen

Die dendritischen Zellen (DC) machen nur 1-2% der dezidualen Gesamtleukozytenzahl aus (43). In ihrer Funktion als antigenpräsentierende Zellen haben sie die Besonderheit, dass sie die antigenspezifische zytotoxische T-Zell-Immunantwort induzieren und supprimieren können. Sie können die fetalen Antigene verarbeiten, den dezidualen T-Zellen präsentieren und somit die Bildung von Treg induzieren, was die antigenspezifische Immunantwort unterdrückt, um den Fetus zu schützen. Ebenso können sie bei Infektion in regionäre Lymphknoten auswandern und dort die Effektorzellen des adaptiven Immunsystems zur klonalen Expansion anregen, um zielgerichtet die infizierten Zellen zerstören zu können (54).

3.3.5 B-Zellen

Um die genaue Bedeutung der B-Zellen in der Gravidität zu verstehen ist noch einiges an Forschung nötig. Muzzio et al. beschrieben erstmals 2014 das Vorkommen von diesem Zelltyp in der fetomaternalen Grenzzone am Mausmodell (62). Deziduale B-Zellen kommen nur in sehr geringer Anzahl vor. Ihre Aufgabe besteht hauptsächlich in der Produktion von protektiven Antikörpern gegen paternale Antigene und der Regulation der Immunantwort (63). Die IL-10 sezernierenden regulatorischen B-Zellen sind wichtig für die Generierung einer antiinflammatorischen Mikroumgebung zur Protektion der Schwangerschaft (64). Neben den protektiven Antikörpern können jedoch auch Autoantikörper gegen das mütterliche Gewebe und die Plazenta gebildet werden und so zu Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Abort, Frühgeburtlichkeit etc. führen (64).

3.4. Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist als Teil der angeborenen Immunabwehr für die Neutralisation infektiöser Erreger, sowie der Entfernung von Immunkomplexen und apoptotischen oder nekrotischen Zellen verantwortlich. Es beinhaltet verschiedene Plasmaproteine, membrangebundene Regulatoren und Rezeptoren die entweder über den klassischen, den Mannose-bindenden-Lektin- oder den alternativen Weg wirken können (65). All diese Wege führen schließlich zur Bildung des

sogenannten Membranangriffskomplex (MAC), der an die Oberfläche der mikrobiellen Zellen gebunden ist und das Gewebe direkt schädigen kann (66). Es handelt sich hierbei um eine Multiproteinpore, die durch unkontrollierten Wasser- und Elektrolytaustausch zwischen der Zielzelle und ihrer Umgebung zum Zelltod führt (66,67). Außerdem kann die Freisetzung biologisch aktiver Produkte während der Aktivierungskaskade über die Aktivierungsmoleküle C3a und C5a die Anlockung zirkulierender Entzündungszellen bewirken und so zu Destruktion führen.

Die fetomaternale Schnittstelle der Plazenta könnte aufgrund ihres Aufbaus eine mögliche Angriffsstelle für das Komplementsystem darstellen. In der Plazenta ist physiologisch nur eine geringe Menge an Komponenten des Komplementsystems zu finden, jedoch zeigte sich bei verschiedenen Schwangerschaftspathologien eine signifikante Zunahme der Komplementaktivierung (66). Hierzu zählen die Präeklampsie, WSA und die IUGR. Ebenso gibt es Studien die darauf hindeuten, dass das Auftreten einer Frühgeburt durch Inflammation getriggert wird (68).

Die Entwicklung des fetomaternalen Gefäßsystems mit Veränderungen der Spiralarterien kann zu einer lokalen Aktivierung des Komplementsystems mit nachfolgender Destruktion des Plazentagewebes führen. In der Plazenta sind sowohl frühe (C1,C4) als auch späte Komponenten (C5,C6,C9) der Komplementkaskade zu finden. Es gibt Vermutungen, die Komplement eine pathogenetische Rolle bei WSA zuschreiben. Beobachtungen zeigten, dass C3- und TCC-Ablagerungen an den Gefäßen der Dezidua zu wiederholtem fetalen Verlust führen (69). Im Gegensatz zu MAC hat der TCC keine lytischen Eigenschaften, kann aber an das Endothel binden, die Expression von Adhäsionsmolekülen hochregulieren und die IL-1 Synthese verstärken und so Entzündungsprozesse in der Plazenta begünstigen (70,71).

Zudem fördert der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) die Plazentabildung unter aufrechterhalt eines Gleichgewichtes zwischen VEGF und seiner löslichen Variante. Ein Ungleichgewicht kann zu abnormaler Plazentation und Wachstumsrestriktion führen, da der VEGF einen wesentlicher Faktor für die Angiogenese darstellt (72).

Der Prozess der Plazentation wird physiologisch durch komplementregulierende Proteine wie DAF, CD50 und MCP gewährleistet, die einer vermehrten Aktivierung

des Komplementsystems am Synzytiotrophoblasten entgegenwirken. Ebenso exprimieren auch der Zytotrophoblast und der extravillöse Throphoblast MCP und CD59.

Studien an Mäusen zeigten, dass ein membrangebundener Rezeptor namens Crry die C3- und C4-Aktivierung selektiv hemmt (66). Bei Crry-Mangel kommt es daher zu einer massiven C3-Ablagerung, Gewebeschäden an der Plazenta und schließlich Verlust des Embryos (73).

Ebenso kann eine unkontrollierte Komplementaktivierung zu einer Antikörperbildung gegen Beta2- Glykoprotein-I führen, die den Schwangerschaftsverlauf und die Plazentaentwicklung stören. Dies zeigt sich beim APLS (65).

3.5 Immuntoleranz gegenüber dem Fetus

Um den semiallogenen Fetus vor einer möglichen Abstoßungsreaktion zu schützen, gibt es einige Schutzmechanismen, die die Immuntoleranz begünstigen.

3.5.1 Plazentare Protektion

Die menschliche Plazenta entspricht einer Plazenta hämochorialis, was bedeutet, dass ein enger Kontakt zwischen dem fetalen Trophoblasten und der Dezidua besteht, da das Epithel des Chorions direkt an das maternale Blut grenzt (46). Diese maternale-fetale Schnittstelle wird durch bestimmte Immunzellpopulationen infiltriert und diese spielen eine zentrale Rolle bei der Regulierung der Trophoblasteninvasion, dem Spiralarterienumbau, der Immuntoleranz und dem Schutz vor Krankheitserregern. Der extravillöse Throphoblast exprimiert HLA-G und bindet an Rezeptoren auf Immunzellen von NK-Zellen, T-Zellen, B-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen wie die DC und Makrophagen in der maternalen Dezidua. Zu diesen Rezeptoren zählen ILT-2, ILT-4, CD8 und KIR2DL4. Die NK-Zellen werden durch Bindung von HLA-G inaktiviert. Außerdem wird die Toleranz durch den Schutz vor der zytotoxischen Wirkung der T-Zellen gestärkt. Lösliches HLA-G trägt zur Regulation der Proliferation von CD4+ T-Zellen bei und induziert die Apoptose von aktivierten CD8+ T-Zellen (74). Außerdem produziert die Plazenta auch u.a. das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO), welches die Aminosäure L-Tryptophan abbaut. Die immunsuppressive Wirkung beruht darauf, dass die T-Zell-Aktivität abhängig von Tryptophan ist (75). Das beim Abbau

gebildete Kynurenin hemmt die Produktion von zytotoxischen T-Zellen und führt zu einer verstärkten Immuntoleranz, da gleichzeitig auch mehr Treg exprimiert werden (76).

3.5.2 Modulation des maternalen Immunsystems

Damit dieser besondere Toleranzzustand des Immunsystems während der Gravidität gewährleistet ist, muss eine Modulation des maternalen Immunsystems erfolgen. Hierbei spielen die T-Zellen, wie in Kapitel 3.3 besprochen eine große Rolle. Die Tregs werden vermehrt gebildet, um Toleranzmechanismen zu fördern und die Immunantwort gegen paternale Antigene zu unterdrücken (77). Ebenso wird die Aktivität zytotoxischer T-Zellen und NK-Zellen gehemmt, um die Immunreaktion gegen den Fetus zu unterdrücken.

