

Diplomarbeit

**Der Einfluss chronischer Entzündungen auf die
Fertilitätsbehandlung von Patientinnen mit
wiederholtem Implantationsversagen am Beispiel
des Helicobacter pylori**

eingereicht von

Hannah Vaterl

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Kinderwunsch Institut Schenk GmbH

unter der Anleitung von

Prim. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS

Zweitbetreuer:

Priv.-Doz. Dr. scient. med. Gregor Weiss, BSc MSc

Graz, am 01. November 2025

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 01. November 2025

Hannah Vaterl eh.

Danksagungen

Auch wenn mein Name am Titelblatt dieser Arbeit steht, würde sie ohne die Unterstützung von einigen wichtigen Menschen in dieser Form nicht existieren.

Ich danke Prim. Priv.-Doz. Dr. med. univ. Michael Schenk, MAS für die Möglichkeit, an seinem Institut meine Arbeit zu schreiben. Ohne ihn wäre ich nicht auf den spannenden Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori* und Infertilität gestoßen.

Priv.-Doz. Dr. scient. med. Gregor Weiss, BSc MSc ist mir jederzeit mit Fachwissen und konstruktiver Kritik zur Seite gestanden. Meinen herzlichen Dank für die großartige Unterstützung und den roten Faden, der mich sicher durch den Prozess geleitet hat.

Danke an Helene Schenk BSc, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat.

Ohne meine Familie wäre sowohl die Bewältigung dieser Arbeit, als auch des Studiums, eine viel größere Herausforderung gewesen. Ich bin dankbar für jedes gute Wort, aber auch für das Verständnis, wenn ich frustriert war und nicht darüber reden wollte. Vor allem bin ich dankbar für die gemeinsame Zeit, die mir Kraft schenkt.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei jemandem bedanken, der gar nicht weiß, was eine Diplomarbeit ist. Meine Hündin ist meine treue Gefährtin, die durch ihre Lebensfreude jeden Tag zu einem guten Tag macht.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Die assistierten Reproduktionstechniken (ART) verhelfen Paaren mit Infertilität zur Erfüllung des Kinderwunsches. Bei 15% der Paare kommt es zum wiederholten Implantationsversagen (RIF). Es handelt sich um ein Zustandsbild multifaktorieller Genese. Ein Einflussfaktor ist die Dysregulation des Immunsystems, bei der u. a. durch ein ungünstiges Verhältnis von Zytokinen eine erfolgreiche Implantation des Embryos verhindert wird. Chronische Entzündungen wie die Infektion mit *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), einem Bakterium, das den Magen besiedelt und u. a. eine Dysbalance des Immunsystems von RIF-Patientinnen auslöst, nehmen so Einfluss auf die Ausbildung von RIF. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz der *H. pylori*-Infektion im Kollektiv der RIF-Patientinnen sowie die Assoziation zwischen Infektion und Therapieausgang zu eruieren und so die Wirksamkeit einer Eradikationstherapie bei *H. pylori* positiven RIF-Patientinnen zu ergründen.

Methoden:

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde bei 260 RIF-Patientinnen, bei denen im Zeitraum von Februar 2019 bis September 2023 im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH eine Abklärung auf *H. pylori* mittels Enzym-Immunoassay erfolgte, der *H. pylori*-Status erhoben, welcher bei einem IgA ≥ 30 U/mL als positiv gewertet wurde. Weitere relevante Parameter, die erhoben wurden, waren Alter, Body-Mass-Index, Anzahl positiver Schwangerschaftstests und Lebendgeburten, sowie andere versteckte Entzündungen im dentalen, HNO- und gynäkologischen Bereich.

Ergebnisse:

Vom Patientinnenkollektiv ($n = 237$) erwiesen sich 19,8% *H. pylori* positiv. Von den *H. pylori* positiven Patientinnen ($n = 47$) hatten 36,2% einen erfolgreichen Therapieausgang, während dies bei 36,8% der *H. pylori* negativen Patientinnen der Fall war. Es ergab sich ein leicht negativer Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und Anzahl positiver Schwangerschaftstests. Zwischen *H. pylori*-Status und dem Therapieausgang ergab sich ein schwach positiver Zusammenhang. Zwischen *H. pylori*-Status und einer Entzündung im dentalen, gynäkologischen oder HNO-

Bereich bestand keine Korrelation. Es konnte eine schwach positive Assoziation zwischen Vorhandensein einer chronischen Entzündung und dem Erreichen eines positiven Schwangerschaftstests festgestellt werden. Sowohl zwischen *H. pylori*-Status und BMI, als auch Alter, bestand ein leicht negativer, nicht signifikanter Zusammenhang.

Diskussion:

Die Erhebung des *H. pylori*-Status erscheint im Rahmen der RIF-Diagnostik sinnvoll, da eine Infektion potenziell immunologische Mechanismen beeinflusst, die die Implantation erschweren können. Nach erfolgreicher Eradikation zeigten sich keine negativen Auswirkungen auf den ART-Erfolg; vielmehr erzielten Patientinnen mit behandelter Infektion tendenziell bessere Ergebnisse als *H. pylori*-negative Patientinnen. Prospektive Studien mit größeren Kollektiven sind erforderlich, um diese Beobachtungen zu bestätigen und den Stellenwert einer routinemäßigen *H. pylori*-Abklärung bei RIF-Patientinnen zu klären.

Abstract

Background:

Assisted reproductive technologies (ART) help couples with infertility fulfill their desire to have children. In 15% of couples, repeated implantation failure (RIF) occurs. This condition has multifactorial causes. One influencing factor is dysregulation of the immune system, in which, among other things, an unfavorable cytokine ratio prevents successful implantation of the embryo. Chronic inflammation, such as infection with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a bacterium that colonizes the stomach and triggers an imbalance in the immune system of RIF patients, thus influences the development of RIF. The aim of this study is to determine the prevalence of *H. pylori* infection in the collective of RIF patients and the association between infection and treatment outcome, thereby investigating the effectiveness of eradication therapy in *H. pylori*-positive RIF patients.

Methods:

In this retrospective data analysis, the *H. pylori* status was assessed in 260 RIF patients who were tested for *H. pylori* using an enzyme immunoassay at the Kinderwunsch Institut Schenk GmbH between February 2019 and September 2023. An IgA level ≥ 30 U/mL was considered positive. Additional parameters recorded included age, body mass index, number of positive pregnancy tests and live births, as well as other hidden inflammations in the dental, otorhinolaryngological, and gynecological areas.

Results:

Among the 237 patients, 19.8% tested positive for *H. pylori*. Of the *H. pylori*-positive patients ($n = 47$), 36.2% had a successful treatment outcome, compared with 36.8% of *H. pylori*-negative patients. There was a slightly negative correlation between *H. pylori* status and the number of positive pregnancy tests. There was a weak positive correlation between *H. pylori* status and treatment outcome. There was no correlation between *H. pylori* status and inflammation in the dental, gynecological, or otorhinolaryngological areas. A weak positive association was found between the presence of chronic inflammation and a positive pregnancy test. There was a slightly negative, non-significant correlation between *H. pylori* status and both BMI and age.

Discussion:

Assessing *H. pylori* status appears reasonable in the context of RIF diagnostics, as the infection may influence immunological mechanisms that hinder implantation. Following successful eradication, no negative effects on ART outcomes were observed; rather, patients with treated infection tended to achieve better results compared to *H. pylori*-negative patients. Prospective studies with larger cohorts are needed to confirm these findings and to clarify the role of routine *H. pylori* screening in RIF patients.

2	Material und Methoden	26
2.1	<i>Studiendesign</i>	26
2.1.1	Einschlusskriterien	26
2.1.2	Ausschlusskriterien	26
2.1.3	Hauptzielgröße.....	26
2.1.4	Nebenzielgröße.....	26
2.2	<i>Datenschutz</i>	27
2.3	<i>Statistische Analyse</i>	27
3	Ergebnisse	28
3.1	<i>Assoziation von H. pylori-Status und Therapieausgang der ART</i>	28
3.2	<i>Assoziation von H. pylori-Status und anderen chronischen Entzündungen</i>	30
3.2.1	Chronische Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich	30
3.2.2	Chronische Entzündungen im Reproduktionstrakt	31
3.2.3	Therapieausgang nach Behandlung	33
3.3	<i>Assoziation von H. pylori-Status und BMI/Alter</i>	34
4	Diskussion	36
4.1	<i>Assoziation von H. pylori-Status und Therapieausgang der ART</i>	36
4.2	<i>Assoziation von H. pylori-Status und chronischen Entzündungen</i>	37
4.3	<i>Assoziation von H. pylori-Status und BMI/Alter</i>	39
4.4	<i>Conclusio</i>	41
	Literaturverzeichnis	42

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
ADP	Adenosindiphosphat
ALPK1	Alpha-Proteinkinase 1
ANA	Antinukleäre Antikörper
APA	Antiphospholipid-Antikörper
ART	Assistierte Reproduktionstechniken
ATA	Antikörper gegen Thyreoperoxidase und Thyreoglobuline
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
Cag	Cytotoxin assoziiertes Gen A
Cag A	Effektorprotein codiert durch Cytotoxin assoziiertes Gen A
CE	chronische Endometritis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EIA	Enzym-Immunoassay
EPL	early pregnancy loss
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	Embryotransfer
et al.	et alia
fab-Fragment	fragment-antigen-binding-Fragment
fc-Fragment	fragment-crystalline-Fragment
FSH	follikelstimulierendes Hormon
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
H. pylori	Helicobacter pylori
hCG	humanes Choriongonadotropin
HG	Hyperemesis gravidarum
HLA	humanes Leukozytenantigen
HNO	Hals-Nasen-Ohren
ICSI	intrazytoplasmatische Spermieninjektion
IgA	Immunglobulin A

IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IUGR	intrauterine growth restriction
IVF	in-vitro-Fertilisation
KIR	killer cell immunoglobulin-like receptors
LH	luteinisierendes Hormon
LPS	Lipopolysaccharide
NFκB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NK	natürliche Killerzelle
Nod1	Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomäne 1
P	Phosphatgruppe
PCOS	polyzystisches Ovarialsyndrom
pH	potentia Hydrogenii
RIF	recurrent implantation failure
SPSS	Statistical Package of the Social Science
src	cellular/sarcoma Tyrosinkinase
T4SS	Typ IV-Sekretionssystem
Th	T-Helferzelle
TLR9	Toll-like-Rezeptor 9
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
Treg	regulatorische T-Zelle
u. a.	unter anderem
U/ml	Unit/Milliliter
uNK	uterine natürliche Killerzelle
Vac A	vakuolisierendes Cytotoxin A
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion	7
Abbildung 2: Flowchart der individualisierten Diagnosestellung von RIF	8
Abbildung 3: Empfehlung zur Abklärung von RIF	15
Abbildung 4: <i>H. pylori</i> , eingefärbtes Transmissionselektronenmikroskopie-Bild...	17
Abbildung 5: Cag T4SS-vermittelte Übertragung von CagA und Nicht-Protein-Substraten in Wirtszellen.....	19
Abbildung 6: Anteil an <i>H. pylori</i> -Infektionen.....	28
Abbildung 7: Anteil dentaler und HNO-ärztlicher Abklärungen	30
Abbildung 8: Anteil versteckter Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich	31
Abbildung 9: Anteil der Mikroorganismen im Reproduktionstrakt	33
Abbildung 10: <i>H. pylori</i> -Status und BMI.....	34
Abbildung 11: <i>H. pylori</i> -Status und Alter.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und Anzahl positiver hCG-Tests	29
Tabelle 2: Kreuztabelle des <i>H. pylori</i> -Status und der Anzahl positiver hCG-Tests	29
Tabelle 3: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und Therapieausgang 1/2	29
Tabelle 4: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und Therapieausgang 2/2	29
Tabelle 5: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und verstecken Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich	31
Tabelle 6: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und versteckte Entzündungen im Reproduktionstrakt 1/2	32
Tabelle 7: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und versteckte Entzündungen im Reproduktionstrakt 2/2	32
Tabelle 8: Korrelationsanalyse therapierte Infektion und positive hCG-Tests	33
Tabelle 9: Tests auf Normalverteilung der Nebenzielgrößen	34
Tabelle 10: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und BMI	34
Tabelle 11: Korrelationsanalyse <i>H. pylori</i> -Status und Alter	35

Einleitung

1.1 Fertilität, Sterilität und Infertilität

1.1.1 Definition

Fertilität wird definiert als die Fähigkeit einer Person, sich fortzupflanzen. Sterilität ist das Gegenteil und bezeichnet das absolute Unvermögen, eine Schwangerschaft zu etablieren. Gründe für Sterilität sind beispielsweise eine Azoospermie oder eine beidseitige Salpingektomie (1). Der Begriff Infertilität bezeichnet ebenfalls das Unvermögen schwanger zu werden. Die Diagnosestellung erfolgt nach zwölf Monaten regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr und ausbleibender Schwangerschaft. Bei der Definition von Infertilität spielt demnach die zeitliche Komponente eine Rolle, während bei Sterilität von einem dauerhaften Zustand ausgegangen wird.

Es erfolgt eine Unterteilung in primäre und sekundäre Infertilität. Primäre Infertilität liegt vor, wenn die Kriterien zur Diagnose der Infertilität erfüllt sind und die Patientin zuvor noch nicht klinisch schwanger war. Sekundäre Infertilität wird diagnostiziert, wenn die Kriterien erfüllt sind und zuvor eine klinische Schwangerschaft nachgewiesen wurde (2).

1.1.2 Epidemiologie

Laut Schätzungen sind 8% bis 12% der Paare im reproduktionsfähigen Alter von Infertilität betroffen (1). Höhere Raten an Infertilität bestehen in Gebieten, mit geringerem Zugang zu medizinischer Versorgung; beispielsweise Ländern Subsahara-Afrikas. Sekundäre Infertilität hat dort aufgrund von sexuell übertragbaren Infektionen eine höhere Prävalenz als in der westlichen Welt. 10% der dort lebenden Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind davon betroffen (3).

1.1.3 Ätiologie

Die Ursachen für Infertilität sind vielfältig. Anatomische Besonderheiten des Reproduktionstrakts, genetische Auffälligkeiten und endokrine Störungen sind nur einige Einflussfaktoren. Vor allem bei der Frau spielt das Alter eine große Rolle, während systemische Erkrankungen wie Zöliakie, chronisches Nierenversagen, zystische Fibrose oder Infektionen die Fertilität beider Partner beeinträchtigen können. Zusätzlich sind Lifestyle-Faktoren wie Stress, Über- und Untergewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum zu berücksichtigen. Es treffen die individuellen

Voraussetzungen beider Partner aufeinander, was zu einem komplexen Zusammenwirken führt (1).