Auch immunsuppressive Hormone wie Progesteron und hCG haben eine toleranzfördernde Wirkung. So ist das Progesteron, das allgemein als „Schwangerschaftshormon“ betitelt wird, entscheidend für die Entstehung und den Erhalt der Gravidität. Progesteronrezeptoren PR-A, PR-B und PR-C wie auch Progesterinrezeptoren mPRa, mPRb und mPRg werden von T-Zellen exprimiert (78). So führt Progesteron in der Gravidität zu einer Induktion von antiinflammatorisch wirksamen Reaktionen und zur Induktion der toleranzfördernden Th2-Zellen und der Tregs (79). Die Plazenta trägt einen großen Teil zur Progesteron-Produktion bei. Ebenso wird von den Erythroblasten im Nabelschnurblut Progesteron produziert (80). Durch seine schwangerschaftsprotective Wirkung wird Progesteron oder Gestagene, welche als Progesteron-Agonisten fungieren, therapeutisch zur Unterstützung der Lutealphase präkonzeptionell, bei idiopathischem WSA ± Abortus imminens und zur Inhibition vorzeitiger Wehentätigkeit eingesetzt. Das plazentar gebildete Glykoprotein-Hormon hCG erreicht im ersten Trimester seinen Höchststand und hat wichtige immunregulatorische Funktionen (81). Es beeinflusst die Th-Zell-Immunität, indem es den Shift vom proinflammatorisch wirksamen Th1-Profil zum antiinflammatorisch wirksamen Th2-Profil fördert und so die maternale Toleranz steigert. Außerdem wird die Treg-Expansion gefördert und die T-Zell-Proliferation gehemmt (82). Studien zeigen, dass hCG auch die Rekrutierung von Tregs an der fetal-maternalen Schnittstelle steigert. So konnte bei Frauen mit rezidivierendem

Implantationsversagen, die eine IVF erhielten, durch hCG-Therapie die Schwangerschaftsrate und die Lebendgeburtenrate verbessert werden (83,84).

3.5.3 Fetales Immunsystem

Das hochspezialisierte fetale Immunsystem ist in der Lage sowohl tolerogene als auch protektive Immunantworten zu generieren, um eigene als auch maternale Antigene zu tolerieren. Das Immunsystem beginnt seine Entwicklung bereits früh in der Embryonalzeit in Dottersack und Leber. Ab der 4. SSW können im Dottersack unter anderem hämatopoetische Stammzellvorläufer, Vorläufer von NK-Zellen und Mastzellen detektiert werden. In der 5. SSW sind in der Aortogonadalen-mesonephrischen Region bereits hämatopoetische Stammzellen identifizierbar, welche im weiteren Entwicklungsverlauf die Blutbildung in Leber und Knochenmark anregen. Ab der 6. SSW wird die Blutbildung überwiegend von der Leber übernommen, wo u.a. DC und B-Zellen gebildet werden. Die B-Zell-Produktion wird hauptsächlich ab der 8. SSW im Knochenmark übernommen. Ab SSW 10 beginnt im Thymus die T-Zell-Entwicklung (85). Die dort gebildeten Tregs, sind am Toleranzerhalt und der Immunregulation entscheidend beteiligt (85,86). Fetale T-Zellen können sowohl pro- als auch antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen. Dysfunktionen die zu einer gestörten Toleranz führen, können zur Überstimulation von proinflammatorisch wirksamen T-Zellen und somit zu Komplikationen wie Inflammation und Abortus führen (86). Ebenso in der 10. SSW beginnt die lienale Produktion von Immunglobulinen wie IgG und IgM, wobei der Transport von IgG überwiegend transplazentar zum Fetus erfolgt und zum sogenannten „Nestschutz“ beiträgt. (85).

3.5.4 Mikrochimärismus

Mikrochimärismus ist definiert als die Existenz von Zellen eines Individuums in einem genetisch unterschiedlichen Individuum (87).

Während der Schwangerschaft kommt es zu einer plazentaren Übertragung fetaler bzw. maternaler Zellen auf die Mutter bzw. den Fetus. Werden fetale Zellen auf die Mutter übertragen, so werden diese als fetale mikrochimäre Zellen (FMC) bezeichnet und umgekehrt spricht man von maternalen mikrochimären Zellen (MMC) die innerhalb des fetalen Organismus zu detekieren sind. Diese genetisch fremden Zellen können noch jahrelang im jeweiligen Organismus persistieren und

sind während der postnatalen Entwicklung noch langfristig bis ins Erwachsenenalter nachweisbar (88). Dieser Austausch von Zellen scheint die Toleranzentwicklung zu begünstigen, da zu der im Laufe der Schwangerschaft steigenden FMC Zahl, parallel eine Akkumulation der Treg Zellen beobachtet wurde (88). Ebenso wird den MMC ein positiver Effekt für das Neugeborene zugeschrieben, da sie zur Reduktion des Infektionsrisikos in der frühen postnatalen Periode beitragen. (89).

3.6 Immunologische Aspekte bei rezidivierenden Aborten

Die Ursachen für rezidivierende Spontanaborte sind komplex. Durch das Zusammenspiel unterschiedlicher ungünstiger immunologischer Faktoren kann eine inadäquate Immunantwort resultieren, die sich negativ auf die Gravidität auswirken kann. Hier werden die wichtigsten Faktoren noch einmal kurz zusammengefasst.

Wie bereits besprochen, spielen die NK-Zellen eine große Rolle für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Uterine NK-Zellen sind nicht nur ein essenzieller Bestandteil der endometrialen Immunabwehr, sie sind auch für die Trophoblastinvasion und Plazentaentwicklung von großer Bedeutung. So kann eine vermehrte Anzahl an CD56+ uNK-Zellen im Endometrium zu Implantationsversagen und rezidivierenden Aborten führen (90).

Aber auch die Balance der pro- und antiinflammatorisch wirksamen T-Zellen ist relevant. So wird eine Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Th1- und Th-17 Zellen mit WSA assoziiert. Ursächlich dafür ist ein zu hoher Anteil der zellvermittelten Immunreaktion die eine entzündliche Umgebung fördert und die physiologische Schwangerschaft stören kann. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die sezernierten Zytokine. Die antiinflammatorisch wirksamen Zytokine IL-10 und TGF- β werden von den Th-2 Zellen sekretiert und die Th-1 Zellen produzieren überwiegend das proinflammatorische IFN- γ und TNF- α (56).

Ebenso kann die Reduktion der immunsuppressiv wirksamen regulatorischen T-Zellen, die die Immunantwort gegenüber dem Fetus dämpfen, zu einem unphysiologischen Schwangerschaftsverlauf beitragen (53).

Nicht nur das zelluläre, sondern auch das humorale Immunsystem sind für eine intakte physiologische Gravidität essenziell. Das Komplementsystem dient dem Schutz von fetalem und plazentarem Gewebe vor Infektion und Destruktion. So kann eine Fehl- oder Überregulation dieses Systems zur Zerstörung fetaler Zellen führen (66).

Autoimmunerkrankungen, welche durch Bildung von Autoantikörpern die Gravidität beeinträchtigen zählen zu den häufigen Ursachen von rezidivierenden Aborten. Hierzu zählt das Antiphospholipidsyndrom, welches durch Antiphospholipidantikörper zu einer Koagelbildung und Thrombosierung plazentarer Gefäße mit nachfolgender Plazentainsuffizienz und somit zu einer Minderversorgung des Fetus führt (21).

Hierbei spielt auch das Komplementsystem eine wichtige Rolle. Eine Überaktivierung kann zu Störungen der Plazentation, Schädigung der Plazenta, Wachstumsrestriktion des Embryos und schließlich zum Abort oder anderen Schwangerschaftspathologien wie z.B. Präeklampsie führen.

Auch genetische Faktoren können das Immunsystem so beeinflussen, dass ungünstige Bedingungen für eine Schwangerschaft geschaffen werden. So wird das so genannte HLA-Sharing in Studien mit Abort assoziiert (91,92). Unter HLA-Sharing bezeichnet man eine erhöhte Kompatibilität von paternalen und maternalen humanen Leukozytenantigenen. Man vermutet, dass bei erhöhter Übereinstimmung weniger schützende spezifische Antikörper gebildet werden, die plazentare und fetale Antigene blockieren und so zum Schutz des Fetus beitragen (91).

4 Therapieansätze

Die Ursachen für das Auftreten von wiederholten Spontanaborten sind, wie in Kapitel 1 ausführlich behandelt, vielfältig und multifaktoriell. Sie umfassen verschiedene Faktoren, darunter auch alloimmunologische und autoimmunologische Aspekte. Die Immuntherapie könnte bei der Behandlung eine große Rolle spielen, wobei noch weitere Forschung zu diesem Thema notwendig ist. Wenn klassische Ursachen für wiederholtes Implantationsversagen oder wiederholten Spontanabort gefunden werden, ist es nicht unerwartet, dass eine Immuntherapie die Ergebnisse nicht verbessert. Es ist erwiesen, dass nur Patienten, deren Reproduktionsversagen einen identifizierbaren immunologischen Faktor hat, von einer Immuntherapie profitieren (93).

4.1. Immunmodulatorische Therapie

Der immunmodulatorische Therapieansatz beinhaltet Behandlungen, die das Immunsystem funktionell regulieren. Hierzu zählen u.a. immunsuppressive- und immunmodulatorische Medikamente. Beim Großteil, der im nachfolgenden besprochenen Therapieansätze, ist die Studienlage nicht ausreichend oder uneindeutig, weshalb diese Behandlungsansätze noch nicht etabliert sind. Hierbei soll erwähnt sein, dass diese Therapien laut Leitlinien zur Abortprophylaxe nur im Rahmen von Studien unter ständiger Kontrolle durchgeführt werden sollen.

4.1.1 Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

Der Nutzen und die Wirksamkeit der intravenösen Verabreichung von Immunglobulinen zur Abortprophylaxe ist umstritten und die Studien uneinheitlich. Das Grundprinzip dieser Therapieform ist die Immunmodulation durch Applikation von Immunglobulinen. Die dadurch induzierten Mechanismen sollen den Embryo vor Angriffen durch das mütterliche Immunsystem schützen. Die Behandlung führt zu einer Verringerung der NK-Zell-Aktivität, zur Erhöhung der Aktivität von T-Suppressor-Zellen, zur Blockierung der Funktion von Anti-HLA-Antikörpern, die gegen väterlicherseits vererbte Gene und deren kodierte Produkte gebildet werden. Außerdem führt sie zur Hemmung der Komplementaktivierung, zur Downregulation stimulierender Fc-Rezeptoren (FcγRI und FcγRIII) und die

Hochregulierung hemmender Rezeptoren (FcγRIIB) auf der Oberfläche verschiedener Immunzellen. Die Verringerung der Anzahl der Th1-Zellen und die Erhöhung der Anzahl der Th2-Zellen führt zu einer Verringerung der proinflammatorischen Zytokine IFN-γ und TNF-α und einer signifikanten Erhöhung des entzündungshemmenden Zytokins IL-10, was schlussendlich zu verbesserten Schwangerschaftsergebnissen bei Frauen mit WSA führen kann (94).

2024 wurde eine Metaanalyse von Ling et al. veröffentlicht, welche 12 Studien mit insgesamt 751 Probandinnen untersucht und den therapeutischen Effekt von IVIG anhand der Lebendgeburtenrate bewertet. Diese Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe, die eine IVIG-Therapie erhielt und der Gruppe mit anderen Behandlungsschemata ($P=0.80$, $OR=1.07$, $95\%CI (0.65-1.75)$) (95). Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu 2016 und 2022 veröffentlichten Studien, welche eine erhöhte Lebendgeburtenrate nach IVIG-Therapie bei WSA-Patientinnen beschreiben (96,97). Grundsätzlich ist eine genauere Eingrenzung des Patientinnenkollektivs, welches von dieser Therapie profitieren könnte, notwendig um eine klare Indikationsstellung zu ermöglichen. Derzeit gibt es keine Einigkeit, welche Immunparameter dazu herangezogen werden sollten und deshalb auch keine eindeutige Empfehlung für die intravenöse Applikation von Immunglobulinen bei WSA.

4.1.2 Lymphozyten-Immunisierungstherapie (LIT), Partnerspezifische T-Zellimmunisierung

Diese Behandlung soll durch allogene Lymphozyten-Übertragung die maternale Immunreaktion gegen die paternalen Antigene am Trophoblasten verstärken und die Bildung von anti-paternalen HLA-Antikörpern anregen. Dies geschieht durch intrakutane Applikation der speziell präparierten Partnerlymphozyten. Nach 4-6 Wochen ist der Nachweis von anti-paternalen HLA-Antikörpern möglich, welche als Indikatoren für die maternale Immunantwort gelten (58).

Die Cochrane-Library publizierte eine Metaanalyse die 12 Studien zur LIT mit 641 Patientinnen inkludierte. Es zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich des Effektes auf die Anzahl der Lebendgeburten nach Immunisierungstherapie mit paternalen Lymphozyten ($OR=1.23$, $95\%CI (0.89-1.70)$). Ebenso konnte auch kein signifikanter Effekt durch die Immunisierung mit

Spenderlymphozyten nachgewiesen werden (OR=1.39, 95%CI (0.68–2.82)) (98). Diese Studie wird jedoch von zahlreichen Wissenschaftlern kritisiert (99–101), da die Studie von Ober et al. aus dem Jahre 1999 (102) miteingeschlossen wurde, welche die Ergebnisse stark negativ beeinflusste. Cavalcante et al. zeigten in der Metaanalyse von 2017 in der 6 Metaanalysen (2 mit negativen, 4 mit positivem Effekt auf die LBR) einbezogen wurden, dass die Immuntherapie mit Lymphozyten durchaus eine sichere Behandlung sein kann, wenn sie mit frischem, nicht gelagerten Blut, bei gut ausgewählten Paaren mit unklarem WSA in der Anamnese, vor und während der Schwangerschaft in angemessener Konzentration und intradermal verabreicht, durchgeführt wird (103). Der Großteil der vorliegenden Studien haben zu einer Verbesserung der Schwangerschaftsraten durch LIT geführt, jedoch sind noch mehr Studien von einer höheren Evidenzstufe notwendig, um diese Ergebnisse wissenschaftlich untermauern zu können (104).

4.1.3 Lipidinfusionen

Intralipid ist eine Fettemulsion auf Basis von Sojaöl, Glycerin und Phospholipiden. Diese Lipidinfusionen wurden 1961 entwickelt um Patienten und Patientinnen, welche eine orale Ernährung nicht tolerieren, parenteral versorgen zu können (105). Eine Reihe zufälliger Beobachtungen führten zu der Conclusio, dass diesen Infusionen auch eine immunsuppressive Wirkung zugeschrieben werden kann. So zeigte sich bei chirurgischen Patienten und Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch Infektionen (106). Ebenso wurde bei Neugeborenen, welche Lipidinfusionen zur parenteralen Ernährung erhielten, ein erhöhtes Bakteriämierisiko detektiert (107,108). Außerdem zeigten Muscaritoli et al. 1998 ein geringeres Risiko für Graft-versus-Host-Reaktion bei Patienten und Patientinnen nach Knochenmarkstransplantationen, welche eine parenterale Ernährung auf Sojaölbasis erhielten (109). In-vitro Untersuchungen konnten zeigen, dass die Zytotoxizität der NK-Zellen durch Verabreichung von Intralipiden abgeschwächt wird. Tier- und Humanstudien deuten darauf hin, dass Intralipid infundiert zu einer verbesserten Einnistungsrate, sowie zu erhöhten Raten, den Erhalt der Schwangerschaft betreffend führt, wenn inadäquate NK-Zellspiegel oder -funktion vorliegen (110). Roussev et al. zeigten, dass die NK-Zytotoxizität

durch Intralipid deutlich verringert wird und diese Effekte auch dauerhaft über 4-9 Wochen anhaltend sind. Hierzu wurde 50 Patientinnen mit abnormalen NK-Aktivitätsergebnissen (NKa) Intralipid 20% i.v. verabreicht. Die NKa wurde regelmäßig getestet und die NK-Zellfunktion wurde mittels Durchflusszytometrie (Zielzellen K562) evaluiert. Bei 78% der Patientinnen konnte eine NKa-Suppression im normalen Bereich in der ersten Woche nach Infusion gezeigt werden. Dieser suppressive Effekt von Intralipid hielt bei 47 der 50 Patientinnen nach Normalisierung der NKa zwischen 6-9 Wochen an (111).

Die Metaanalyse von Kumar et al. zeigt, dass es zahlreiche Belege dafür gibt, dass Intralipid-Infusionen die Nidation bei ungeklärter Infertilität fördern und die Lebendgeburtenrate bei WSA bei vorbekanntem immunologischen Risikoprofil verbessern kann. Es wurden insgesamt 12 Studien berücksichtigt, davon 6 randomisierte kontrollierte Studien, 5 Kohortenstudien, sowie eine nicht randomisierte Studie. Die Interpretation der Ergebnisse gestaltet sich aufgrund der großen Heterogenität und der qualitativen Unterschiede der Studien schwierig. Es sind noch nicht ausreichend hochwertige Daten vorhanden, um diese Methode als Standardtherapie zu etablieren. In ausgewählten Fällen sollte sie jedoch trotzdem in Betracht gezogen werden, vor allem wenn die aktuell etablierten therapeutischen Optionen bereits voll ausgeschöpft wurden (105).

4.1.4 TNF- α Blocker

Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches von Makrophagen, Monozyten und T-Lymphozyten sezerniert wird und eine wichtige Rolle bei der Regulation der angeborenen Immunreaktion, der T-Zell-vermittelten Gewebeschädigung und dem Auftreten und der Entwicklung chronischer Entzündungen spielt (112). So ist dieser Botenstoff unter anderem an der Pathogenese der primär chronischen Polyarthritiden, Psoriasisarthritiden aber auch an der Entstehung von chronisch entzündlichen Erkrankungen wie dem Mb. Crohn, CU oder SLE beteiligt (112). Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen hohen TNF- α Werten und Fehlgeburten besteht (113–115). Zu den gängigen TNF- α Rezeptorblockern zählen Adalimumab, Infliximab oder Etanercept (116). Eine prospektive, Placebo-kontrollierte und randomisierte Studie von Fu et al. konnte einen Benefit für die Gabe von Etanercept bei Patientinnen mit

idiopathischem WSA und angeborener Immunstörung zeigen. Als angeborene Immunstörung wurde ein Serum TNF- α $>5,14$ pg/ml oder eine erhöhte NK-Zell-Aktivität definiert. In dieser Studie bekam eine Gruppe von Probandinnen 25mg Etanercept täglich subkutan verabreicht und die andere ein Placebo. Dies erfolgte ab dem 1. Tag nach der Menstruation bis zur 10. SSW. Eingeschlossen wurden 188 Patientinnen mit mindestens 4 aufeinanderfolgenden Aborten und angeborener Immunstörung. Als primäres Endziel wurde die Geburt eines gesunden Kindes ohne Fehlbildungen definiert. In der Gruppe, welche eine Etanercept Behandlung erhielt, konnten rund 89% ein gesundes Kind gebären, während die Placebogruppe rund 72% Lebendgeburten zu verzeichnen hatten. Dies bedeutet, eine signifikante Erhöhung der Lebendgeburtenrate in der Behandlungsgruppe ($P=0.01$, $OR=3.30$; $95\%CI$ (1.49~7.32)). Außerdem wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Plasma TNF- α Spiegel und der NK-Zell-Aktivität zwischen der 4. und 10. SSW nachgewiesen ($P<0.05$) (112). Es sind jedoch noch weitere Studien hinsichtlich der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil nötig. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen unter anderem das Risiko für Infektionen (bakteriell, viral, mykobakteriell), Reaktivierung von Tuberkulose und Hepatitis B, sowie Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz. Etanercept und Infliximab werden häufiger mit Haut-, Lungen- und Herpesinfektionen assoziiert (116). Außerdem gibt es Hinweise auf ein erhöhtes Lymphom-, Brustkrebs- und Magenkrebsrisiko (117).