1.1.4 Assistierte Reproduktionstechniken

Eine der ersten Behandlungsmethoden, die in wissenschaftlichen Arbeiten beschrieben wurde, war die Bestrahlung zur Stimulation von Ovarien und Hypophyse. Die Technik wurde in den 1920er Jahren entwickelt. Mutmaßlich führte die Bestrahlung zu einer Hyperämie, was die Erfolgchancen verbesserte. Es konnte 45 Jahre später eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Ovarialkarzinome beobachtet werden.

Ein weiterer Ansatz war die Gabe von Gonadotropinen aus unterschiedlichen Quellen – aus dem Serum trächtiger Stuten, den Hypophysen menschlicher Leichen und dem Urin postmenopausaler Frauen. Heute werden Gonadotropine rekombinant erzeugt. Die Stimulation mit follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) sowie das Auslösen der Ovulation durch humanes Choriongonadotropin (hCG) bilden die Grundlage von modernen Stimulationsprotokollen.

Die Insemination wurde vor über 200 Jahren erstmals beschrieben. Die erste erfolgreiche In-vitro-Fertilisation (IVF) fand 1978 statt (1).

Intrauterine Insemination

Die intrauterine Insemination (IUI) ist, je nach Anamnese, die erste Therapieoption, bei der zuvor aufbereitete Spermien mittels Katheter in den Uterus eingebracht werden. Dieser Vorgang soll möglichst nah zum Zeitpunkt der Ovulation stattfinden. Die IUI kann sowohl im Spontanzklus als auch nach ovarieller Stimulation durchgeführt werden. Die Erfolgswahrscheinlichkeit der IUI ist geringer als die der IVF. Aufgrund der Einfachheit des Verfahrens werden oft mehr IUI- als IVF-Zyklen durchgeführt (1).

In-vitro-Fertilisation

Bei der IVF wird der physiologisch im Körper ablaufende Prozess der Befruchtung nach außen verlagert. Eine nach ovarieller Stimulation durch Follikelpunktion gewonnene Eizelle wird mit zuvor aufbereiteten Spermien in einer Kulturschale

zusammengeführt. Nach der Inkubationszeit können die Embryonen gleich eingesetzt oder eingefroren und zu einem späteren Zeitpunkt verwendet werden (1).

Intrazytoplasmatische Spermieninjektion

Die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ist ein Verfahren, welches bei schlechter Samenqualität oder verschlossenen Eileitern angewandt wird. Für diese Methode wird eine Eizelle, die zuvor von somatischen Zellen befreit wurde, mit einer Injektionspipette penetriert und ein immobilisiertes Spermium injiziert (**Abbildung 1**) (1).



Abbildung 1: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (4)

1.2 Recurrent Implantation Failure

Wiederholtes Implantationsversagen (RIF – recurrent implantation failure) bezeichnet den Umstand, dass trotz wiederholten Embryotransfers (ET) und guter Embryoqualität keine Schwangerschaft eintritt und somit eine weitere Abklärung gerechtfertigt ist (5). Etwa 15% der Paare, die assistierte Reproduktionstechniken (ART) in Anspruch nehmen, sind von RIF betroffen (6). Um den Begriff zu definieren, müssen Rahmenbedingungen und ein Schwellenwert festgelegt werden. Bei ART-Patient*innen handelt es sich um ein heterogenes Kollektiv. Die Patient*innen haben unterschiedliche Ausgangslagen und Erfolgchancen, weshalb ein individueller Zugang notwendig ist. Zuerst wird die kumulative Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Implantation (Chance of Implantation) berechnet. Ist die Wahrscheinlichkeit nach der Absolvierung einer gewissen Anzahl

an Embryotransfers höher, als ein zuvor festgelegter Schwellenwert, ohne dass eine Schwangerschaft eingetreten ist, wird die Diagnose RIF gestellt und eine weitere Abklärung findet statt. Ist der Schwellenwert noch nicht erreicht, werden weitere ART-Zyklen empfohlen.

Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer Implantation wird ein Vorhersagemodell verwendet, das Faktoren berücksichtigt, die die Fertilität beeinflussen. Dazu gehören weibliche Faktoren wie Alter, Hormonstatus und Pathologien, männliche Faktoren wie genetische Erkrankungen und embryonale Faktoren, die für die Embryoqualität relevant sind. Es wird die Wahrscheinlichkeit berechnet, mit der nach einem ET eine Schwangerschaft eintreten sollte. Diese steigt mit jedem weiteren ET.

Ein Schwellenwert wird festgelegt, um zu differenzieren, ob es sich bei dem Ausbleiben der Schwangerschaft um ein Zufallsereignis, oder einen durch die vorangegangene Diagnostik nicht zu rechtfertigenden Zustand handelt. Idealerweise sollte sich der Schwellenwert 100% annähern. Da nur wenige Paare eine so hohe Wahrscheinlichkeit schwanger zu werden erreichen können, wurde ein Schwellenwert von 60% festgelegt (**Abbildung 2**) (5).

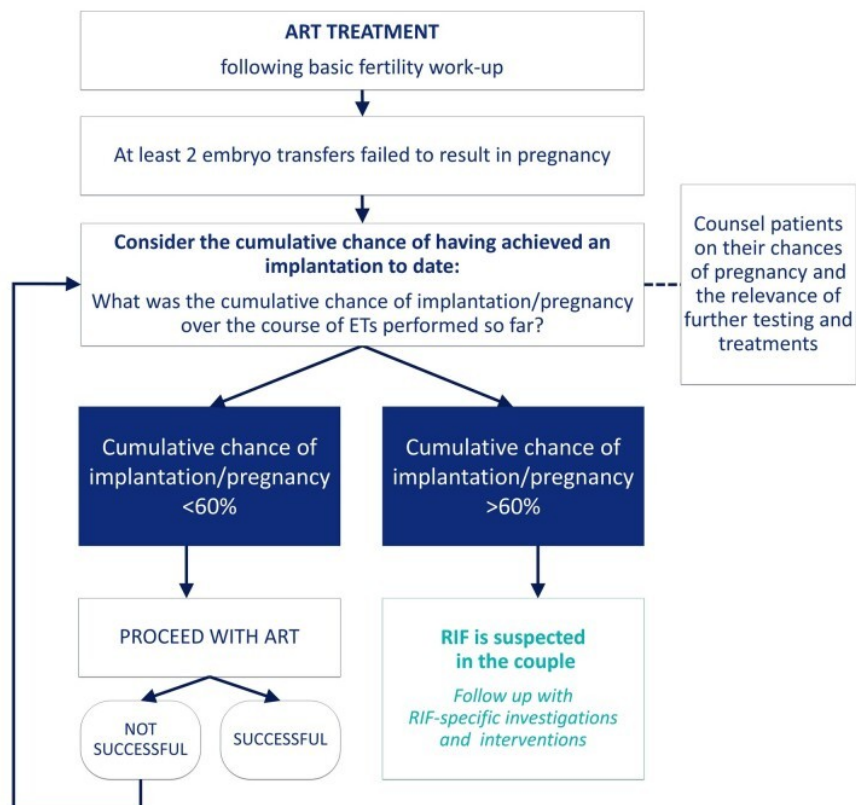


Abbildung 2: Flowchart der individualisierten Diagnosestellung von RIF (5)

1.2.1 Ursachen für RIF

Die Faktoren für eine erfolgreiche Implantation sind eine kompetente Blastozyste, eine rezepptive Gebärmutter Schleimhaut, sowie deren erfolgreiche Interaktion (7). Die Hauptursache für RIF wird meist auf mütterliche Faktoren zurückgeführt (8).

Das Immunsystem spielt in der physiologischen Schwangerschaft eine wichtige Rolle. Der Embryo wird mittels Immuntoleranz vor Angriffen des maternalen Immunsystems auf das fremde Gewebe geschützt. Zytokine tragen zu einer erfolgreichen Implantation des Embryos bei. Kommt es zu einer Störung dieser Mechanismen, wird RIF begünstigt (8).

1.2.1.1 Th1/Th2-Ungleichgewicht

Die Endometriumrezeptivität wird durch ein Zytokin-Netzwerk im Uterus beeinflusst. Dieses erhöht während des Implantationsfensters die adhäsive Eigenschaft des Endometriums, die zur Bindung der Blastozyste notwendig ist (8). Die beteiligten Zytokine werden von T-Helferzellen (Th) ausgeschüttet. Th1-Zytokine haben pro-inflammatorische Eigenschaften und sind an der Abstoßungsreaktion in der Schwangerschaft beteiligt, während Th2-Zytokine die Immuntoleranz fördern und durch ihre limitierende Wirkung auf Th1-Zytokine einen anti-inflammatorischen Effekt haben (9). Th2-Zytokine dominieren in einer physiologischen Schwangerschaft. Frauen mit RIF haben ein erhöhtes Th1/Th2-Verhältnis (10). Eine mögliche Ursache dafür ist ein Mangel an Vitamin D, das an der Differenzierung von Th1- und Th2-Zellen beteiligt ist (11). Weitere Auswirkungen eines erhöhten Th1/Th2-Verhältnis ist eine Störung des Östrogen- und Progesteron-Haushalts, sowie ein gestörter Aufbau des Endometriums während des Zyklus (9).

1.2.1.2 Th17/Treg-Ungleichgewicht

Dieselbe Vorläufer-Zelle differenziert unter der Stimulation unterschiedlicher Zytokine zu Th17-Zellen und regulatorischen T-Zellen (Treg) (8). Treg wirkt dem pro-inflammatorischen Effekt durch Th17-Zytokine und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), die von Th17 ausgeschüttet werden, entgegen und hat so eine protektive Wirkung auf den Embryo (12). Ein erhöhtes Th17/Treg-Verhältnis ist sowohl mit RIF, als auch mit einer erhöhten Th1-Produktion assoziiert (13).

1.2.1.3 Uterine Natürliche Killerzellen und KIR-Genotypen

Uterine Natürliche Killerzellen (uNK) sind Zellen des angeborenen Immunsystems, die sich vor allem im endometrialen Stroma und Drüsengewebe aufhalten. uNK sezernieren Faktoren wie bspw. Angiogenese-Faktoren, welche die Trophoblasten-Invasion und das Remodeling der Spiralarterien begünstigen, sowie die Blutversorgung des Embryos verbessern (14). Die Anzahl an uNK wird vom Östrogen- und Progesteron-Level gesteuert. Kommt es zu einer Störung der uNK-Subpopulation, können diese zytotoxische Faktoren sezernieren, was einen negativen Einfluss auf das Th1/Th2-Verhältnis hat und RIF begünstigt (15).

Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR) sind Rezeptoren, die auf natürlichen Killerzellen (NK) exprimiert werden und Strukturen an der Oberfläche anderer Zellen erkennen. Bei diesen Strukturen handelt es sich um humane Leukozytenantigene (HLA), welche aus Glykoproteinen bestehen. Fehlt einer Zelle HLA oder ist HLA fehlerhaft exprimiert, wie bei malignen, durch Viren infizierten oder körperfremden Zellen, wird diese durch NK beseitigt. KIR können einen aktivierenden oder inhibierenden Effekt haben.

Der Trophoblast exprimiert HLA-C, ein Antigen, das die Ausschüttung von Angiogenesefaktoren durch uNK begünstigt. HLA-E und HLA-G inhibieren zytotoxische Effekte von uNK. Andere HLA-Typen, welche eine für den Embryo schädliche Immunreaktion auslösen würden, werden nicht exprimiert. Eine fehlerhafte Aktivierung von uNK durch KIR kann zu RIF führen.

Es gibt verschiedene KIR-Genotypen, die unterschiedlich starke aktivierende und inhibierende Effekte zeigen. Es wurde beobachtet, dass Frauen mit dem KIR-AA-Genotyp, welcher eine stärkere inhibierende Wirkung hat, eine höhere Neigung für RIF haben. Dieser Umstand lässt sich durch die fehlende Aktivierung von uNK und somit eine verminderte Sekretion von Zytokinen und Wachstumsfaktoren, welche für die Entwicklung des Embryos essenziell sind, erklären (16).

1.2.1.4 Makrophagen

Makrophagen differenzieren unter verschiedenen Einflüssen zu M1- und M2-Makrophagen. M1-Aktivierung wird durch toll-like-receptor-Liganden und Th1-Zellen über Interferon-gamma stimuliert. M1-Makrophagen haben pro-inflammatorische Effekte und eine positive Auswirkung auf die Th1-Population. Die Bildung von M2-Makrophagen wird von Interleukin (IL) 4 und IL-13 (8), sowie

Progesteron stimuliert. M2-Makrophagen haben einen anti-inflammatorischen Effekt über Zytokine, IL-10 und den transforming-growth-factor-beta, sowie eine positive Auswirkung auf die Th2-Population. In der normalen Schwangerschaft befinden sich überwiegend M2-Makrophagen im Endometrium und vermitteln ein Umfeld, welches die Implantation begünstigt (17). Ein erhöhtes M1/M2-Verhältnis kann zu RIF führen (18).

1.2.1.5 Autoimmunerkrankungen

Das maternale Immunsystem reagiert auf fetale Antigene physiologisch mit einer Immuntoleranz. Sind Autoantikörper vorhanden, kann es zu RIF kommen.

Antiphospholipid-Antikörper (APA) haben unter den Autoantikörpern die größte Bedeutung in der RIF-Entstehung. Sie richten sich gegen Phospholipide, die Hauptbestandteile der Zellmembran. Es kommt zu einer Interaktion mit der Zellmembran des Trophoblasts, was eine Entzündungsreaktion zur Folge hat. Außerdem wird die Aktivität von T-Lymphozyten erhöht, was zur Produktion von zytotoxischen Zytokinen führt (19).

Das Vorhandensein von Antikörper gegen die Thyreoperoxidase und Thyreoglobuline (ATA) ist mit reduzierten Implantations- und Schwangerschaftsraten assoziiert. ATA reduzieren die Endometriumrezeptivität und binden an die Oberfläche des Embryos, was dessen Entwicklung beeinträchtigt (20).

Antinukleäre Antikörper (ANA) richten sich gegen Bestandteile des Zellkerns. Die befruchtete Eizelle produziert während der Mitose Zellbestandteile, welche an die Zelloberfläche wandern und die Bildung von ANA induzieren können. ANA penetrieren die Zellmembran und entfalten dort zytotoxische Effekte, was zu der Schädigung des Embryos und RIF führt (21).

1.2.1.6 Chronische Entzündungen des weiblichen Reproduktionstrakts

Eine Dysbalance von pro- und anti-inflammatorischen Faktoren, wie sie bei entzündlichen Erkrankungen des weiblichen Reproduktionstrakts vorkommt, führt zu einer reduzierten Endometriumrezeptivität und einem embryotoxischen Umfeld (8).