4.1.5 G-CSF

Der sogenannte Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) ist ein Peptidhormon, dass bei Entzündungsreaktionen als Zytokin die Granulozytenbildung stimuliert (118). Die Entdeckung erfolgte erstmals 1983 in Mäusen, die menschliche Form wurde erst 3 Jahre später, 1986, gereinigt (119). G-CSF wird von Zellen des Knochenmarks, Stromazellen, mononukleären Zellen, Fibroblasten, NK-Zellen und Zellen des Endometriums synthetisiert (120). Die Applikation von G-CSF könnte die Zahl der DC und Tregs erhöhen, sowie die Genexpression wichtiger Gene für Zelladhäsion, Regulation der maternal-fetalen Immuntoleranz und Angiogenese regulieren und so die Schwangerschaftsergebnisse verbessern (121). Daher ist dieser Faktor vor allem

im Bereich der Reproduktionsmedizin von großem Interesse. Ebenso kann die intrafollikuläre Konzentration des rekombinanten Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (rhG-CSF) als Indikator für das Nidationspotenzial von Embryonen verwendet werden (122). Der rhG-CSF ist für die Differenzierung und Proliferation der neutrophilen Granulozyten von großer Bedeutung, sowie für das endometrane und plazentare Wachstum und die Regulation der Granulosazellen im Ovarialfollikel. So wird unter anderem die Dezidualisierung gefördert, was mit einer positiven Wirkung auf die Implantationsfähigkeit des Embryos einhergeht (122).

Die aktuelle Datenlage zur Wirksamkeit der (rh)G-CSF Applikation ist nicht ausreichend und uneindeutig. Scarpellini und Sbracia führten 2009 eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit 68 Frauen durch die an primärer idiopathischer WSA leiden und mindestens 4 vorangegangene Aborte erlitten. 35 Patientinnen erhielten randomisiert eine s.c. Applikation von G-CSF (1µg/kg/Tag) ab Tag 6 nach der Ovulation. 33 Patientinnen wurde das Placebo verabreicht. Das primäre Endziel, welches Geburt eines gesunden Kindes ohne Fehlbildungen umfasst, wurde von 82.8% der Patientinnen mit G-CSF Therapie erreicht, während die Placebogruppe nur 48.5% Lebendgeburten aufweisen konnten (P=0.0061, OR=5.1; 95%CI (1.5-18.4)) (123). Im Gegensatz dazu steht eine andere randomisierte, doppel-blind, multizentrisch, Placebo-kontrolliert durchgeführte Studie von Eapen et al. aus dem Jahre 2018. Es wurden 150 Frauen im Alter von 18-37 Jahren mit idiopathischer WSA und mindestens 3 Fehlgeburten eingeschlossen, wovon 76 rhG-CSF (130µg) und 74 Placebo in s.c. Applikationsform als Behandlung erhielten. Primär untersucht wurde die klinische Schwangerschaftsrate in der 20. SSW und die Lebendgeburtenrate. Diese betrug in der rhG-CSF Gruppe 59.2% und in der Placebo Gruppe 64.9%. Es konnte hier keine signifikante Verbesserung der Schwangerschafts- oder Lebendgeburtenrate nach rhG-CSF Applikation im ersten Trimester gezeigt werden (124).

Somit zeigt sich, dass ein Teil der durchgeführten Studien zu positiven Ergebnissen gelangt (123,125), wiederum andere widerlegen diese Erkenntnisse (124,126). Zu diesen Studien ist noch zu sagen, dass die Einschlusskriterien lediglich die Diagnose idiopathische WSA umfassen, und spezifische immunologische Aspekte dahingehend nicht explizit berücksichtigt wurden.

Aufgrund der Widersprüchlichkeit und Mangel an Studien wird derzeit keine Applikation von G-CSF außerhalb des Studiensettings empfohlen (127).

4.1.6 Vitamin D

Vitamin D spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation des autonomen und zellulären Immunsystems. Ein großer Anteil der Frauen mit WSA weisen einen Mangel dieses Vitamins auf, was dazu führt, dass diese Frauen mehr inadäquate autoimmune und zelluläre Immunreaktionen aufweisen als Frauen mit normalen Vitamin D-Spiegeln. Vitamin D hat immunregulierende Auswirkungen auf die T- und B-Zell-Immunität und die NK-Zell-Zytotoxizität (128). Die Zahl der CD56+ NK-Zellen, der NK-Zell-Zytotoxizität und der CD19+ B-Zellen im peripheren Blut sind bei Patientinnen mit Vitamin-D-Defizit deutlich höher als bei normalen Vitamin D-Spiegeln (40). Vitamin D3 reduziert die Expression von TLR4 in den NK-Zellen deutlich und verringert außerdem die Produktion von TNF- α und IFN- γ durch die Beeinflussung von NF- κ B (129). Die Wirkung von Vitamin D auf die Typ-2 Verschiebung in NK-Zellen erfolgt über diesen TLR4/NF- κ B-Weg. Daher ist es möglich, dass eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D ein entscheidender Faktor für die Aufrechterhaltung und den Erfolg der Frühgravidität spielen kann (128). Es sind noch weitere wissenschaftliche Studien zur potenziellen therapeutischen Anwendung von Vitamin D bei WSA nötig. Aufgrund der geringen Datenlage wird in den aktuellen Leitlinien der OEGGG keine generelle Empfehlung zur Substitution von Vitamin D zur Abortprophylaxe abgegeben (127).

4.1.7 Glucocorticoide

Glucocorticoide zählen zu den Steroidhormonen und sind unter anderem für ihre antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung bekannt (130). Ihre immunsuppressive Wirkung beruht auf der Hemmung des intrazellulären Transkriptionsfaktors NF- κ B, was zu Inhibition der zellulären und humoralen Immunreaktion führt.

Quenby et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Therapie mit Prednisolon, einem synthetischen Glucocorticoid, die NK-Zell-Zytotoxizität reduziert und die Treg- und B-Zell-Aktivität erhöht (131). Eine 21-tägige präkonzeptionelle Behandlung der Probandinnen mit Prednisolon 20mg konnte eine signifikante Verringerung der uterinen NK-Zellen von 14% auf 9% (P=0.0004) bewirken (131).

Diese Ergebnisse konnten die Hypothese bestätigen, dass Prednisolon eine hohe Anzahl von uNK-Zellen im Endometrium bei WSA-Patientinnen reduzieren kann. In dieser Studie eingeschlossen wurden 85 Frauen aus dem Vereinigten Königreich (UK) mit idiopathischem WSA, sowie 18 Frauen zur Sterilisation als Kontrollgruppe. WSA wurde hierbei als 3 aufeinanderfolgende Fehlgeburten unbekannter Ätiologie bei regelmäßigen 28-tägigen Menstruationszyklen definiert. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit APLS, parentaler balancierter Translokation, Uterusanomalien, vorbekannter Thrombophilie, sowie Personen mit Kontraindikationen für eine Steroidtherapie. Hierzu zählen unter anderem Adipositas, psychische Probleme, arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus. Es wurden Endometriumbiopsien am Zyklustag 21 ± 2 Tage entnommen und immunhistochemisch aufbereitet, um die uNK-Zellen zu detektieren und schließlich die Ergebnisse mit der Kontrollgruppe vergleichen zu können (131).

Die Kombination aus dieser Therapie mit Aspirin® (=Acetylsalicylsäure) zeigte in Studien eine erhöhte Lebendgeburtenrate bei WSA-Patientinnen (132). Eine Langzeittherapie mit hochdosiertem Prednisolon kann jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen mit sich bringen, weshalb die Einnahme nur unter strenger Beobachtung erfolgen soll. Ein Überschuss an Glucocorticoiden kann unter anderem die Entwicklung eines Diabetes mellitus fördern (Gestationsdiabetes), eine Fettumverteilung bewirken, Muskelschwund, Osteoporose, arterielle Hypertonie, sowie gastrointestinale Ulzera begünstigen und durch die Hemmung der Immunabwehr eine erhöhte Infektanfälligkeit hervorrufen (133). Außerdem sind Frühgeburt und ein reduziertes Geburtsgewicht des Säuglings (SGA) und neurologische Fehlentwicklung des Kindes weitere mögliche Folgen (134).