Chronische Endometritis

42% der Frauen mit RIF leiden an Chronischer Endometritis (CE) (22). CE bezeichnet die Entzündung des Endometriums, ausgelöst durch ascendierende

Erreger, und ist gekennzeichnet durch Lymphozyten-Infiltration von Stratum basale und functionale, verminderten NK-Zellen und erhöhten T-Zellen (23). Bestandteile der Erreger, wie z. B. Lipopolysaccharide der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien, begünstigen die Ausschüttung von Zytokinen und Chemokinen, welche die Endometriumrezeptivität vermindern (8). Der Entzündungsprozess beeinflusst die Expression von Östrogen- und Progesteron-Rezeptoren, was den Aufbau des Endometriums im Lauf des Zyklus stört und die Embryoimplantation negativ beeinflusst (24).

Adenomyose

Adenomyose bezeichnet die Invasion des Myometriums durch endometriales Stroma und Drüsengewebe. Die Makrophagen-Konzentration ist in betroffenen Frauen erhöht. Makrophagen schütten Zytokine aus, welche toxisch auf den Embryo wirken (25).

Endometriose

Endometriose bezeichnet das Vorhandensein von endometrialem Gewebe außerhalb des Uterus und gilt mit einer erhöhten Konzentration an Leukozyten, Zytokinen und Autoantikörpern (u. a. APA und ANA) als chronisch entzündliche gynäkologische Erkrankung. Das pro-inflammatorische Umfeld stört die Interaktion zwischen Eizelle und Spermium, sowie die Entwicklung und Implantation des Embryos, was RIF begünstigt (26).

Hydrosalpinx

Hydrosalpinx bezeichnet die Schwellung der Eileiter als häufige Folge einer akuten Salpingitis, welche oft von *Chlamydia trachomatis* ausgelöst wird. Das im Eileiter befindliche Sekret enthält unter anderem Zytokine, Prostaglandine, Lymphozyten und Erreger. Gelangt das Sekret in den Uterus, beeinträchtigt es die Endometriumrezeptivität und wirkt embryotoxisch. Hydrosalpinx kann early-pregnancy-loss (EPL) induzieren (27).

1.2.1.7 Chronische Entzündungen der Mundhöhle

Marquez-Arrico et al. konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen Parodontitis, der chronischen bakteriellen Entzündung des Zahnhalteapparats, und Infertilität besteht. Die Parodontitis begünstigt die Freisetzung von inflammatorischen Faktoren, welche über die Blutbahn zum Uterus gelangen und dort die Adhäsion und Implantation des Embryos beeinträchtigen (28).

Xu et al. beschrieben die negativen Auswirkungen von Parodontitis auf die Schwangerschaft, darunter Präeklampsie, Frühgeburtlichkeit und ein vermindertes Geburtsgewicht. Die Autoren führen zwei mögliche dahinter liegende Mechanismen an, welche parallel zueinander auftreten können. Es gibt Hinweise, dass Erreger wie *Bergeyella* und *Fusobacterium* aus der Mundhöhle in den Uterus einwandern und die fetoplazentare Einheit negativ beeinflussen. Auch lokal in der Mundhöhle produzierte inflammatorische Zytokine und Prostaglandine können über die Blutbahn in den Uterus gelangen (29).

Der Zusammenhang zwischen chronischen Entzündungen der Mundhöhle und RIF muss weiter untersucht werden.

1.2.1.8 Mikrobiom

Das Mikrobiom im weiblichen Reproduktionstrakt wird von verschiedenen *Lactobacillus* Arten dominiert. Diese tragen mit ihrer Produktion von Milchsäure, Bacteriocinen und Wasserstoffperoxid zu einem physiologischen Milieu bei, welches für eine erfolgreiche Implantation essenziell ist. Bei Frauen, deren Mikrobiom einen erhöhten Anteil anderer Bakterienstämmen beinhaltet, konnte eine reduzierte Erfolgsrate bei IVF Behandlungen beobachtet werden (30). Al-Nasiry et al. vermuten, dass ein Ungleichgewicht des Mikrobioms zu einer lokalen Entzündung führt, die sich negativ auf den Embryo auswirkt (31).

1.2.1.9 Weitere Ursachen

Eine hormonelle Dysregulation von Östrogen und Progesteron, deren Zusammenspiel die Proliferation und Differenzierung des Endometriums bestimmt, führt zu suboptimalen Bedingungen für die Implantation. Weiteren Einfluss haben genetische Faktoren, wie Chromosomenanomalien beim Embryo und genetische Erkrankungen wie Thrombophilie bei der Mutter, sowie anatomische Auffälligkeiten wie Uterusmyome, Polypen und intrauterine Adhäsionen (7).

1.2.2 RIF-Diagnostik

Ziel der RIF-Abklärung ist es, Faktoren zu identifizieren, die für ein Implantationsversagen ursächlich sind oder dazu beitragen und behandelbar sind. Die ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure bewertete, ob die Durchführung von gängigen Untersuchungen evidenzbasiert und somit empfehlenswert ist (**Abbildung 3**).

Eine Maßnahme, die uneingeschränkt empfohlen wird, ist eine Neubeurteilung und Optimierung von Life-Style Faktoren wie Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum sowie dem Body-Mass-Index (BMI) bei beiden Partnern. Weiters sollte eine erneute Messung der Endometriumdicke durchgeführt werden. Ist diese unzureichend, ist eine Therapie mit Estradiol zu empfehlen. Patientinnen mit einem thromboembolischen Ereignis in der Vergangenheit sollten auf das Antiphospholipid-Syndrom abgeklärt werden.

Weitere Untersuchungen, die in Betracht gezogen werden können, sind: das Karyogramm beider Partner, der transvaginaler 3D-Ultraschall oder die Hysteroskopie, die Überprüfung der Schilddrüsenfunktion und des Progesteron-Levels, sowie der Test der Endometrium-Rezeptivität.

Obwohl der Einfluss des Mikrobioms auf RIF belegt ist, muss geklärt werden, in welcher Form die Testung durchzuführen ist, wie sich das Mikrobiom im Laufe des Zyklus und während der IVF-Behandlung verändert und wie die Wirksamkeit einer Intervention zu bewerten ist, bevor diese Abklärung in die Empfehlungen aufgenommen werden kann.

Die Rolle von T-Lymphozyten wie Th1, Th2, Th17 und Treg wird diskutiert. Es fehlt noch die Grundlage für die Empfehlung einer Therapie.

Der Einfluss von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen von Th1 und Th2 ist belegt. Da die Messung zeitlich aufwendig und teuer ist, wird sie nicht empfohlen.

Der Einfluss von uNK auf die Reproduktion ist ebenfalls belegt. Es ist allerdings unklar, ob die Konzentration ein Indikator für die Funktion von uNK ist. Außerdem unterliegt die Konzentration starken Schwankungen während des Zyklus. Die Studienlage für die Wirksamkeit der Behandlung ist noch unzureichend (5).

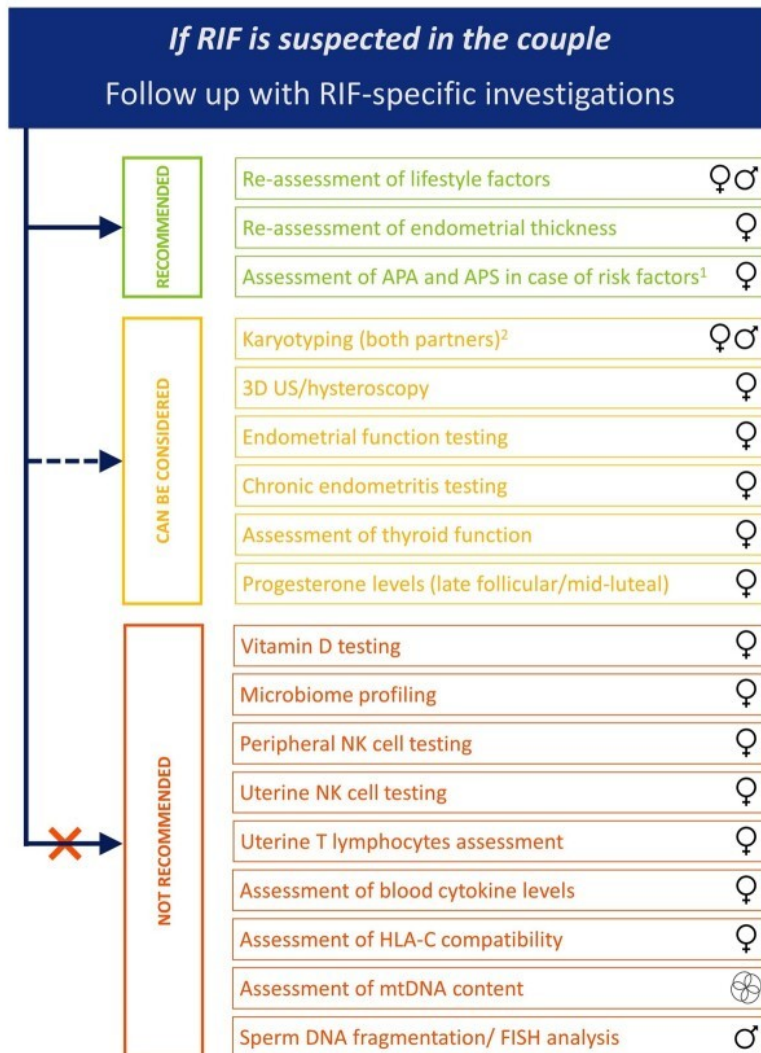


Abbildung 3: Empfehlungen zur Abklärung von RIF (5)

1.2.3 Therapieoptionen

Immunologische Ansätze

Liegt ein Ungleichgewicht der inflammatorischen Faktoren vor, kann versucht werden, eine Balance im Uterus herzustellen, um die Endometriumrezeptivität zu verbessern (8).

Nakagawa et al. konnten zeigen, dass der Immunmodulator Tacrolimus den Schwangerschaftsoutcome bei RIF-Patientinnen mit einem erhöhten Th1/Th2-Verhältnis verbessert (32). Ahmadi et al. demonstrierten, dass der Immunmodulator Sirolimus den Schwangerschaftsoutcome bei RIF-Patientinnen mit erhöhtem Th17/Treg-Verhältnis verbessert (13).

Eine Metaanalyse belegte, dass eine intrauterine Spülung mit peripheren mononukleären Blutzellen den Schwangerschaftsoutcome bei RIF-Patientinnen

verbessert (33). Das Th17/Treg-Verhältnis wird positiv beeinflusst und die Implantation begünstigt (34).

Eine weitere Metaanalyse konnte die positive Auswirkung der intravenösen Gabe von Immunglobulinen auf die Geburtenrate bei RIF-Patientinnen mit erhöhtem Th1/Th2-Verhältnis, erhöhten NK und Autoantikörpern feststellen (35). Es müssen weitere Studien zur Prüfung der genannten Therapieansätze durchgeführt werden, bevor eine Empfehlung ausgesprochen werden kann (5).

Anti-infektive Ansätze

CE kann mit oraler Antibiotikagabe effektiv behandelt werden. Die Therapie verbessert den Outcome der Fertilitätsbehandlung.

Die Gabe von Gonadotropin-Releasing-Hormone-Agonisten bei Endometriose verbessert die Implantationsrate. Weitere Möglichkeiten einer medikamentösen Behandlung sind die Gabe von oralen Kontrazeptiva und Progesteron. Bei leichter Endometriose können Herde laparoskopisch entfernt werden, um den Erfolg der Eizellentnahme und das Schwangerschaftsoutcome zu verbessern.

Eine laparoskopische Salpingektomie ist der Goldstandard zur Behandlung von Hydrosalpinx (8).

1.3 *Helicobacter pylori*

1.3.1 Entdeckung von *H. pylori*

Erstmals entdeckt wurde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 1892 vom italienischen Pathologen und Histologen Giulio Bizzozero. Er beschrieb *Spirillen* im zuvor steril geglaubten Magen (36). Aufgrund der Ähnlichkeit zu *Campylobacter*-Bakterien sowie der bevorzugten Lokalisation des Bakteriums in der Pylorusregion des Magens, wählten Marshall und Warren im Jahr 1983 die Bezeichnung "*Campylobacter pyloridis*". Des Weiteren wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *H. pylori* und chronischer Gastritis festgestellt. Im Jahr 1989 erfolgte durch Goodwin et al. eine Umbenennung in "*Helicobacter pylori*", da der Erreger eine spiralförmige Struktur aufweist (37). In den 1990er Jahren erlangte die Eradikationstherapie von *H. pylori* in Bezug auf die peptische Ulkuskrankheit an Bedeutung, was zu einer nachhaltigen Heilung letzterer führte. Für ihre diesbezüglichen Forschungsleistungen wurden Marshall und Warren im Jahr 2005 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet (38).

1.3.2 Morphologie und Pathogenese-Mechanismen

H. pylori ist ein gramnegatives, mikroaerophiles Bakterium von gekrümmter Form (**Abbildung 4**). Um die Kolonialisierung der Magenschleimhaut zu optimieren, wurden verschiedene Mechanismen entwickelt.

An einem der Zellpole befindet sich ein Bündel rotierender Geißeln, welches für eine hohe Beweglichkeit verantwortlich ist (38). Die Bewegungsrichtung wird durch pH- und Bikarbonatgradienten gesteuert. Dies ermöglicht das Eindringen in die Schleimschicht (39).

H. pylori produziert große Mengen an Urease, wodurch das Bakterium in der Lage ist, niedrige pH-Werte zu tolerieren. Das Enzym ermöglicht die Spaltung von Harnstoff in Ammoniak und Kohlendioxid. Aufgrund des stark basischen pH-Werts von Ammoniak wird die Magensäure in der direkten Umgebung des Bakteriums neutralisiert (40).

Der Begriff Adhäsion beschreibt einen Prozess, durch den *H. pylori* sich im Epithel des Magens verankert. Adhäsine sind Oberflächenmoleküle, die sich an der äußeren Zellmembran des Bakteriums befinden. Diese binden an Rezeptoren der Wirtszellen und schaffen so eine Anhaftung von *H. pylori* an die Schleimhaut (41).



Abbildung 4: *H. pylori*, eingefärbtes Transmissionselektronenmikroskopie-Bild (42)

Vakuolisierendes Cytotoxin A

Das vakuolisierende Cytotoxin A (VacA) wird von vielen *H. pylori* Stämmen gebildet. Der Effekt des Toxins unterscheidet sich je nach betroffener Zellart. In Epithelzellen wird die Bildung von anionselektiven Membrankanälen angeregt. Dadurch werden intrazelluläre Vakuolen erzeugt, die mit Endosomen vergleichbar sind (6). Des Weiteren wird durch die Zerstörung von Mitochondrien Cytochrom c frei, welches die Induktion von Apoptose und Autophagie anregt. Zudem hemmt VacA die Proliferation von T- und B-Zellen, was eine reduzierten Immunantwort des Wirts gegenüber *H. pylori* zu Folge hat (43). Alle *H. pylori*-Stämme tragen das VacA-Gen. Es gibt allerdings Variationen in der Gensequenz, welche zu einer unterschiedlich hohen Toxizität und somit Schwere der Erkrankung führt (44).