4.1.8 Progesteron-Agonisten

Die schwangerschaftsprotective Wirkung von Progesteron und Gestagenen wurde bereits in Kapitel 3.5.2 erörtert.

Die Anwendung von Progesteron-Agonisten zur Abortprophylaxe bei idiopathischem WSA ist Gegenstand kontroverser Diskussionen.

Eine groß angelegte Studie von Coomarasamy et al. (PROMISE-Studie), bei der Frauen Progesteron natürlichen Ursprungs erhielten, konnte keinen statistisch signifikanten Effekt dieser Therapie auf die Lebendgeburten-, sowie die Abortrate

zeigen. Es handelt sich hierbei um eine randomisiert, doppel-blind, multizentrisch, Placebo-kontrolliert durchgeführte Studie mit 836 Teilnehmerinnen. Es wurde 404 Frauen täglich zweimal 400mg Progesteron vaginal appliziert, 432 wurde Placebo verabreicht. Die Lebendgeburtenrate nach Behandlung betrug 66% in der Progesteron-Gruppe und 63% in der Placebogruppe ($P=0.45$, $RR=1.04$, $95\%CI$ (0.94-1.15)). Die Applikation erfolgte bis zur 12. SSW (135).

Außerdem wurde eine Studie an Frauen mit Blutungen in der Frühschwangerschaft durchgeführt (PRISM-Studie). Hierbei wurden 4153 Patientinnen aus 48 Krankenhäusern im Vereinten Königreich eingeschlossen. Die Studie wurden ebenfalls randomisiert, doppel-blind, multizentrisch, Placebo-kontrolliert durchgeführt und zeigte eine Lebendgeburtenrate nach Progesterontherapie von 75% und nach Placebo von 72% ($P=0.08$, $RR=1.03$, $95\%CI$ (1.00-1.07)). Es wurde in der Versuchsgruppe ebenfalls 400mg Progesteron vaginal appliziert. Dies erfolgte ab Zeitpunkt der vaginalen Blutung bis hin zur 16. SSW (136).

Analysen der Daten beider Studien konnten zeigen, dass Frauen mit Abortvorgeschichte und vaginalen Blutungen in der Frühschwangerschaft von einer vaginalen Applikation von Progesteron profitieren können (137).

Bei Frauen mit idiopathischem WSA bzw. bei Frauen mit WSA und Abortus imminens besteht demnach die Möglichkeit im ersten Trimester eine vaginale Therapie mit Progesteron (mikronisiert, natürlich) oder Gestagen (synthetisch) zur Prophylaxe eines erneuten Aborts einzuleiten (138).

4.2. Antikoagulation

Die therapeutische Anwendung von Antikoagulantien sollte stets gut abgewägt werden und wird nur bei bestehenden Thromboserisiko (nicht bei hereditärer Thrombophilie) aus maternaler Indikation empfohlen. Eine Therapie mit Heparinen zur Abortprophylaxe ist laut aktueller Leitlinie der OEGGG nicht empfohlen (127).

4.2.1 Heparin

Zur Anwendung in der Schwangerschaft sollten niedermolekulare Heparine (LMWH) bevorzugt werden, da sie nicht plazentagängig sind, besser anzuwenden sind und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen (139). Die prophylaktische Anwendung zur Prävention von Abortgeschehen stellt einen off-

label use dar und wird außerhalb von Studien von der OEGGG nicht empfohlen (127).

4.2.2 Acetylsalicylsäure

ASS wird hauptsächlich zur Prävention von plazenta-assoziierten Komplikationen in der Spätschwangerschaft eingesetzt (140). Die Behandlung zur Abortprophylaxe wird nur im Rahmen eines off-label use durchgeführt und es konnte noch kein protektiver Effekt auf die Fehlgeburtenrate nachgewiesen werden (141).

4.2.3 Antikoagulation bei APLS

Patientinnen mit diagnostiziertem APLS profitieren jedoch von einer Kombinationstherapie mit LMWH und ASS.

Die Therapie mit ASS sollte bereits präkonzeptionell oder nach Erlangen der Kenntnis über die Gravidität begonnen und bis zur 34. SSW ununterbrochen durchgeführt werden (142). Die Behandlung mit LMWH sollte ab positivem Schwangerschaftstest eingeleitet werden und nach der Geburt für weitere 6 Wochen fortgeführt werden (127). Wang et al. untersuchten in ihrer Studie die Wirkung der Therapie aus LMWH und Aspirin auf Th1/Th2 Zellen bei WSA-Patientinnen mit APLS. Eingeschlossen wurden 89 Patientinnen mit APLS diagnostiziert nach den gültigen Sapporo-Kriterien. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit SLE oder anderen Autoimmunerkrankungen, Uterusanomalien, Chromosomenanomalien, endokrinen Störungen, sowie Entzündungen des Fortpflanzungsapparates. Alle Probandinnen hatten 3-6 frühere Schwangerschaften und 2-6 vorangegangene Aborte. 85 der 89 Frauen hatten Fehlgeburten innerhalb von 12 Wochen ante gravidatis. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 31 gesunden, schwangeren und altersgleichen Frauen zusammen. Untersucht wurden die Serumzytokinspiegel, die T-Zell-Phänotypen und die Genexpressionsniveaus der Transkriptionsfaktoren die für die Th1/Th2 Reaktionen stehen. Die Ergebnisse zeigten, dass sich der vorliegende Th1-Bias bei APLS-Patientinnen nach Therapie umkehrte. Die Lebendgeburtenrate bei Patientinnen mit Therapie betrug 80,9%. Aus dieser Studie geht hervor, dass dieser Therapieansatz nicht nur thrombotische Komplikationen behandelt, sondern auch

die immunologische Balance der T-Lymphozyten wiederherstellt und so eine mögliche Therapie für WSA bei APLS-Patientinnen sein kann (143).

5 Diskussion

Die Gravidität und die Behandlung eines pathologischen Verlaufs stehen schon lange im Zentrum unzähliger Forschungsarbeiten. Ist das Schwangerschaftsprodukt irreversibel gestört, ist die Fehl- oder eine Totgeburt die Folge. Die adäquate Therapie von spontanen und habituellen Aborten gewinnt, nicht zuletzt durch die große emotionale Belastung der betroffenen Paare, immer mehr an Bedeutung. Die Ätiologien sind heterogen und komplex, weshalb sich die Diagnostik oft langwierig und frustant gestaltet. Vor allem die immunologischen Ursachen rücken immer mehr ins Zentrum der Aufmerksamkeit. Um eine physiologische Schwangerschaft zu ermöglichen, ist eine besondere Modulation des Immunsystems notwendig, um den genetisch halb-fremden Fetus zu tolerieren. Die Bildung und der Aufrechterhalt einer Immuntoleranz sind somit essenziell, um Wachstum und Entwicklung des Embryos/Fetus zu gewährleisten. Ist diese immunologische Adaptation gestört, resultiert eine Abstoßungsreaktion, die mit Verlust der Lebensfähigkeit einhergeht. Die zelluläre Immunabwehr spielt eine große Rolle zum Aufrechterhalt einer immunologischen Balance zwischen pro- und antiinflammatorischen Prozessen.

Die uNK-Zellen die der endometrialen Immunabwehr dienen, können in pathologischer Anzahl die Trophoblastinvasion und Plazentaentwicklung stören und so eine physiologische Gravidität verhindern (90). Auch die unterschiedlichen Subtypen der T-Lymphozyten mit proinflammatorisch wirksamen Eigenschaften, wie Th-1 oder Th-17 können in inadäquater Anzahl zu einer vermehrten Inflammationsreaktion und Schädigung der Schwangerschaft beitragen (56). Ebenso hat eine Reduktion der regulatorischen T-Zellen zur Folge, dass die notwendige Immunsuppression nicht aufrechterhalten werden kann und es so zu einer Reaktion gegen die genetisch fremden Zellen des Fetus kommt (53). Auch die humorale Komponente des Immunsystems ist am Schutzmechanismus für den Fetus beteiligt. So kann eine Fehl- oder Überregulation des Komplementsystems zu Plazentationsstörungen, Plazentainsuffizienz, intrauteriner Wachstumsrestriktion, sowie Destruktion fetaler Zellen führen (66). Auch genetische Faktoren können das Immunsystem so modulieren, dass ungünstige Bedingungen für die Schwangerschaft geschaffen werden. So zeigt sich bei

erhöhter Kompatibilität von paternalen und maternalen humanen Leukozytenantigenen eine Reduktion der Bildung von schützenden spezifischen Antikörpern, die plazentare und fetale Antigene blockieren (91). Dieses Phänomen wird als HLA-Sharing bezeichnet. Neben den alloimmunologischen Ursachen gibt es auch autoimmunologische Prozesse, die das Auftreten von wiederholten Spontanaborten begünstigen. Die häufigste Erkrankung ist hierbei das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom. Die Bildung von Antiphospholipidantikörpern führt zu einer erhöhten Gerinnungsneigung, die zu Koagelbildung, und Thrombosierung plazentarer Gefäße mit nachfolgender Plazentainsuffizienz und Mangelversorgung des Fetus führt (21).