Cag-Pathogenitätsinsel

Bestimmte *H. pylori*-Stämme weisen in ihrem Genom einen Genabschnitt (Cytotoxin assoziiertes Gen A) auf, der unter anderem für die Kodierung eines Effektorproteins (CagA) sowie des Typ IV-Sekretionssystems (T4SS) zuständig ist. Dieser Genabschnitt wird als cag-Pathogenitätsinsel bezeichnet (45). Nachdem das Bakterium mittels Adhäsion an die Wirtszelle bindet, transloziert T4SS eine Mehrzahl an Effektormolekülen, darunter CagA, in das Zellinnere (**Abbildung 5**). Es folgt eine Interaktion mit Targetmolekülen und Beeinflussung der intrazellulären Kommunikation, sowie der Zellfunktion (38). Des Weiteren wird die Struktur von tight junctions zwischen den Epithelzellen beeinträchtigt, was zu gestörten Zellkontakten führt (46). Weitere Effekte von CagA sind eine Destabilisierung des Genoms, DNA-Schäden und eine Aktivierung des Wnt-Signalwegs, welcher in der Tumorentstehung eine Rolle spielt. Das Vorhandensein der cag-Pathogenitätsinsel ist der entscheidende Faktor in der Pathogenität eines *H. pylori*-Stammes. Infektionen mit CagA-positiven Stämmen gehen mit einer höheren inflammatorischen Aktivität einher als Infektionen mit CagA-negativen Stämmen, welche tendenziell für asymptomatische Verläufe verantwortlich sind (38).

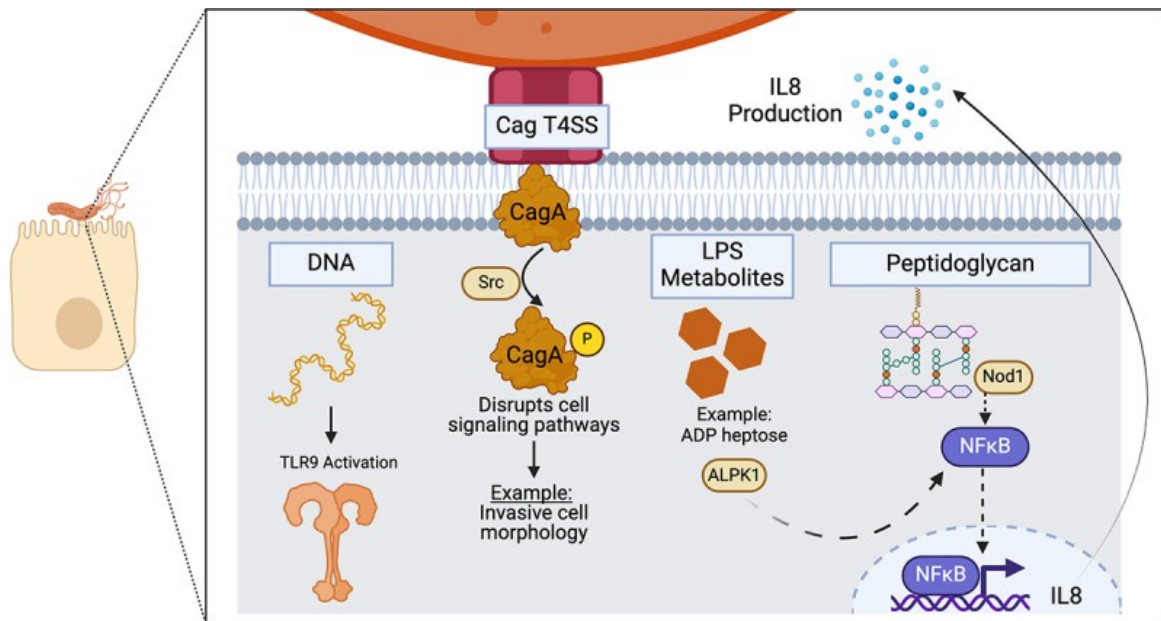


Abbildung 5: Cag T4SS-vermittelte Übertragung von CagA und Nicht-Protein-Substraten in Wirtszellen. Das Cag T4SS ist für die Übertragung von CagA, LPS-Metaboliten, Peptidoglykan und DNA in Wirtszellen erforderlich. Jedes Substrat löst eine zelluläre Reaktion aus. CagA wird durch Tyrosinkinasen (wie Src – cellular/sarcoma Tyrosinkinase) phosphoryliert (P), und phosphoryliertes CagA kann Störungen in einer Vielzahl von Signalwegen verursachen. LPS-Metaboliten und Peptidoglykan lösen mithilfe von ALPK1 (Alpha-Proteinkinase 1) und Nod1 (Nukleotid-bindende Oligomerisierungsdomäne 1) eine NF-κB- (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells) Aktivierung aus, die zur Produktion von IL-8 führt. Die DNA-Translokation bewirkt eine TLR9 (Toll-like-Rezeptor 9)-Aktivierung. (47)

1.3.3 Immunantwort

Die Immunantwort des menschlichen Wirts auf *H. pylori* wird durch verschiedene Mechanismen beeinflusst. Das Bakterium kann seine Oberflächenmoleküle wie Lipopolysaccharide (LPS) und Flagellin, den Hauptbestandteil der Geißel, so modifizieren, dass sie von toll-like-Rezeptoren der Immunzellen nicht erkannt werden. Ein Bestandteil der LPS ist das O-Antigen, welches Ähnlichkeit mit den Blutgruppenantigenen des AB0-Systems hat und deshalb vom Immunsystem nicht als fremd erkannt wird. Dieses Vorgehen wird Immunevasion genannt (11).

Die Interaktion zwischen *H. pylori* und der Wirtszelle führt durch ein Eingreifen in intrazelluläre Signalwege zu der Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen, die eine lokale, sowie systemische Entzündungsreaktion hervorrufen. Vor allem CagA-positive Stämme haben diese Wirkung, aufgrund der von T4SS in die Wirtszelle eingeschleusten Effektormoleküle. Dieser Mechanismus führt unter anderem zu der Entwicklung einer chronischen Gastritis. Es handelt sich um eine Aktivierung des angeborenen Immunsystems.

Die Besiedlung des Magens von *H. pylori* führt im Sinne einer adaptiven Immunantwort zur Bildung von Antikörpern gegen das Bakterium. Diese haben jedoch nur einen geringen Einfluss auf die Bakterienzahl und spielen daher keine Rolle im Schutz gegen *H. pylori* (38).

1.3.4 Epidemiologie und Transmission

Die weltweite Prävalenz von *H. pylori*-Infektionen liegt bei circa 50% mit Schwerpunkten in Afrika, Russland, Mittel- und Südamerika. Die Transmission erfolgt fäkal-oral, über kontaminierte Nahrung und Wasser, sowie oral-oral, wobei die Ansteckung vor allem im Familienverband stattfindet (38). Eine vertikale Übertragung während der Schwangerschaft und Geburt ist nicht wahrscheinlich (48).

Wesentliche Einflussfaktoren für die Infektion scheinen Hygiene- und Lebensstandards, der sozioökonomische Status sowie genetische Faktoren zu sein. Einmal infiziert, kommt es nur in der Minderheit der Fälle zu einer spontanen Clearance. In der Regel bleibt die Infektion ein Leben lang bestehen (38).

1.3.5 *H. pylori*-assoziierte Erkrankungen

H. pylori ist die Hauptursache für chronische Gastritis und die peptische Ulkuskrankheit. Darüber hinaus gilt *H. pylori* als das häufigste karzinogene Pathogen. 90% der malignen Erkrankungen des Magens sind auf eine Infektion mit dem Bakterium zurückzuführen (38).

H. pylori wird mit einer Vielzahl weiterer Erkrankungen in Zusammenhang gebracht, die nicht mit dem Magen in Verbindung stehen. Dazu gehören hämatologische Erkrankungen wie Eisenmangelanämie, Vitamin B12-Mangel und Immunthrombozytopenie, kardiovaskuläre Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und Schlaganfall, sowie metabolische Erkrankungen wie Insulinresistenz, Diabetes mellitus und das metabolische Syndrom (49).

1.3.6 Auswirkungen von *H. pylori* auf das Reproduktionssystem

Neben den genannten Erkrankungen wurden Auswirkungen einer *H. pylori*-Infektion auf das Reproduktionssystem, sowohl bei der Frau als auch beim Mann, beobachtet.

Männliche Fertilität

Im Zusammenhang zwischen einer reduzierten Fertilität des Mannes und einer *H. pylori*-Infektion steht die strukturelle Ähnlichkeit zwischen dem menschlichen Spermium und dem Bakterium im Vordergrund. Spermien sind die einzigen menschlichen Zellen, die eine Geißel besitzen. Evolutionär bedingt besteht eine partielle Homologie zwischen dem menschlichen Tubulin, dem Hauptbestandteil der Geißel, und den bakteriellen Proteinen Flagellin, CagA und VacA. Antikörper, die gegen diese Bestandteile von *H. pylori* gebildet werden, können daher auch an die strukturell ähnlichen Komponenten von menschlichen Spermien binden. Es handelt sich um kreuzreaktive Antikörper (50). Dieser Prozess wird auch als molekulare Mimikry bezeichnet, die einen wesentlichen Faktor in der Entstehung von Autoimmunerkrankungen darstellt (51).

Ein weiterer wesentlicher Einflussfaktor auf die Fertilität des Mannes ist das Vorhandensein der *cag*-Pathogenitätsinsel des infizierenden *H. pylori*-Stammes. Dies hängt möglicherweise mit einer durch CagA gesteigerten Produktion des pro-inflammatorischen Zytokin TNF-alpha zusammen. Bei dem Vergleich der Spermienqualität einer Gruppe mit CagA-positiver und einer Gruppe mit CagA-negativer *H. pylori*-Infektion, zeigte sich in der Gruppe mit CagA-positiven Stämmen eine verminderte Motilität und ein geringerer Anteil an lebenden sowie morphologisch normalen Spermien (52).

Weibliche Fertilität

Auch die weibliche Fertilität wird durch eine Infektion mit *H. pylori* beeinflusst. Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass Infertilität mit einer höheren Rate an *H. pylori*-Infektionen assoziiert ist (53).

Einer der Einflussfaktoren basiert ebenso wie beim Mann auf dem Prinzip der molekularen Mimikry. Bei infizierten Frauen konnten Antikörper gegen *H. pylori* in der Follikelflüssigkeit und im Zervixschleim nachgewiesen werden. Die Antikörper inhibierten *in vitro* die Fortbewegung der Spermien. Analog zum Vorgang im männlichen Körper, werden die Spermien im weiblichen Reproduktionstrakt durch Antikörpern gegen *H. pylori* beeinträchtigt, was zu einer verminderten Fertilität führen kann (54).

Anhand von Rinder Eizellen konnte gezeigt werden, dass Immunglobulin G (IgG) mit seinem fragment-crystalline-Fragment (Fc-Fragment) an Rezeptoren der

Vitellinmembran binden kann. Die Autoren vermuten, dass dieser Vorgang die Interaktion zwischen Eizelle und Spermium beeinflusst (55). Moretti et al. stellen die Hypothese auf, dass die in der Follikelflüssigkeit befindlichen Antikörper gegen *H. pylori* an die Oberfläche der Eizelle binden und den Befruchtungsvorgang stören. Weiters nehmen sie an, dass das freie fragment-antigen-binding-Fragment (fab-Fragment) der gebundenen Antikörper eine Immunreaktion mit den Spermien eingeht und diese beeinträchtigt (54). Die Hypothesen müssen in weiteren Studien geprüft werden.

Es besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen einer *H. pylori*-Infektion und der Ausbildung von Endokrinopathien (56). Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) ist mit einer Prävalenz von 4 bis 18% bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter eine der häufigsten Endokrinopathien (57) und hat einen signifikant negativen Einfluss auf die Fertilität. Die Diagnosestellung erfolgt bei Vorhandensein von zwei der drei folgenden Kriterien: Oligo-/Anovulation, Hyperandrogenismus und polyzystische Ovarien im Ultraschall (58). Die Ursache für PCOS ist unbekannt. Es wird vermutet, dass chronische Entzündungen die Entstehung begünstigen. Yavasoglu et al. konnten zeigen, dass die Prävalenz von *H. pylori* in der Gruppe mit PCOS mit 40% signifikant höher war, als in der Kontrollgruppe mit 20% (56). Tokmak et al. konnten keinen signifikanten Zusammenhang feststellen (59). Es sind weitere Studien erforderlich, um den Zusammenhang zu untersuchen.

Ein weiterer möglicher Zusammenhang besteht zwischen einer Infektion mit CagA-positiven *H. pylori*-Stämmen und Schwangerschaftspathologien wie z. B. Präeklampsie. Präeklampsie ist eine Erkrankung, die sich definitionsgemäß nach der 20. Schwangerschaftswoche in Form einer neu aufgetretenen Hypertonie und Proteinurie präsentiert. Mit einer Prävalenz von 5 bis 7% unter den Schwangeren ist Präeklampsie die häufigste Ursache für maternale und fetale Mortalität. Präeklampsie ist eine Erkrankung der Plazenta, die in zwei Phasen verläuft. Die erste Phase ist durch eine abnormale Plazentation am Beginn des ersten Trimenons charakterisiert. Die zweite Phase erfolgt im zweiten und dritten Trimenon. Es kommt zu der überschießenden Produktion von anti-angiogenen Faktoren seitens der Mutter (60).

Unter Plazentation versteht man die Entwicklung der Plazenta am Beginn der Schwangerschaft. Fetale Zytotrophoblast-Zellen wandern in die Uteruswand ein, wo sie mit den mütterlichen Spiralarterien die Schnittstelle zwischen Mutter und Fetus

bilden, welche für die Nährstoffversorgung des Fetus essenziell ist. Kommt es zu einer fehlerhaften Invasion der Zytotrophoblast-Zellen, kann der Umbau der Spiralarterien nicht vollständig durchgeführt werden und eine Präeklampsie kann entstehen (60).

Anti-CagA-Antikörper erkennen und binden an Antigene, die von Endothelzellen exprimiert werden. Aufgrund des endothelialen Ursprungs der Trophoblast-Zellen, findet zwischen den Antikörpern und dem Bestandteil beta-Actin der Zytotrophoblast-Zellen eine Kreuzreaktion statt. Dadurch wird die Invasionsfähigkeit der Zytotrophoblast-Zellen beeinträchtigt und eine Präeklampsie begünstigt (61). Eine Metaanalyse konnte zeigen, dass eine Infektion mit *H. pylori* das Präeklampsie-Risiko verdoppelt (62).

Das Definitionskriterium für die intrauterine Wachstumsrestriktion (Intrauterine Growth Restriction - IUGR) ist ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile, korrigiert für das Gestationsalter (63). Ein Risikofaktor für eine IUGR ist Präeklampsie. Cardaropoli et al. konnten zeigen, dass eine Infektion mit CagA-positiven *H. pylori*-Stämmen das Risiko einer Präeklampsie mit der Komplikation einer IUGR erhöht. Das Risiko einer Präeklampsie ohne IUGR ist durch eine Infektion nicht erhöht. Weiters wurde beobachtet, dass eine IUGR ohne Präeklampsie nicht mit einer *H. pylori*-Infektion in Verbindung steht (64). In einer Studie am Mausmodell konnte bei mit CagA-positiven Stämmen infizierten Mäusen ein geringeres Geburtsgewicht beobachtet werden (65).

Eine *H. pylori*-Infektion kann nach der erfolgreichen Etablierung einer Schwangerschaft weitere Pathologien begünstigen, die den Schwangerschaftsverlauf negativ beeinflussen (66).

Hyperemesis gravidarum (HG) betrifft rund 2% der Schwangeren und ist gekennzeichnet von starker Übelkeit und Erbrechen über das erste Trimenon hinaus. HG kann zu Dehydration, Gewichtsverlust und einer Störung des Säure-Basen-Haushalts führen (67). Gross et al. beobachteten ein dadurch erhöhtes Risiko für Wachstumsrestriktion, ein vermindertes Geburtsgewicht und fetale Anomalien (68). Die Ursache für HG ist ungeklärt. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass eine Infektion mit *H. pylori* das Risiko für HG erhöht (69).

Die Eisenmangelanämie führt zur Einschränkung des Immunsystems sowie von kognitiven und reproduktiven Funktionen. In einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *H. pylori* und

Eisenmangelanämie besteht. Der Einfluss von *H. pylori* auf den Eisenstoffwechsel ist noch unklar. Muhsen et al. vermuten, dass Bakterium und Wirt um das Eisen in der Nahrung konkurrieren (70). Es konnte gezeigt werden, dass eine Eisenmangelanämie infolge einer Infektion mit *H. pylori* mit intrauteriner Wachstumsrestriktion und Hyperemesis gravidarum assoziiert ist (66).

1.3.7 Therapie

Eine Eradikationstherapie bei einer *H. pylori*-Infektion ist nachweislich empfehlenswert, da der Nutzen die Risiken der Therapie überwiegt. Langzeitfolgen wie Gastritis, die peptische Ulkuskrankheit und Malignome können verhindert werden (42). Auch im Rahmen der ART ist die Eradikation von *H. pylori* als sinnvoll zu bewerten (71). Bei der Wahl der Therapie spielt die Resistenzrate der in Frage kommenden Antibiotika in der jeweiligen Region eine wichtige Rolle. Ebenso sind Faktoren wie Kosten, Adhärenz und Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Die First-Line-Therapie ist die Bismut-Quadrupeltherapie, bei der drei Antibiotika und ein Protonenpumpeninhibitor für 10 bis 14 Tage verabreicht werden. Bei korrekter Anwendung kann eine Eradikationsrate von 88,5% erreicht werden. Bei Resistenz gegen ein Antibiotikum stehen mehrere alternative Therapieschemata zur Verfügung. Zur Verbesserung der Adhärenz kann ein Kombinationspräparat verabreicht werden. Um gastrointestinales Nebenwirkungen entgegenzuwirken, wird die Gabe von Probiotika empfohlen (42).

1.4 Forschungsfrage

Wie gestaltet sich der Zusammenhang zwischen versteckten chronischen Entzündungen – insbesondere einer Infektion mit Helicobacter pylori – und dem Therapieausgang der Fertilitätsbehandlung von Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen und wie beeinflusst die Behandlung der Entzündungen den Therapieausgang?

Teilfragen, die im Rahmen der Diplomarbeit behandelt wurden:

- *Wie viele RIF-Patientinnen sind von einer H. pylori-Infektion betroffen?*
- *Wie unterscheidet sich der Therapieausgang von H. pylori positiven und negativen RIF-Patientinnen?*
- *Wie viele RIF-Patientinnen sind von einer Infektion im dentalen, HNO-, oder gynäkologischen Bereich betroffen?*

- *Wie ist der Therapieausgang von RIF-Patientinnen nach Behandlung der versteckten Entzündung im dentalen, HNO-, oder gynäkologischen Bereich?*

In dieser Pilotstudie soll eine erste Abschätzung erfolgen, ob sich eine positive *H. pylori*-Infektion auf den Erfolg der Kinderwunschbehandlung von RIF-Patientinnen auswirkt. Es wird erwartet, dass positive *H. pylori*-Infektionen den Ausgang der Kinderwunschbehandlung (biochemische Schwangerschaft, klinische Schwangerschaft, Lebendgeburt) negativ beeinflussen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Diplomarbeit behandelt eine Pilotstudie, die sich mit der Analyse retrospektiver Daten des Kinderwunsch Institut Schenk GmbH befasst. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (36-036 ex 23/24) wurde zur Erstellung der Arbeit eingeholt. In diese Studie wurden 260 Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen, bei denen der *H. pylori*-Status im Kinderwunsch Institut Schenk GmbH bestimmt wurde, eingeschlossen.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Patientinnen bei denen im Zeitraum Februar 2019 bis September 2023 der *H. pylori*-Status mittels Enzym-Immunoassays (EIA) bestimmt wurde
- Patientinnen mit wiederholtem Implantationsversagen
- Patientinnen im Rahmen reproduktionsmedizinischer Maßnahmen
- Patientinnen zwischen 18 und 45 Jahren

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Mangelnde Anamnese: fehlende Erhebung der zu untersuchenden Parameter

2.1.3 Hauptzielgröße

Die Hauptzielgröße der Studie ist der *H. pylori*-Immunglobulin A (U/ml) Status, welcher mittels Enzym-Immunoassay bestimmt wurde. Bei einem Grenzwert von $\text{IgA} \geq 30 \text{ U/ml}$ wurde der *H. pylori*-Status als positiv gewertet.

2.1.4 Nebenzielgröße

Folgende relevante Parameter der Reproduktionsmedizin wurden als Nebenzielparameter erhoben:

- Alter
- Body-Mass-Index
- Anzahl der intrauterinen Inseminationen
- Anzahl der Embryotransfers
- Anzahl positiver hCG-Tests
- Anzahl klinischer Schwangerschaften

- Therapieausgang: Das Stattfinden einer Lebendgeburt wurde als erfolgreicher Therapieausgang gewertet.
- Andere versteckte chronische Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich
- Mikrobiologische Ergebnisse vaginaler Abstriche und Endometrium-Biopsien (Pipelle)

2.2 Datenschutz

Die Patientinnendaten wurden anonymisiert. Das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH verwendet ein Kodierungssystem, in welchem Patientinnen eindeutig einer Identifikationsnummer zugeordnet sind. Über diese Nummer können Nachverfolgungen bezüglich sekundärer Endpunkte der Studie allein durch das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH überwacht werden.

2.3 Statistische Analyse

Die Analyse der quantitativen Variablen wurde mittels deskriptiver Statistik mit dem Program SPSS (Statistical Package of the Social Science) durchgeführt. Hierfür wurde die Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test und Shapiro-Wilk Test geprüft. Weiters wurden Korrelationsanalysen mit dem Pearson-Korrelationskoeffizient, zur Überprüfung möglicher linearer Zusammenhänge – zwischen *H. pylori*-Status und den quantitativen Variablen BMI und Alter – vorgenommen.

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen den kategorischen Variablen *H. pylori*-Status und Therapieausgang bzw. Vorhandensein von Bakterien im Reproduktionstrakt wurde der Chi-Quadrat Test durchgeführt. Phi und Cramer-V wurden verwendet, um die Stärke des Zusammenhangs festzustellen.

Ein p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen und zur Interpretation der statistischen Signifikanzniveaus herangezogen.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Streu- und Tortendiagrammen.

- Nullhypothese H0: „Ein positiver *H. pylori*-Status ($IgA \geq 30$ U/ml) hat keine Auswirkung auf das Auftreten eines wiederholten Implantationsversagens.“
- Alternativhypothese H1: „Ein positiver *H. pylori*-Status ($IgA \geq 30$ U/ml) hat Auswirkung auf das Auftreten eines wiederholten Implantationsversagens.“

3 Ergebnisse

3.1 Assoziation von *H. pylori*-Status und Therapieausgang der ART

Das Patientinnenkollektiv (n = 237) wurde auf den *H. pylori*-Status untersucht. 47 Patientinnen (19,8%) waren *H. pylori* positiv, während bei 190 Patientinnen (80,2%) keine Infektion nachgewiesen wurde. **Abbildung 6** zeigt die Anteile *H. pylori* positiver und negativer Patientinnen.

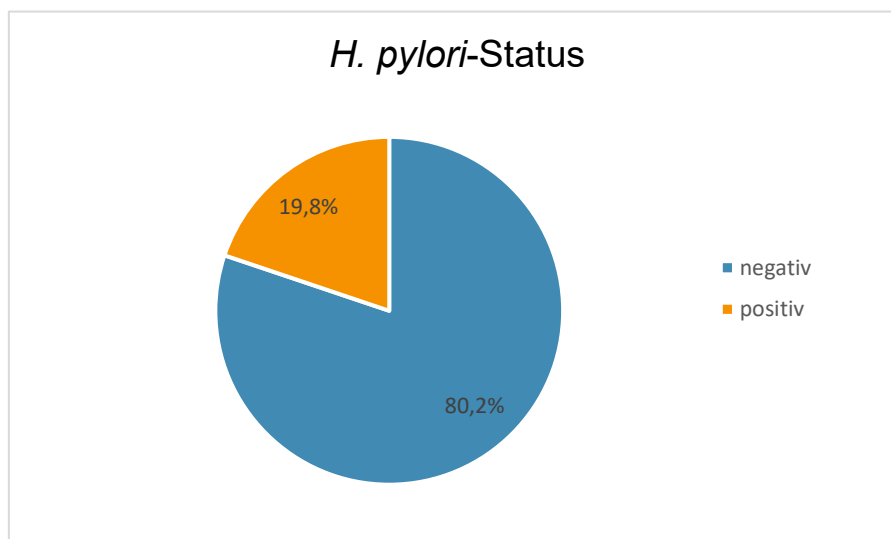


Abbildung 6: Anteil an *H. pylori*-Infektionen

In der Gruppe der *H. pylori* positiven Patientinnen (n = 47) hatten 17 Patientinnen (36,2%) einen erfolgreichen Therapieausgang. In der Gruppe der *H. pylori* negativen Patientinnen (n = 190) hatten 70 Patientinnen (36,8%) einen erfolgreichen Therapieausgang.

Es wurde mittels Chi-Quadrat-Test eine Korrelationsanalyse zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen *H. pylori*-Status und Anzahl positiver Schwangerschaftstests im Therapieverlauf durchgeführt (siehe **Tabelle 1** und **2**). Es ergab sich ein leicht negativer Zusammenhang mit einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von $r = 0,257$. RIF-Patientinnen mit *H. pylori*-Infektion erreichten im Therapieverlauf tendenziell weniger positive Schwangerschaftstests als RIF-Patientinnen ohne *H. pylori*-Infektion.

Tabelle 1: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und Anzahl positiver hCG-Tests

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	7,748 ^a	6	,257
Likelihood-Quotient	9,125	6	,167
Zusammenhang linear mit linear	3,440	1	,064
Anzahl der gültigen Fälle	236		

a. 7 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,40.

Tabelle 2: Kreuztabelle des *H. pylori*-Status und der Anzahl positiver hCG-Tests

		pos HCG							Gesamt
		0	1	2	3	4	5	6	
HeliPosNeg	0	84	55	28	15	4	2	1	189
	1	29	11	5	1	0	0	1	47
Gesamt		113	66	33	16	4	2	2	236

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen einer *H. pylori*-Infektion und dem Therapieausgang wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe **Tabellen 3** und **4**). Dabei ergab sich ein schwach positiver Zusammenhang mit einem Phi-Koeffizienten sowie einem Pearson-Chi-Quadrat-Wert von $r = 0,223$. Dies deutet darauf hin, dass Patientinnen mit einer diagnostizierten und behandelten *H. pylori*-Infektion tendenziell häufiger einen positiven Therapieausgang aufwiesen.

Tabelle 4: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und Therapieausgang 1/2

Chi-Quadrat-Tests			
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	4,380 ^a	3	,223
Likelihood-Quotient	3,769	3	,287
Anzahl der gültigen Fälle	237		

a. 4 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,20.

Tabelle 3: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und Therapieausgang 2/2

Symmetrische Maße			
		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,136	,223
	Cramer-V	,136	,223
Anzahl der gültigen Fälle		237	

3.2 Assoziation von *H. pylori*-Status und anderen chronischen Entzündungen

3.2.1 Chronische Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich

Im Rahmen der RIF-Abklärung wurde ein Teil der Patientinnen an Zahn- und HNO-Ärzt*innen überwiesen, um chronische Entzündungen im jeweiligen Bereich zu diagnostizieren und gegebenenfalls zu behandeln. Vom gesamten Patientinnenkollektiv (n = 237) wurden 69 Patientinnen (29,1%) sowohl zahn- als auch HNO-ärztlich abgeklärt. 16 Patientinnen (6,8%) besuchten nur den*die HNO-Ärzt*in, während bei 13 Patientinnen (5,5%) nur eine dentale Abklärung erfolgte. Bei 139 Patientinnen (58,6%) fand keine weitere Abklärung statt (siehe **Abbildung 7**).