Die unterschiedlichen Ätiologien benötigen somit individuelle Therapieansätze, um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Wenn immunologische Ursachen für wiederkehrende Spontanaborte vermutet werden, so ist die Therapie mit immunmodulatorisch wirksamen Substanzen eine mögliche Option.

Hierzu zählt die intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen, die zur Hemmung des Komplementsystems, sowie der proinflammatorisch wirksamen Immunkzellen führt und Th-2 Zellen, die vermehrt IL-10 sezernieren stimuliert. Diese Verschiebung hin zum antiinflammatorisch wirksamen Th-2 Gleichgewicht kann das Schwangerschaftsergebnis bei WSA positiv beeinflussen (94).

Bleibt eine adäquate Bildung von protektiven Antigenen am Trophoblasten aus (z.B. durch HLA-Sharing) könnte eine partnerspezifische T-Zellimmunisierung zur Verbesserung der Schwangerschaftsraten führen. Bei dieser Therapieform wird durch allogene Lymphozytenübertragung die maternale Immunreaktion gegen die paternalen Antigene verstärkt und die Bildung von anti-paternalen HLA-Antikörpern angeregt (58).

Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von Lipidinfusionen die NK-Zell-Zytotoxizität vermindert und so die Implantationsrate und die Rate der erfolgreichen Schwangerschaften erhöht (110).

TNF- α ist ein proinflammatorisch wirksames Zytokin, das in inadäquat hoher Konzentration mit Fehlgeburten assoziiert (113–115) wird. Bei hohen TNF- α Spiegeln kann eine Therapie mit TNF- α -Blockern, IVIG oder Steroiden erfolgen. Ziel dieser Therapieansätze ist es die pathologische Immunantwort durch die TNF-

α getriggerten Entzündungsreaktionen zu dämpfen und so die Schwangerschaftsrate zu verbessern.

Die Behandlung mit G-CSF stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Immunzellen, insbesondere der neutrophilen Granulozyten und reguliert somit die fetal-maternale Immuntoleranz. Außerdem fördert er die Dezidualisierung, stärkt das Endometrium und fördert die Angiogenese was die Implantationsfähigkeit verbessern kann (121).

Vitamin D hat immunregulierende Auswirkungen auf die T- und B-Zell-Immunität und die NK-Zell-Zytotoxizität (128). Ebenso reduziert die Gabe von Vitamin-D die Expression von TLR4 in den NK-Zellen deutlich und verringert außerdem die Produktion von TNF- α und IFN- γ (129).

Weitere immunsuppressiv wirkende Hormone sind die Glucocorticoide und das Progesteron bzw. Gestagene. Prednisolon, ein synthetisches Glucocorticoid, reduziert die NK-Zell-Zytotoxizität und erhöht die Treg- und B-Zell-Aktivität. So konnte nachgewiesen werden, dass die endometriale uNK-Zellzahl nach Prednisolontherapie reduziert und die Lebendgeburtenrate verbessert werden konnte (131). Die Anwendung von Progesteron-Agonisten erfolgt zur präkonzeptionellen Unterstützung der Lutealphase, bei idiopathischem WSA \pm Abortus imminens und zur Inhibition vorzeitiger Wehentätigkeit (81). Die Wirkung beruht auf der Induktion der toleranzfördernden Th2-Zellen und Tregs, sowie der Induktion antiinflammatorisch wirksamer Prozesse (79).

Studien die zu möglichen Therapieansätzen durchgeführt wurden, zeigen meist widersprüchliche Ergebnisse zur Wirksamkeit der unterschiedlichen Therapeutika. Dies beruht meist auf uneinheitlichen Einschlusskriterien, unterschiedlichen Begriffsdefinitionen von Abort, sowie unterschiedlichen Dosierungen der applizierten Wirkstoffe. Ebenso sind die Studien oft wenig repräsentativ, da sie nur eine kleine Stichprobe beinhalten oder die Studienpopulation unterschiedliche Ursachen für Aborte aufweist. Die Heterogenität der Studien erschwert es, wissenschaftlich fundierte Kenntnisse zu generieren. Randomisierte kontrollierte Studien, wie für die Prednisolonapplikation (131), Progesteronbehandlung (135,136) oder Studien zur Antikoagulanzenientherapie bei APLS (143) liefern gute Daten, weshalb diese Therapien bereits etabliert wurden. Immunmodulatorische Therapieansätze werden aufgrund des Mangels an aussagekräftigen Studien

derzeit nur im Rahmen eines Studiensettings empfohlen. Dies zeigt den großen Bedarf an qualitativ hochwertiger Forschung in diesem Bereich. Ebenso sind die immunologischen Ursachen von spontanen und habituellen Aborten noch nicht gänzlich verstanden und bilden Grundlage für weitere Forschungsfragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. November 2012;98(5):1103–11.
2. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 20. März 2019;l869.
3. Who: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247–53.
4. Stillbirth [Internet]. [zitiert 11. Juli 2024]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/health-topics/stillbirth>
5. Gynäkologie und Geburtshilfe compact. Uhl B, Hrsg. 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2017. doi:10.1055/b-004-132264.
6. Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe. 11. Auflage. München, Deutschland: Urban & Fischer in Elsevier; 2021.
7. Andersen AMN. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*. 24. Juni 2000;320(7251):1708–12.
8. Griebel CP. Management of Spontaneous Abortion. *Spontaneous Abort*. 2005;72(7).
9. Medrano-Urbe FA, Enríquez-Pérez MM, Reyes-Muñoz E. Prevalence of uterine anatomical anomalies in Mexican women with recurrent pregnancy loss (RPL). *Gac Médica México*.
10. Galamb Á, Pethő B, Fekete D, Petrányi G, Pajor A. [Uterine anomalies in women with recurrent pregnancy loss]. *Orv Hetil*. 5. Juli 2015;156(27):1081–4.
11. Ono S, Yonezawa M, Watanabe K, Abe T, Mine K, Kuwabara Y, u. a. Retrospective cohort study of the risk factors for secondary infertility following hysteroscopic metroplasty of the uterine septum in women with recurrent pregnancy loss. *Reprod Med Biol*. Januar 2018;17(1):77–81.
12. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brolmann HAM, u. a. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update*. 1. März 2014;20(2):262–78.
13. Seckin B, Sarikaya E, Oruc AS, Celen S, Cicek N. Office hysteroscopic findings in patients with two, three, and four or more, consecutive miscarriages. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1. Oktober 2012;17(5):393–8.

14. Kundnani M, Palshetkar N, Pai R, Saxena N, Pai H. Reproductive performance after hysteroscopic metroplasty in women with primary infertility and septate uterus. *J Gynecol Endosc Surg.* 2009;1(1):17.
15. Carbonnel M, Pirtea P, De Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril.* März 2021;115(3):538–45.
16. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* Dezember 2016;31(12):2841–55.
17. Magaton I. PCOS – aktuelle „ESHRE guideline“. *J Für Gynäkol Endokrinol.* Juni 2019;22(2):50–5.
18. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 1. Januar 2004;19(1):41–7.
19. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 1. Februar 2010;25(2):544–51.
20. Böcker, Denk, Heitz, Höfler, Kreipe, Moch. *Pathologie.* 5. Aufl. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2012. 1092 S.
21. J. Braun, D. Müller-Wieland, H. Renz-Polster, S. Krautzig. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 6. Auflage. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2017. 1232 S.
22. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous Abortion, Stillbirth and Hyperthyroidism: A Danish Population-Based Study. *Eur Thyroid J.* 2014;3(3):164–72.
23. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, u. a. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* März 2017;27(3):315–89.
24. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM. Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* März 2021;115(3):561–6.
25. Hinney B. Habituelle Abortneigung. *Gynäkol.* Februar 2007;40(2):113–27.
26. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. *Ann Intern Med.* 15. November 2005;143(10):697–706.

27. Duckitt K, Qureshi A. Recurrent miscarriage. *Pregnancy Childbirth*.
28. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, u. a. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. Februar 2006;4(2):295–306.
29. Wang F, Jia W, Fan M, Shao X, Li Z, Liu Y, u. a. Single-Cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 1. April 2021;19(2):208–22.
30. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SEM, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update*. Januar 2016;22(1):116–33.
31. Johnston-MacAnanny E, Hartnett J, Engmann L, Nulsen J, Sanders M, Benadiva C. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1. März 2009;93:437–41.
32. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. April 2011;155(2):217–20.
33. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, u. a. Chronic Endometritis Due to Common Bacteria Is Prevalent in Women With Recurrent Miscarriage as Confirmed by Improved Pregnancy Outcome After Antibiotic Treatment. *Reprod Sci*. Mai 2014;21(5):640–7.
34. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*. April 2014;101(4):1026–30.
35. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. Juni 2014;289(6):1363–9.
36. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, u. a. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril*. Mai 2003;79(5):1136–40.
37. Li YH, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*. 1. Juli 2018;47(7):432–6.
38. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK, u. a. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep*. 29. März 2021;11(1):7081.