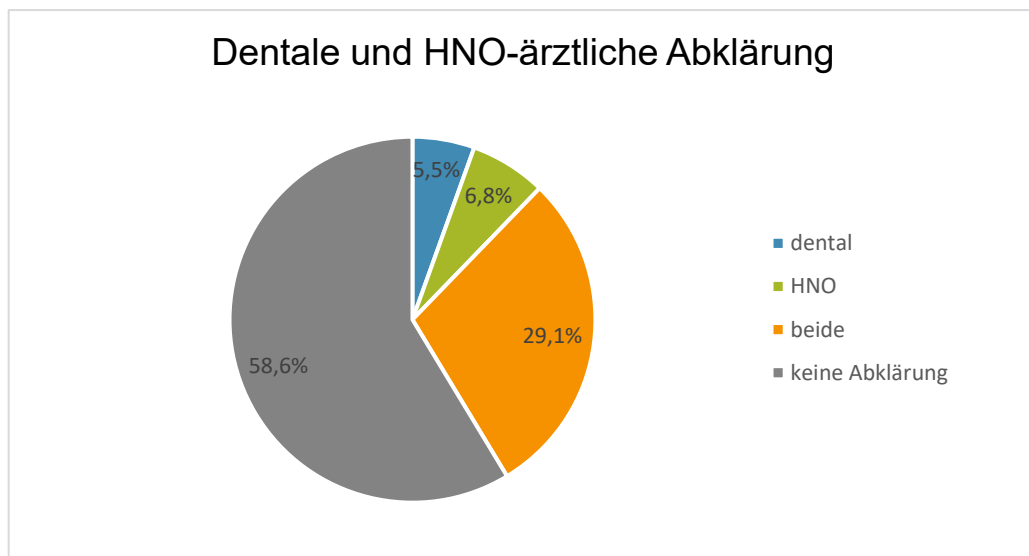


Abbildung 7: Anteil dentaler und HNO-ärztlicher Abklärungen

Von 99 zahn- und/oder HNO-ärztlich untersuchten Patientinnen, konnte bei 31 Patientinnen (31,3%) eine versteckte Entzündung festgestellt werden, während bei 68 Patientinnen (68,7%) der Befund unauffällig war (siehe **Abbildung 8**).

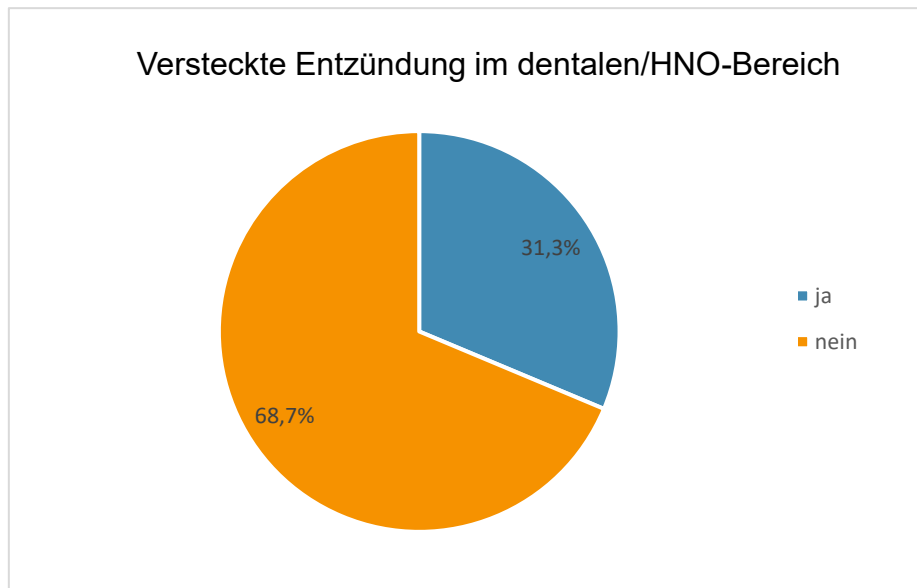


Abbildung 8: Anteil versteckter Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich

Weiters wurde geprüft, ob *H. pylori*-positive Patientinnen auch eine versteckte Entzündung im dentalen und/oder HNO-Bereich aufwiesen. Unter den Patientinnen mit positivem *H. pylori*-Status ($n = 26$) bestand bei 8 Patientinnen (30,8%) auch eine versteckte Entzündung. Bei *H. pylori* negativen Patientinnen ($n = 73$) hatten 23 Patientinnen (31,5%) eine versteckte Entzündung.

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen *H. pylori*-Status und Vorhandensein einer versteckten Entzündung wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe **Tabelle 5**). Mit einem Phi-Koeffizienten von $-0,007$ besteht kein Zusammenhang.

Tabelle 5: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und versteckten Entzündungen im dentalen und HNO-Bereich

Symmetrische Maße		Wert	Näherungsw eise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	-,007	,944
	Cramer-V	,007	,944
	Kontingenzkoeffizient	,007	,944
Anzahl der gültigen Fälle		99	

3.2.2 Chronische Entzündungen im Reproduktionstrakt

Vom gesamten Patientinnenkollektiv ($n = 237$) wurde bei 113 Patientinnen (47,7%) im vaginalen Abstrich und in der Pipelle keine versteckte Entzündung festgestellt oder keine Probe entnommen. Bei 124 Patientinnen (52,3%) war eine versteckte Entzündung objektivierbar.

Es wurde geprüft, ob bei Patientinnen mit positivem *H. pylori*-Status (n = 47) auch eine versteckte Entzündung im Reproduktionstrakt vorlag, was bei 28 Patientinnen (59,6%) der Fall war. Bei Patientinnen mit negativem *H. pylori*-Status (n = 190) wurde bei 96 Patientinnen (50,5%) eine versteckte Entzündung diagnostiziert. Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen *H. pylori*-Status und einer versteckten Entzündung im Reproduktionstrakt wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe **Tabelle 6** und **7**). In dieser konnte mit einem Phi-Koeffizienten von $r = 0,072$ kein Zusammenhang festgestellt werden.

Tabelle 6: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und versteckte Entzündungen im Reproduktionstrakt 1/2

Chi-Quadrat-Tests					
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	1,237 ^a	1	,266		
Kontinuitätskorrektur ^b	,900	1	,343		
Likelihood-Quotient	1,244	1	,265		
Exakter Test nach Fisher				,328	,171
Zusammenhang linear-mit-linear	1,231	1	,267		
Anzahl der gültigen Fälle	237				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 22,41.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Tabelle 7: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und versteckte Entzündungen im Reproduktionstrakt 2/2

Symmetrische Maße			Näherungsweise Signifikanz
		Wert	
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi	,072	,266
	Cramer-V	,072	,266
	Kontingenzkoeffizient	,072	,266
Anzahl der gültigen Fälle		237	

Zwischen dem *H. pylori*-Status und dem Vorhandensein weiterer Bakterien im weiblichen Reproduktionstrakt besteht mit einem Phi-Koeffizienten von $r = 0,072$ kein Zusammenhang. In **Abbildung 9** ist zu sehen, dass Staphylococcus und Enterococcus gemeinsam annähernd die Hälfte der in der Schleimhautprobe detektierten Bakterien ausmachten.

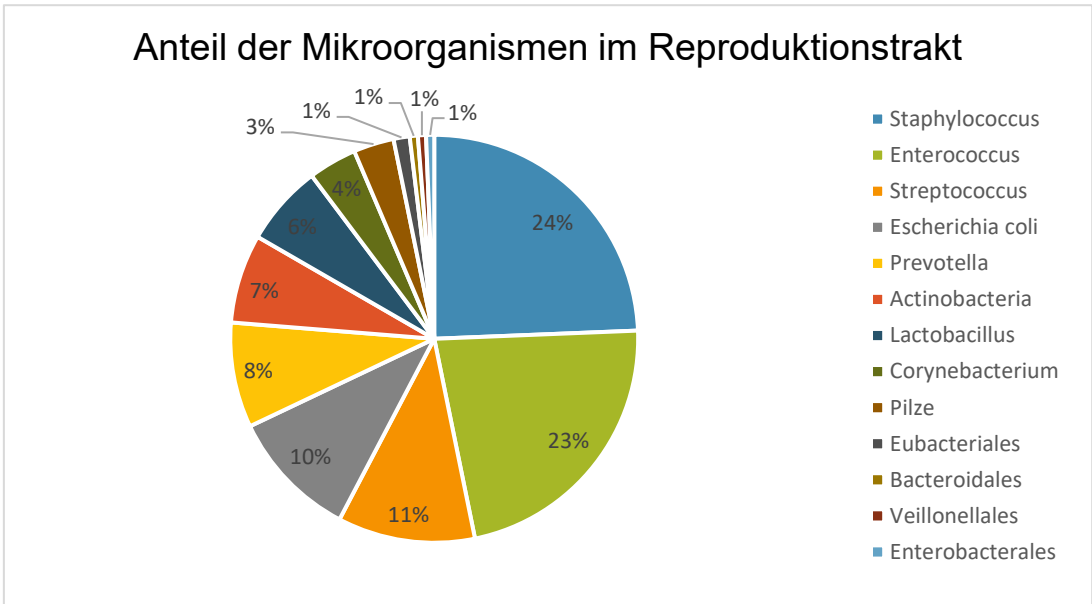


Abbildung 9: Anteil der Mikroorganismen im Reproduktionstrakt

3.2.3 Therapieausgang nach Behandlung

In der Gruppe der Patientinnen, bei denen eine Behandlung aufgrund einer chronischen Entzündung im dentalen, HNO- und/oder gynäkologischen Bereich erfolgte (n = 105), wurde bei 48 Patientinnen (45,7%) im weiteren Verlauf ein positiver Schwangerschaftstest durchgeführt. In der Gruppe der Patientinnen, die nicht aufgrund einer Infektion therapiert wurden (n = 132), konnte bei 39 Patientinnen (29,5%) ein positiver Schwangerschaftstest erzielt werden.

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen einer therapierten Infektion und dem Erzielen eines positiven Schwangerschaftstests wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe **Tabelle 8**). Mit einem Phi-Koeffizienten und Cramer-V-Wert von $r = 0,195$ ergab sich ein schwach positiver Zusammenhang, welcher nicht signifikant ist ($p = 0,030$).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse therapierte Infektion und positive hCG-Tests

Symmetrische Maße		Wert	Näherungsw eise Signifikanz
Nominal- bzgl. Nominalmaß	Phi		
	Cramer-V	,195	,030
Anzahl der gültigen Fälle		237	

3.3 Assoziation von *H. pylori*-Status und BMI/Alter

Der **Tabelle 9** ist die Prüfung auf Normalverteilung der Nebenzielgrößen zu entnehmen. Es wurden der Kolmogorov-Smirnov Test und Shapiro-Wilk Test angewandt. Nachdem die Werte für die Signifikanz bei allen Variablen unter 5% liegen, kann die Nullhypothese, dass eine Normalverteilung vorliegt, verworfen werden. Es besteht keine Normalverteilung der Nebenzielgrößen.

Tabelle 9: Tests auf Normalverteilung der Nebenzielgrößen

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
BMI	,134	209	<,001	,913	209	<,001
Alter (zZ Helico-Abnahme)	,079	209	,003	,986	209	,034
IUI	,224	209	<,001	,780	209	<,001
Transfers	,147	209	<,001	,903	209	<,001
pos HCG	,241	209	<,001	,786	209	<,001

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

Zur Prüfung des Zusammenhangs zwischen *H. pylori*-Status und BMI wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt (siehe **Tabelle 10**). Mit einem Pearson-Korrelationskoeffizient von $r = -0,059$ ergab sich ein leicht negativer Zusammenhang, welcher nicht signifikant ist ($p = 0,394$). In **Abbildung 10** ist das Streudiagramm zu sehen, in welchem visuell keine Korrelation feststellbar ist.

Tabelle 10: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und BMI

Korrelationen			
		Helicobacter ml	BMI
Helicobacter ml	Pearson-Korrelation	1	-,059
	Sig. (2-seitig)		,394
	N	237	210
BMI	Pearson-Korrelation	-,059	1
	Sig. (2-seitig)	,394	
	N	210	210

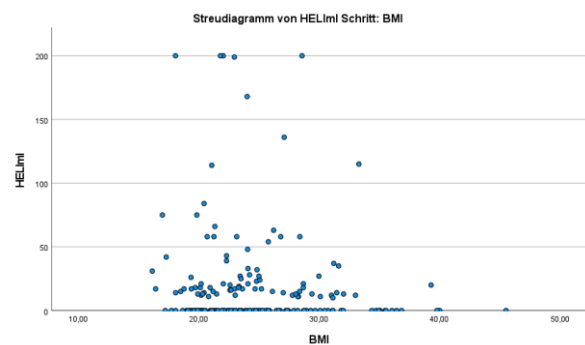


Abbildung 10: *H. pylori*-Status und BMI

Die Korrelationsanalyse von *H. pylori*-Status und Alter ergab mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $r = -0,033$ einen leicht negativen Zusammenhang. Dieser ist nicht signifikant ($p = 0,611$) (siehe **Tabelle 11**). In **Abbildung 11** ist das Streudiagramm ersichtlich, in welchem visuell keine Korrelation zu sehen ist.

Tabelle 11: Korrelationsanalyse *H. pylori*-Status und Alter

Korrelationen			
		Alter (bei Abnahme)	Helicobacter ml
Alter (bei Abnahme)	Pearson-Korrelation	1	-,033
	Sig. (2-seitig)		,611
	N	237	237
Helicobacter ml	Pearson-Korrelation	-,033	1
	Sig. (2-seitig)	,611	
	N	237	237

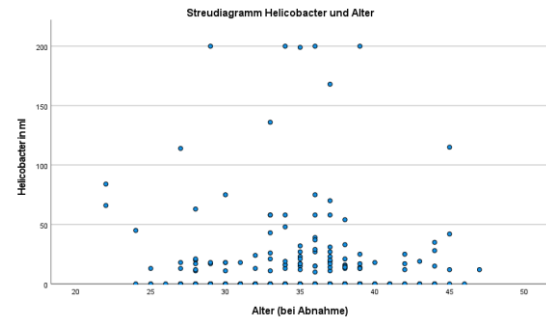


Abbildung 11: *H. pylori*-Status und Alter

4 Diskussion

4.1 Assoziation von *H. pylori*-Status und Therapieausgang der ART

In der vorliegenden Studie waren 19,8% der RIF-Patientinnen positiv auf *H. pylori*. Hajishafiha et al. beobachteten im Patientenkollektiv von 150 Frauen, die sich einer Fertilitätstherapie mit ICSI unterzogen, einen Anteil von 39% mit einer *H. pylori*-Infektion (71). Im Vergleich dazu zeigte sich in einer Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien in der Gruppe der Patient*innen mit Infertilität ein Anteil von 54,9% an *H. pylori* positiven Personen, mit einem *H. pylori* positiven Anteil von 38,8% in der Kontrollgruppe. Die Ursprungsländer der eingeschlossenen Studien waren Italien, Iran, China und Japan (gereiht nach der Größe der jeweiligen Studienpopulation) (53). In Italien liegt der Anteil infizierter Personen an der Gesamtbevölkerung bei 56,2%; im Iran bei 59%; in China bei 55,8% und in Japan bei 51,7% (72).

Die Prävalenz von *H. pylori* variiert stark abhängig von der Region (72), was ursächlich für die Diskrepanz der Metaanalyse (53) und der vorliegenden Studie sein könnte. Die Länder mit der niedrigsten Prävalenz an *H. pylori*-Infektionen weltweit sind die Schweiz (18,9%) und Dänemark (22,1%). In Deutschland liegt die Prävalenz bei 35,3% (72). Für Österreich liegen keine Daten vor, es gilt jedoch anzunehmen, dass eine Ähnlichkeit mit den Werten der Nachbarländer besteht. Die Regionen mit der höchsten *H. pylori*-Prävalenz weltweit sind Afrika (70,1%), Südamerika (69,4%) und der Westen Asiens (66,6%) (72).

Ein Risikofaktor für die Infektion mit *H. pylori* ist ein niedriger sozioökonomischer Status (38). Es ist zu vermuten, dass ein Grund für die niedrige *H. pylori*-Prävalenz in der vorliegenden Studie der höhere sozioökonomische Status von Paaren ist, die die Möglichkeit haben, ART in Anspruch zu nehmen. Diese Annahme wird durch die Studie von Imrie et al. bekräftigt. Es wurde festgestellt, dass Kinder, die mithilfe von ART gezeugt wurden, häufiger von Müttern mit einem höheren sozioökonomischen Status geboren wurden, als Kinder, die auf natürlichem Wege gezeugt wurden (73).

In der vorliegenden Studie wurde beobachtet, dass RIF-Patientinnen mit *H. pylori*-Infektion im Therapieverlauf tendenziell weniger positive Schwangerschaftstests erreichten als RIF-Patientinnen ohne *H. pylori*-Infektion. Im Vergleich dazu, konnten Hajishafiha et al. keine Auswirkung der *H. pylori*-Infektion auf die Schwangerschaftsrate nach der Fertilitätstherapie mit ICSI feststellen. Es wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit CagA-positiven Stämmen und Early Pregnancy Loss (EPL) beobachtet. Das EPL-Risiko war im Beisein der Infektion signifikant erhöht. Dies wurde durch eine vermehrte Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen erklärt (71).

Bei 36,2% der *H. pylori* positiven Patientinnen konnte ein erfolgreicher Therapieausgang im Sinne einer Lebendgeburt beobachtet werden. In der Gruppe der *H. pylori* negativen Patientinnen konnte bei 36,8% ein positiver Therapieausgang beobachtet werden. Patientinnen mit einer diagnostizierten und behandelten *H. pylori*-Infektion wiesen tendenziell häufiger einen positiven Therapieausgang auf. Daraus lässt sich schließen, dass eine Infektion mit *H. pylori* nach erfolgreicher Eradikation keinen bleibenden Einfluss auf die Fertilität hat.

Der CagA-Status wurde nicht getestet. In westlichen Ländern liegt der Anteil an CagA positiven *H. pylori*-Infektionen bei etwa 60% (74). Es ist anzunehmen, dass in dieser Studie ein vergleichbarer Anteil vorliegt. In zukünftigen Arbeiten wäre es von Interesse, den Einfluss des CagA-Status auf die Fertilitätstherapie bei RIF-Patientinnen zu prüfen.

4.2 Assoziation von *H. pylori*-Status und chronischen Entzündungen

Bei 41,4% der Patientinnen fand eine zahn- und/oder HNO-ärztliche Abklärung statt. Von den untersuchten Patientinnen wurde bei 31,3% eine chronische Entzündung diagnostiziert. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Studie von Hart et al., in der bei 34,9% der Studienteilnehmerinnen, die länger als 12 Monate brauchten, um schwanger zu werden, Parodontitis diagnostiziert wurde. In der Gruppe der Teilnehmerinnen, die schneller schwanger wurde, waren nur 25,7% betroffen (75). Parodontitis begünstigt die Freisetzung von pro-inflammatorischen

Zytokinen, welche über die Blutbahn zum Uterus gelangen und dort die Adhäsion und Implantation des Embryos beeinträchtigen (28).

In der vorliegenden Studie wurde geprüft, ob eine Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und Auftreten einer chronischen Entzündung im dentalen und HNO-Bereich bei RIF-Patientinnen besteht. Es konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden. In der Literatur wird allerdings beschrieben, dass die Mundhöhle ein wichtiges Reservoir außerhalb des Magens für *H. pylori* darstellt, wodurch eine Re-Infektion nach Eradikationstherapie vermittelt werden kann (76). Weiters konnte gezeigt werden, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Parodontitis und *H. pylori*-Status besteht (77,78). Eine Behandlung der Parodontitis parallel zur Eradikationstherapie erwies sich als effektiv in der nachhaltigen Therapie der *H. pylori*-Infektion (76). Die Assoziation zwischen *H. pylori*-Status und Erkrankungen des HNO-Bereichs konnte noch nicht nachgewiesen werden (79,80).

Bei 47,7% der Studienteilnehmerinnen wurde eine Probe aus dem Reproduktionstrakt entnommen und auf chronische Entzündungen geprüft. Bei 52,3% der untersuchten Patientinnen konnte eine Entzündung identifiziert werden. Hiratsuka et al. untersuchten RIF-Patientinnen auf das Vorhandensein pathogener Bakterien im Endometrium. Bei 53,4% konnte eine endometriale Dysbiose festgestellt werden, was dem Ergebnis der vorliegenden Studie entspricht (81). Es zeigte sich, dass eine Reduktion der *Lactobacillus*-Population und Zunahme von pathogenen Bakterien die Implantation des Embryos beeinträchtigt und in Zusammenhang mit RIF steht. Als Mechanismus dahinter wird eine lokale Dysregulation des Immunsystems angenommen (82). Es gibt Hinweise, dass eine orale Probiotika-Gabe vaginalen Infektionen vorbeugen kann (83).

Patientinnen mit positivem *H. pylori*-Status wiesen häufiger (59,6%) eine Entzündung im Reproduktionstrakt auf als *H. pylori* negative Patientinnen (50,5%). Statistisch konnte aber kein Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und Vorhandensein einer Infektion nachgewiesen werden. In der Literatur gibt es ebenfalls keinen Hinweis auf eine derartige Assoziation. Beide Infektionen vermitteln unabhängig voneinander einen Anstieg pro-inflammatorischer Zytokine, was die Endometriumrezeptivität reduziert und so RIF begünstigt (54,84).

Nach der erfolgreichen Therapie der Entzündungen im dentalen, HNO- und/oder gynäkologischen Bereich konnte bei 45,7% der Patientinnen im weiteren Verlauf ein positiver Schwangerschaftstest durchgeführt werden. In der Gruppe der Patientinnen, die nicht aufgrund einer chronischen Entzündung therapiert wurden, konnte bei 29,5% ein positiver Schwangerschaftstest erzielt werden. Es konnte ein schwach positiver Zusammenhang zwischen einer therapierten Infektion und einem positiven Ergebnis der Schwangerschaftstests festgestellt werden. Dieser ist statistisch nicht signifikant. Daraus lässt sich schließen, dass eine chronische Entzündung ein Hindernis für eine erfolgreiche Fertilitätstherapie darstellt, nach erfolgreicher Therapie aber keinen nachhaltigen negativen Einfluss hat. In der Literatur gibt es hinsichtlich dessen keinen Hinweis, da longitudinale Daten fehlen (50,85).

4.3 Assoziation von *H. pylori*-Status und BMI/Alter

Helicobacter pylori und BMI

In der vorliegenden Studie konnte tendenziell ein gering negativer Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und BMI beobachtet werden. Je höher der BMI, desto geringer die Wahrscheinlichkeit einer Infektion. In der Literatur ist der Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und Adipositas umstritten. Wu et al. beobachteten in einer Fall-Kontroll-Studie einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen einem BMI >35 und dem *H. pylori*-Status, entsprechend der Ergebnisse der vorliegenden Studie (86). Auch Lender et al. konnten den inversen Zusammenhang beobachten und stellten die Hypothese auf, dass die routinemäßige Eradikation von *H. pylori* ursächlich an der Zunahme von Adipositas beteiligt ist (87).

Kløve et al. konnten keine Assoziation zwischen *H. pylori*-Infektion und Adipositas bei Kindern feststellen. Es wurde allerdings ein Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und Hyperglykämie beobachtet, hinweisend auf eine negative Auswirkung der Infektion auf den Stoffwechsel (88).

Xu et al. konnten in einer Querschnittstudie mit 8820 Teilnehmern einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Status und BMI feststellen, mit der größten Prävalenz in der Gruppe mit einem BMI >30. Weiters wies die *H. pylori* positive Gruppe einen größeren Taillenumfang sowie einen

höheren systolischen und diastolischen Blutdruck auf, hinweisend auf ein ungünstigeres metabolisches Profil (89). In einer Metaanalyse wurde dieser Zusammenhang bestätigt (90). Weiters konnte beobachtet werden, dass eine Infektion mit *H. pylori* Insulinresistenz fördert, was Adipositas begünstigen kann (91). Es müssen weitere Studien durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen BMI und *H. pylori* zu klären.

Helicobacter pylori und Alter

In der vorliegenden Studie konnte tendenziell ein gering negativer Zusammenhang zwischen *H. pylori*-Infektion und Alter beobachtet werden. Jüngere Patientinnen waren somit eher von einer Infektion betroffen als ältere. Hajishafiha et al. (71) beobachteten eine signifikante positive Korrelation zwischen dem *H. pylori*-Status und dem Alter der infertilen Studienteilnehmerinnen. Je älter die Frau mit Infertilität war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit *H. pylori*. Diese Beobachtung spiegelt die kumulative Exposition im Laufe der Zeit wider und ist konträr zu den Daten in der vorliegenden Studie.

Glauber et al. konnten zeigen, dass sich im Laufe des Lebens die Immunantwort auf das Bakterium ändert. Kinder und Jugendliche haben einen erhöhten Anteil an Treg im Zytokin-Profil, während mit dem steigenden Alter ein stetiger Shift zu einer Th1- und Th17-dominanten Immunantwort stattfindet (92). Die altersbedingte Zunahme an pro-inflammatorischen Zytokinen hat eine negative Auswirkung auf die Endometriumrezeptivität und behindert die Implantation des Embryos (9). Daraus lässt sich schließen, dass ältere Frauen mit *H. pylori*-Infektion einen größeren negativen Effekt auf die Fertilität erfahren, als jüngere Frauen mit *H. pylori*-Infektion. Die höhere Infektionsrate sowie die verstärkte pro-inflammatorische Immunantwort älterer Frauen führt zu einem schlechteren Therapieausgang der Fertilitätstherapie, was den Nutzen einer Eradikationstherapie bekräftigt.

Jüngere Patientinnen waren häufiger von *H. pylori* betroffen. In zahlreichen Studien wurde festgestellt, dass ein höheres maternales Alter einen negativen Einfluss auf die Qualität und Quantität der Eizellen hat (93,94). Im Patientinnenkollektiv der vorliegenden Studie hatten mehr jüngere als ältere Frauen eine Infektion. Nach der Eradikation war ein positiver Therapieausgang aufgrund des niedrigeren Alters

wahrscheinlicher, was den positiven Zusammenhang zwischen dem *H. pylori*-Status und einem erfolgreichen Therapieausgang erklären könnte.

4.4 Conclusio

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von *H. pylori*-Infektionen bei RIF-Patientinnen geringer ist als in der Allgemeinbevölkerung. Dennoch erscheint die Bestimmung des *H. pylori*-Status im Rahmen der RIF-Diagnostik sinnvoll, da die Infektion über immunologische Mechanismen – wie eine Dysregulation des Zytokingleichgewichts oder molekulare Mimikry – potenziell die Implantation beeinträchtigen kann. Die Eradikationstherapie ist einfach, kostengünstig und führte in dieser Kohorte zu keinen bleibenden negativen Auswirkungen auf den Erfolg der ART. Im Gegenteil: Patientinnen mit behandelter Infektion erzielten tendenziell bessere Behandlungsergebnisse als Patientinnen ohne *H. pylori*-Nachweis.

Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass die Abklärung und Behandlung einer *H. pylori*-Infektion in die RIF-Diagnostik einbezogen werden sollte. Aufgrund der begrenzten Fallzahl und des retrospektiven Designs ist die Aussagekraft dieser Arbeit jedoch eingeschränkt.

Künftige Studien sollten prospektiv angelegt sein, größere Patientinnenkollektive einbeziehen und auch die Rolle unterschiedlicher *H. pylori*-Stämme sowie mögliche Interaktionen mit anderen chronischen Entzündungen berücksichtigen. Darüber hinaus wäre zu untersuchen, ob bestimmte Subgruppen von Patientinnen – etwa solche mit zusätzlichen immunologischen Risikofaktoren – besonders von einer gezielten *H. pylori*-Diagnostik und -Therapie profitieren.