39. Leung LWS, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* September 2015;37(9):791–7.
40. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.* Februar 2014;29(2):208–19.
41. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1. Februar 1997;12(2):387–9.
42. Nawroth F, Toth B. Diagnostik und Therapie wiederholter Spontanaborte gemäß S2k-Leitlinie. *Gynäkol.* 1. Februar 2023;56(2):115–26.
43. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* August 2017;17(8):469–82.
44. Graf I, Hecher K, Arck P. Immunologie der Schwangerschaft: von lokalen und systemischen Protagonisten zum High-Content-Immunprofiling. *Gynäkol.* September 2022;55(9):631–9.
45. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* März 2011;1221(1):80–7.
46. Sadler TW, Drews U. Taschenlehrbuch Embryologie. 13. unveränderte Auflage 2020. Thieme; 536 S., 350 Abb., Broschiert (FH).
47. Lüllmann-Rauch R, Paulsen F. Taschenlehrbuch Histologie. 4. Edition (10. Oktober 2012). Thieme;
48. Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen. 15., komplett überarbeitete Auflage. Thieme; 840 S.
49. Sohn C, Holzgreve W. Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe. 3., vollständig überarbeitete Auflage 2013. Thieme; 800 S., 1422 Abb., gebunden (FH).
50. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* März 2011;204(3):193–201.
51. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 1. Mai 2014;124(5):1872–9.
52. Mor G, Cardenas I. REVIEW ARTICLE: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–33.
53. Yang F, Zheng Q, Jin L. Dynamic Function and Composition Changes of Immune Cells During Normal and Pathological Pregnancy at the Maternal-Fetal Interface. *Front Immunol.* 18. Oktober 2019;10:2317.

54. Friese K, Mylonas I, Schulze A, Herausgeber. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 26. August 2024]. Verfügbar unter: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78325-1>
55. Huhn O, Zhao X, Esposito L, Moffett A, Colucci F, Sharkey AM. How Do Uterine Natural Killer and Innate Lymphoid Cells Contribute to Successful Pregnancy? *Front Immunol.* 21. Juni 2021;12:607669.
56. Nancy P, Erlebacher A. T cell behavior at the maternal-fetal interface. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2-3-4):189–98.
57. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. REVIEW ARTICLE: Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):601–10.
58. Günther V, Alkatout I, Junkers W, Maass N, Ziemann M, Görg S, u. a. Active Immunisation with Partner Lymphocytes in Female Patients Who Want to Become Pregnant – Current Status. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* März 2018;78(03):260–73.
59. Hirahara K, Nakayama T. CD4 + T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th 1/Th 2 paradigm. *Int Immunol.* 1. April 2016;28(4):163–71.
60. Saito, S., Nakashima, A., Shima, T. and Ito, M. (2010), REVIEW ARTICLE: Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63: 601-610. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x>.
61. Li D, Zheng L, Zhao D, Xu Y, Wang Y. The Role of Immune Cells in Recurrent Spontaneous Abortion. *Reprod Sci.* Dezember 2021;28(12):3303–15.
62. Muzzio DO, Soldati R, Ehrhardt J, Utpatel K, Evert M, Zenclussen AC, u. a. B Cell Development Undergoes Profound Modifications and Adaptations During Pregnancy in Mice¹. *Biol Reprod* [Internet]. 1. November 2014 [zitiert 27. August 2024];91(5). Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/biolreprod/article-lookup/doi/10.1095/biolreprod.114.122366>
63. Liu JC, Zeng Q, Duan YG, Yeung WSB, Li RHW, Ng EHY, u. a. B cells: roles in physiology and pathology of pregnancy. *Front Immunol.* 7. Oktober 2024;15:1456171.
64. Muzzio D, Zenclussen AC, Jensen F. The Role of B Cells in Pregnancy: the Good and the Bad. *Am J Reprod Immunol.* April 2013;69(4):408–12.
65. 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. *Front Immunol.* 27. August 2020;11:2084.

66. Tincani A, Cavazzana I, Ziglioli T, Lojacono A, De Angelis V, Meroni P. Complement Activation and Pregnancy Failure. *Clin Rev Allergy Immunol*. Dezember 2010;39(3):153–9.
67. Bohanakashtan O. Cell signals transduced by complement. *Mol Immunol*. Juli 2004;41(6–7):583–97.
68. Romero R, Espinoza J, Gonçalves L, Kusanovic J, Friel L, Hassan S. The Role of Inflammation and Infection in Preterm Birth. *Semin Reprod Med*. Januar 2007;25(1):021–39.
69. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol Immunol*. Januar 2006;43(1–2):68–77.
70. Bulla R, Bossi F, Tedesco F. The Complement System at the Embryo Implantation Site: Friend or Foe? *Front Immunol* [Internet]. 2012 [zitiert 14. November 2024];3. Verfügbar unter: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2012.00055/abstract>
71. Bulla R, Agostinis C, Bossi F, Rizzi L, Debeus A, Tripodo C, u. a. Decidual endothelial cells express surface-bound C1q as a molecular bridge between endovascular trophoblast and decidual endothelium. *Mol Immunol*. Mai 2008;45(9):2629–40.
72. Girardi G, Yarilin D, Thurman JM, Holers VM, Salmon JE. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction. *J Exp Med*. 4. September 2006;203(9):2165–75.
73. Chenguang Xu et al. , A Critical Role for Murine Complement Regulator Crry in Fetomaternal Tolerance. *Science* 287, 498-501(2000). DOI:10.1126/science.287.5452.498.
74. Terzieva A, Alexandrova M, Manchorova D, Slavov S, Djerov L, Dimova T. HLA-G Expression/Secretion and T-Cell Cytotoxicity in Missed Abortion in Comparison to Normal Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 24. Februar 2024;25(5):2643.
75. Kudo Y, Sugimoto J. The Role of the Placental Enzyme Indoleamine 2,3-Dioxygenase in Normal and Abnormal Human Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 22. April 2024;25(8):4577.
76. Jaspersen LK, Bucher C, Panoskaltis-Mortari A, Taylor PA, Mellor AL, Munn DH, u. a. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical regulator of acute graft-versus-host disease lethality. *Blood*. 15. März 2008;111(6):3257–65.
77. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: Regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. November 2014;162(1):41–8.
78. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone Action in Human Tissues: Regulation by Progesterone Receptor (PR) Isoform Expression,

- Nuclear Positioning and Coregulator Expression. *Nucl Recept Signal*. Januar 2009;7(1):nrs.07009.
79. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav*. August 2012;62(3):263–71.
80. Loganath A, Peh KL, Chew PC, Wong YC, Ng SC. Evidence for progesterone synthesis by human umbilical cord blood erythrocytes. *Biol Neonate*. 2000 Jul;78(1):13-6. doi: 10.1159/000014240. PMID: 10878416.
81. Graham JJ, Longhi MS, Heneghan MA. T helper cell immunity in pregnancy and influence on autoimmune disease progression. *J Autoimmun*. Juli 2021;121:102651.
82. Tsampalas M, Gridelet V, Berndt S, Foidart JM, Geenen V, d'Hauterive SP. Human chorionic gonadotropin: A hormone with immunological and angiogenic properties. *J Reprod Immunol*. Mai 2010;85(1):93–8.
83. Huang X, Cai Y, Ding M, Zheng B, Sun H, Zhou J. Human chorionic gonadotropin promotes recruitment of regulatory T cells in endometrium by inducing chemokine CCL2. *J Reprod Immunol*. Februar 2020;137:102856.
84. Liu X, Ma D, Wang W, Qu Q, Zhang N, Wang X, u. a. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin improves the live birth rates of patients with repeated implantation failure in frozen-thawed blastocyst transfer cycles by increasing the percentage of peripheral regulatory T cells. *Arch Gynecol Obstet*. April 2019;299(4):1165–72.
85. Hossain Z, Reza AHMM, Qasem WA, Friel JK, Omri A. Development of the immune system in the human embryo. *Pediatr Res*. Oktober 2022;92(4):951–5.
86. Rackaityte E, Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol*. 9. April 2020;11:588.
87. Shrivastava S, Naik R, Suryawanshi H, Gupta N. Microchimerism: A new concept. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019;23(2):311.
88. Kinder JM, Stelzer IA, Arck PC, Way SS. Immunological implications of pregnancy-induced microchimerism. *Nat Rev Immunol*. August 2017;17(8):483–94.
89. Stelzer IA, Urbschat C, Schepanski S, Thiele K, Triviai I, Wieczorek A, u. a. Vertically transferred maternal immune cells promote neonatal immunity against early life infections. *Nat Commun*. 4. August 2021;12(1):4706.
90. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, Pantou A, Maziotis E, Kokkini G, u. a. The Role of Uterine Natural Killer Cells on Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*. 9. Oktober 2021;9(10):1425.

91. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LBE, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. Februar 2000;73(2):305–13.
92. Ober C. Current topic: HLA and reproduction: Lessons from studies in the Hutterites. *Placenta*. Oktober 1995;16(7):569–77.
93. Coulam CB (2021) Intralipid treatment for women with reproductive failures. *Am J Reprod Immunol* 85(4):13290.
94. Ahmadi M, Abdolmohammadi-vahid S, Ghaebi M, Aghebati-Maleki L, Afkham A, Danaii S, u. a. Effect of Intravenous immunoglobulin on Th1 and Th2 lymphocytes and improvement of pregnancy outcome in recurrent pregnancy loss (RPL). *Biomed Pharmacother*. August 2017;92:1095–102.
95. Ling Q, Xu J, Tian Y, Chen D, Mo C, Peng B. Effect of IVIG therapy on pregnant women with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 14. August 2024;15:1381461.
96. Shi Y, Tan D, Hao B, Zhang X, Geng W, Wang Y, u. a. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. November 2022;88(5):e13615.
97. Wang SW, Zhong SY, Lou LJ, Hu ZF, Sun HY, Zhu HY. The effect of intravenous immunoglobulin passive immunotherapy on unexplained recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. Dezember 2016;33(6):720–36.
98. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 21. Oktober 2014 [zitiert 27. Oktober 2024];2014(10). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000112.pub3>
99. Pandey MK, Agrawal S. Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol*. Februar 2004;4(2):289–98.
100. Takeshita T. Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage Associated with Immunologic Disorders: Is Paternal Lymphocyte Immunization a Relic of the Past? *J Nippon Med Sch*. 2004;71(5):308–13.
101. Pandey MK, Thakur S, Agrawal S. Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*. 1. März 2004;269(3):161–72.
102. Ober C, Karrison T, Odem RR, Barnes RB, Branch DW, Stephenson MD, u. a. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *The Lancet*. 31. Juli 1999;354(9176):365–9.

103. Cavalcante MB, Sarno M, Araujo Júnior E, Da Silva Costa F, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in the treatment of recurrent miscarriage: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. Februar 2017;295(2):511–8.
104. Cavalcante MB, Sarno M, Barini R. Lymphocyte immunotherapy in recurrent miscarriage and recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(4):e13408.
105. Kumar P, Marron K, Harrity C. Intralipid therapy and adverse reproductive outcome: is there any evidence? *Reprod Fertil*. 28. Juli 2021;2(3):173–86.
106. Snyderman DR, Murray SA, Kornfeld SJ, Majka JA, Ellis CA. Total parenteral nutrition-related infections: Prospective epidemiologic study using semiquantitative methods. *Am J Med*. 1. November 1982;73(5):695–9.
107. Bansal AS, Bajardeen B, Thum MY. The basis and value of currently used immunomodulatory therapies in recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. Januar 2012;93(1):41–51.
108. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of Intravenous Lipid Emulsion and Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia in Neonatal Intensive Care Units. *N Engl J Med*. 1990;323(5):301–8.
109. Muscaritoli, Maurizio; Conversano, Laura; Torelli, Giovanni F.; Arcese, William; Capria, Saveria; Cangiano, Carlo; Falcone, Clorinda; Fanelli, Filippo Rossi. CLINICAL AND METABOLIC EFFECTS OF DIFFERENT PARENTERAL NUTRITION REGIMENS IN PATIENTS UNDERGOING ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION. *Transplantation* 66(5):p 610-616, September 15, 1998.
110. Allahbadia GN. Intralipid Infusion is the Current Favorite of Gynecologists for Immunotherapy. *J Obstet Gynecol India*. Juli 2015;65(4):213–7.
111. Roussev RG, Acacio B, Ng SC & Coulam CB 2008 Duration of intralipid's suppressive effect on NK cell's functional activity. *American Journal of Reproductive Immunology* 60 258–263.
112. Fu J, Li L, Qi L, Zhao L. A randomized controlled trial of etanercept in the treatment of refractory recurrent spontaneous abortion with innate immune disorders. *Taiwan J Obstet Gynecol*. September 2019;58(5):621–5.
113. Ohams M, Jerzak M, Górski A. Effects of sildenafil citrate and etanercept treatment on TNF- α levels in peripheral blood of women with recurrent miscarriage. *Pol Gynaecol*. 2015;86(7):520–4.
114. Zhang C, Deng X, Zhang X, Pan Z, Zhao W, Zhang Y, Li J, Xiao F, Wu H, Tan H, Guo P, Yang X. Association between Serum TNF- α Levels and Recurrent Spontaneous Miscarriage: A Meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*.

- 2016 Feb;75(2):86-93. doi: 10.1111/aji.12447. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26585408.
115. Arslan E, Çolakoğlu M, Çelik Ç, Gezginç K, Acar A, Çapar M, u. a. Serum TNF- α , IL-6, lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody in women with and without a past history of recurrent miscarriage. *Arch Gynecol Obstet*. Dezember 2004;270(4):227–9.
 116. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. August 2006;20(4):757–90.
 117. Wakabayashi T, Hosohata K, Oyama S, Inada A, Ueno S, Kambara H, u. a. Comparison of Adverse Event Profiles of Tumor Necrosis Factor-Alfa Inhibitors: Analysis of a Spontaneous Reporting Database. *Ther Clin Risk Manag*. August 2020;Volume 16:741–7.
 118. Furmento VA, Marino J, Blank VC, Cayrol MF, Cremaschi GA, Aguilar RC, u. a. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) upregulates β 1 integrin and increases migration of human trophoblast Swan 71 cells via PI3K and MAPK activation. *Exp Cell Res*. März 2016;342(2):125–34.
 119. Begley C, Lopez A, Nicola N, Warren D, Vadas M, Sanderson C, u. a. Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils in vitro: a rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. *Blood*. 1. Juli 1986;68(1):162–6.
 120. Demetri G, Griffin J. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*. 1. Dezember 1991;78(11):2791–808.
 121. Ding J, Wang J, Cai X, Yin T, Zhang Y, Yang C, u. a. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: Function, regulation and therapeutic effect. *Biomed Pharmacother*. Juni 2022;150:112903.
 122. Mu F, Huang J, Zeng X, Liu L, Wang F. Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. März 2023;156:103830.
 123. Scarpellini F, Sbracia M. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*. 1. November 2009;24(11):2703–8.
 124. Eapen A, Joing M, Kwon P, Tong J, Maneta E, De Santo C, u. a. Recombinant human granulocyte– colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 1. März 2019;34(3):424–32.
 125. Santjohanser C, Knieper C, Franz C, Hirv K, Meri O, Schleyer M, u. a. Granulocyte-Colony Stimulating Factor as Treatment Option in Patients with Recurrent Miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. April 2013;61(2):159–64.

126. Davari-tanha F. The role of G-CSF in recurrent implantation failure: A randomized double blind placebo control trial. . pp. 2016;14(12).
127. Gaß P. 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. 1. Mai 2022; Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/015-050>
128. Kwak-Kim J, Skariah A, Wu L, Salazar D, Sung N, Ota K. Humoral and cellular autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures: A possible role of vitamin D. *Autoimmun Rev.* Oktober 2016;15(10):943–7.
129. Ota K, Dambaeva S, Kim MWI, Han AR, Fukui A, Gilman-Sachs A, u. a. 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 regulates NK-cell cytotoxicity, cytokine secretion, and degranulation in women with recurrent pregnancy losses. *Eur J Immunol.* 2015;45(11):3188–99.
130. Robertson SA, Jin M, Yu D, Moldenhauer LM, Davies MJ, Hull ML, u. a. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod.* Oktober 2016;31(10):2164–73.
131. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* Oktober 2005;84(4):980–4.
132. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM, Abuaf N, Robert A, Johanet C, u. a. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod.* August 1999;14(8):2106–9.
133. Silbernagl, Stefan 1939-, Florian 1945- Lang, Rüdiger Gay, und Astried Rothenburger. Taschenatlas Pathophysiologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2020.
134. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* Januar 2004;18(1):93–101.
135. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, Seed PT, Small R, Quenby S, u. a. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med.* 26. November 2015;373(22):2141–8.
136. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, u. a. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med.* 9. Mai 2019;380(19):1815–24.
137. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Quenby S, Stephenson MD, Sierra S, u. a. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* August 2020;223(2):167–76.

138. Devall AJ, Papadopoulou A, Podesek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, u. a. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, Herausgeber. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 19. April 2021 [zitiert 14. November 2024];2021(4). Verfügbar unter: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013792.pub2>
139. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. Chest. Februar 2012;141(2):e691S-e736S.
140. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, De Paco Matallana C, u. a. Aspirin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. Obstet Anesth Dig. März 2018;38(1):20–1.
141. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, u. a. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood. 15. Mai 2004;103(10):3695–9.
142. Derksen RH, de Groot PG. Clinical consequences of antiphospholipid antibodies. Neth J Med. 2004 Sep;62(8):273-8. PMID: 15588067.
143. Wang M, Zhang P, Yu S, Zhou G, Lv J, Nallapothula D, u. a. Heparin and aspirin combination therapy restores T-cell phenotype in pregnant patients with antiphospholipid syndrome-related recurrent pregnancy loss. Clin Immunol. November 2019;208:108259.