Literaturverzeichnis

1. Diedrich K, Ludwig M, Griesinger G. Reproduktionsmedizin [Internet]. Springer Medizin; 2013 [zitiert 3. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://link-1.springer-1.com-1001112s3323b.han.medunigraz.at/book/10.1007/978-3-642-30181-0>
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. Dezember 2018;62:2–10.
3. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):411–26.
4. Was bedeutet ICSI? [Internet]. [zitiert 17. August 2025]. Verfügbar unter: <https://drsagiroglu.com/de/blog-de/was-bedeutet-icsi/>
5. ESHRE Working Group on Recurrent Implantation Failure, Cimadomo D, de Los Santos MJ, Griesinger G, Lainas G, Le Clef N, u. a. ESHRE good practice recommendations on recurrent implantation failure. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(3):hoad023.
6. Busnelli A, Reschini M, Cardellicchio L, Vegetti W, Somigliana E, Vercellini P. How common is real repeated implantation failure? An indirect estimate of the prevalence. *Reprod Biomed Online*. Jänner 2020;40(1):91–7.
7. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, Gemmell LC, Goldberg JM, Llarena N, u. a. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. Dezember 2021;116(6):1436–48.
8. Wang Q, Sun Y, Fan R, Wang M, Ren C, Jiang A, u. a. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biol*. Dezember 2022;22(4):100698.
9. Lu X, Cui J, Cui L, Luo Q, Cao Q, Yuan W, u. a. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther*. 22. Juli 2019;10(1):214.
10. Ghasemnejad-Berenji H, Ghaffari Novin M, Hajshafiha M, Nazarian H, Hashemi SM, Ilkhanizadeh B, u. a. Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine on Th1/Th2 balance in women with repeated implantation failure. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. November 2018;107:1277–85.
11. Jiao X, Wang L, Wei Z, Liu B, Liu X, Yu X. Vitamin D deficiency during pregnancy affects the function of Th1/Th2 cells and methylation of IFN- γ gene in offspring rats. *Immunol Lett*. August 2019;212:98–105.
12. Li X, Wang B, Li Y, Wang L, Zhao X, Zhou X, u. a. The Th1/Th2/Th17/Treg paradigm induced by stachydrine hydrochloride reduces uterine bleeding in

- RU486-induced abortion mice. *J Ethnopharmacol.* 9. Jänner 2013;145(1):241–53.
13. Ahmadi M, Abdolmohamadi-Vahid S, Ghaebi M, Dolati S, Abbaspour-Aghdam S, Danaii S, u. a. Sirolimus as a new drug to treat RIF patients with elevated Th17/Treg ratio: A double-blind, phase II randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol.* September 2019;74:105730.
 14. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* 2010;54(2–3):281–94.
 15. Fukui A, Fujii S, Yamaguchi E, Kimura H, Sato S, Saito Y. Natural killer cell subpopulations and cytotoxicity for infertile patients undergoing in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. Juni 1999;41(6):413–22.
 16. Wasilewska A, Grabowska M, Moskalik-Kierat D, Brzoza M, Laudański P, Garley M. Immunological Aspects of Infertility-The Role of KIR Receptors and HLA-C Antigen. *Cells.* 27. Dezember 2023;13(1):59.
 17. Tsao FY, Wu MY, Chang YL, Wu CT, Ho HN. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* März 2018;117(3):204–11.
 18. Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular Markers of Recurrent Implantation Failure-A Review. *Int J Mol Sci.* 18. September 2021;22(18):10082.
 19. Pelusa HF, Pezzarini E, Basiglio CL, Musuruana J, Bearzotti M, Svetaz MJ, u. a. Antiphospholipid and antioangiogenic activity in females with recurrent miscarriage and antiphospholipid syndrome. *Ann Clin Biochem.* September 2017;54(5):577–83.
 20. Zhong Y ping, Ying Y, Wu H tao, Zhou C quan, Xu Y wen, Wang Q, u. a. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci.* 2012;9(2):121–5.
 21. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. Does autoimmunity play a role in the risk of implantation failures? *Neuro Endocrinol Lett.* Februar 2018;38(8):575–8.
 22. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* Dezember 2016;43(4):185–92.
 23. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, Massenzio F, Baldini D, Falagarino T, u. a. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. Mai 2009;61(5):322–9.
 24. Mishra K, Wadhwa N, Guleria K, Agarwal S. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *J Obstet Gynaecol Res.* Juni 2008;34(3):371–8.
-

25. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* September 2016;71(9):557–68.
26. Kolanska K, Alijotas-Reig J, Cohen J, Cheloufi M, Selleret L, d'Argent E, u. a. Endometriosis with infertility: A comprehensive review on the role of immune deregulation and immunomodulation therapy. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. März 2021;85(3):e13384.
27. Nackley AC, Muasher SJ. The significance of hydrosalpinx in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* März 1998;69(3):373–84.
28. Márquez-Arrico CF, Silvestre FJ, Fernández-Reyes M, Silvestre-Rangil J, Rocha M. Is there an association between periodontal disease and infertility? A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1. November 2024;29(6):e866–75.
29. Xu B, Han YW. Oral bacteria, oral health, and adverse pregnancy outcomes. *Periodontol 2000.* Juni 2022;89(1):181–9.
30. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, u. a. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* Dezember 2016;215(6):684–703.
31. Al-Nasiry S, Ambrosino E, Schlaepfer M, Morré SA, Wieten L, Voncken JW, u. a. The Interplay Between Reproductive Tract Microbiota and Immunological System in Human Reproduction. *Front Immunol.* 2020;11:378.
32. Nakagawa K, Sugiyama R. Tacrolimus treatment in women with repeated implantation failures. *Reprod Med Biol.* 2024;23(1):e12558.
33. Wu Y, Li L, Liu L, Yang X, Yan P, Yang K, u. a. Autologous peripheral blood mononuclear cells intrauterine instillation to improve pregnancy outcomes after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* November 2019;300(5):1445–59.
34. Fan L, Sha M, Li W, Kang Q, Wu J, Chen S, u. a. Intrauterine administration of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) improves embryo implantation in mice by regulating local Treg/Th17 cell balance. *J Reprod Dev.* 14. Dezember 2021;67(6):359–68.
35. Li J, Chen Y, Liu C, Hu Y, Li L. Intravenous immunoglobulin treatment for repeated IVF/ICSI failure and unexplained infertility: a systematic review and a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. Dezember 2013;70(6):434–47.
36. Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut Dritte Mittheilung. *Arch Für Mikrosk Anat.* 1. August 1893;42(1):82–152.

37. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*. 23. September 2021;9(4):66.
38. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, u. a. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primer*. 20. April 2023;9(1):1–24.
39. Schreiber S, Konradt M, Groll C, Scheid P, Hanauer G, Werling HO, u. a. The spatial orientation of *Helicobacter pylori* in the gastric mucus. *Proc Natl Acad Sci*. 6. April 2004;101(14):5024–9.
40. Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun*. Juli 1991;59(7):2470–5.
41. Borén T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*. 17. Dezember 1993;262(5141):1892–5.
42. Roberts LT, Issa PP, Sinnathamby ES, Granier M, Mayeux H, Eubanks TN, u. a. *Helicobacter Pylori*: A Review of Current Treatment Options in Clinical Practice. *Life Basel Switz*. 6. Dezember 2022;12(12):2038.
43. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*. Februar 2019;24(1):e12544.
44. Salama NR, Hartung ML, Müller A. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nat Rev Microbiol*. 8. Mai 2013;11(6):385.
45. Kabamba ET, Tuan VP, Yamaoka Y. Genetic populations and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol*. 1. Juni 2018;60:109–16.
46. Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol Lond Engl*. Mai 2010;6(5):851–62.
47. Tran SC, Bryant KN, Cover TL. The *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island as a determinant of gastric cancer risk. *Gut Microbes*. 2024;16(1):2314201.
48. Kitagawa M, Natori M, Katoh M, Sugimoto K, Omi H, Akiyama Y, u. a. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol Res*. August 2001;27(4):225–30.
49. Gravina AG, Zagari RM, Musis CD, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 7. August 2018;24(29):3204.
50. Figura N, Piomboni P, Ponzetto A, Gambera L, Lenzi C, Vaira D, u. a. *Helicobacter pylori* infection and infertility. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Juni 2002;14(6):663–9.

51. Rojas M, Restrepo-Jiménez P, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C, u. a. Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun.* Dezember 2018;95:100–23.
52. Moretti E, Collodel G, Mazzi L, Campagna MS, Figura N. CagA-Positive *Helicobacter pylori* Infection and Reduced Sperm Motility, Vitality, and Normal Morphology. *Dis Markers.* 8. September 2013;35(4):229.
53. Li X, Peng L, Shen X, Yan J, Zhang G. The Association between Infertility and *Helicobacter pylori* Infection: a Meta-Analysis of Case-control Studies. *Clin Lab.* 1. September 2018;64(9):1385–93.
54. Moretti E, Figura N, Collodel G, Ponzetto A. Can *Helicobacter pylori* infection influence human reproduction? *World J Gastroenterol.* 21. Mai 2014;20(19):5567–74.
55. Kellerman SA, Hunter AG. Identification of a receptor on the vitelline membrane of bovine oocytes that recognizes bovine immunoglobulin G. *J Dairy Sci.* Juni 1992;75(6):1443–7.
56. Yavasoglu I, Kucuk M, Cildag B, Arslan E, Gok M, Kafkas S. A novel association between polycystic ovary syndrome and *Helicobacter pylori*. *Am J Med Sci.* September 2009;338(3):174–7.
57. 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 Oxf Engl.* Februar 2010;25(2):544–51.
58. Collée J, Mawet M, Tebache L, Nisolle M, Brichant G. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Oktober 2021;37(10):869–74.
59. Tokmak A, Doğan Z, Sarıkaya E, Timur H, Kekilli M. *Helicobacter pylori* infection and polycystic ovary syndrome in adolescent and young adult patients. *J Obstet Gynaecol Res.* Dezember 2016;42(12):1768–72.
60. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 29. März 2019;124(7):1094–112.
61. Franceschi F, Simone ND, D'Ippolito S, Castellani R, Nicuolo FD, Gasbarrini G, u. a. Antibodies Anti-Caga Cross-React with Trophoblast Cells: A Risk Factor for Pre-Eclampsia? *Helicobacter.* 29. Juni 2012;17(6):426.
62. Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract.* Februar 2018;72(2).
63. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Juni 1988;15(2):237–63.

64. Cardaropoli S, Rolfo A, Piazzese A, Ponzetto A, Todros T. Helicobacter pylori's virulence and infection persistence define pre-eclampsia complicated by fetal growth retardation. *World J Gastroenterol WJG*. 21. Dezember 2011;17(47):5156.
65. Rossi G, Romagnoli S, Lauretti L, Pancotto L, Taccini E, Rappuoli R, u. a. Helicobacter pylori infection negatively influences pregnancy outcome in a mouse model. *Helicobacter*. April 2004;9(2):152–7.
66. Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. Helicobacter pylori and pregnancy-related disorders. *World J Gastroenterol*. 21. Jänner 2014;20(3):654–64.
67. Verberg MFG, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update*. 2005;11(5):527–39.
68. Gross S, Librach C, Cecutti A. Maternal weight loss associated with hyperemesis gravidarum: a predictor of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. April 1989;160(4):906–9.
69. Ng QX, Venkatanarayanan N, De Deyn MLZQ, Ho CYX, Mo Y, Yeo WS. A meta-analysis of the association between Helicobacter pylori (H. pylori) infection and hyperemesis gravidarum. *Helicobacter*. Februar 2018;23(1).
70. Muhsen K, Cohen D. Helicobacter pylori infection and iron stores: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. Oktober 2008;13(5):323–40.
71. Hajishafiha M, Ghasemi-Rad M, Memari A, Najji S, Mladkova N, Saeedi V. Effect of Helicobacter pylori infection on pregnancy rates and early pregnancy loss after intracytoplasmic sperm injection. *Int J Womens Health*. 2011;3:329–35.
72. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, u. a. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. August 2017;153(2):420–9.
73. Imrie R, Ghosh S, Narvekar N, Vigneswaran K, Wang Y, Savvas M. Socioeconomic status and fertility treatment outcomes in high-income countries: a review of the current literature. *Hum Fertil Camb Engl*. Februar 2023;26(1):27–37.
74. Othman KI, Balaky STJ. Investigating the potential association of Helicobacter pylori cagA, vacA s1/s2, iceA1, iceA2, babA2, sabA, and oipA genotypes with gastric disease severity. *Cell Mol Biol Noisy--Gd Fr*. 2. Februar 2025;71(1):88–95.
75. Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. *Hum Reprod Oxf Engl*. Mai 2012;27(5):1332–42.
76. Anand PS, Kamath KP, Anil S. Role of dental plaque, saliva and periodontal disease in Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol*. 21. Mai 2014;20(19):5639–53.

77. Al Asqah M, Al Hamoudi N, Anil S, Al Jebreen A, Al-Hamoudi WK. Is the presence of *Helicobacter pylori* in dental plaque of patients with chronic periodontitis a risk factor for gastric infection? *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. März 2009;23(3):177–9.
 78. Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The Relationship Between Periodontal Disease Attributes and *Helicobacter pylori* Infection Among Adults in the United States. *Am J Public Health*. November 2002;92(11):1809–15.
 79. Hwang MS, Forman SN, Kanter JA, Friedman M. Tonsillar *Helicobacter pylori* Colonization in Chronic Tonsillitis: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 1. März 2015;141(3):245–9.
 80. Kutluhan A, Yurttaş V, Akarca US, Aydın A, Tuncer I, Uğraş S. Possible role of *Helicobacter pylori* in the etiopathogenesis of chronic otitis media. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. November 2005;26(6):1125–7.
 81. Hiratsuka D, Matsuo M, Kashiwabara K, Inoue M, Ishizawa C, Iida R, u. a. Comparison of diagnostic tests for chronic endometritis and endometrial dysbiosis in recurrent implantation failure: Impact on pregnancy outcomes. *Sci Rep*. 10. März 2025;15:8272.
 82. Kumar M, Yan Y, Jiang L, Sze CH, Kodithuwakku SP, Yeung WSB, u. a. Microbiome-Maternal Tract Interactions in Women with Recurrent Implantation Failure. *Microorganisms*. 7. April 2025;13(4):844.
 83. López-Moreno A, Aguilera M. Probiotics Dietary Supplementation for Modulating Endocrine and Fertility Microbiota Dysbiosis. *Nutrients*. 13. März 2020;12(3):757.
 84. Gao X, Louwers YV, Laven JSE, Schoenmakers S. Clinical Relevance of Vaginal and Endometrial Microbiome Investigation in Women with Repeated Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss. *Int J Mol Sci*. 3. Jänner 2024;25(1):622.
 85. Saleh RO, Salahdin OD, Ahmad I, Bansal P, Kaur H, Deorari M, u. a. An updated study of the relationship between bacterial infections and women's immune system, focusing on bacterial compositions with successful pregnancy. *J Reprod Immunol*. September 2024;165:104283.
 86. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med*. 11. Juli 2005;165(13):1552–5.
 87. Lender N, Talley NJ, Enck P, Haag S, Zipfel S, Morrison M, u. a. Review article: Associations between *Helicobacter pylori* and obesity--an ecological study. *Aliment Pharmacol Ther*. Juli 2014;40(1):24–31.
 88. Kløve S, Stinson SE, Romme FO, Butt J, Graversen KB, Lund MAV, u. a. *Helicobacter pylori* seropositivity associates with hyperglycemia, but not obesity, in Danish children and adolescents. *BMC Med*. 11. September 2024;22(1):379.
-

89. Xu C, Yan M, Sun Y, Joo J, Wan X, Yu C, u. a. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and its relation with body mass index in a Chinese population. *Helicobacter*. Dezember 2014;19(6):437–42.
90. Xu X, Li W, Qin L, Yang W, Yu G, Wei Q. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and obesity in Chinese adults: A systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*. 11. September 2019;14(9):e0221076.
91. Gunji T, Matsushashi N, Sato H, Fujibayashi K, Okumura M, Sasabe N, u. a. *Helicobacter pylori* infection significantly increases insulin resistance in the asymptomatic Japanese population. *Helicobacter*. Oktober 2009;14(5):144–50.
92. Araújo GRL, Marques HS, Santos MLC, da Silva FAF, da Brito BB, Correa Santos GL, u. a. *Helicobacter pylori* infection: How does age influence the inflammatory pattern? *World J Gastroenterol*. 28. Jänner 2022;28(4):402–11.
93. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research*. 22. November 2018;7:F1000 Faculty Rev-1835.
94. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Fertil Steril*. März 2014;101(3):633–4.