

Aus dem Institut für Immunologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Kabelitz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

HABITUELLE ABORTE UND AKTIVE IMMUNTHERAPIE MIT PARTNERLYMPHOZYTEN

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

JULIA MAGEZ

aus Ludwigshafen

Kiel 2010

1. Berichtstatter	Prof. Dr. Dietrich Kabelitz
2. Berichtstatter	Prof. Dr. Liselotte Mettler
Tag der mündlichen Prüfung	6. September 2010
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	6. September 2010
Prüfungsvorsitzende, gez.	Prof. Dr. Sabine Adam

IN LIEBE MEINER TOCHTER
LARA SOPHIA GEWIDMET

* * *

UND ALLEN FRAUEN, DIE NACH SCHWEREN
SCHICKSALSSCHLÄGEN DEN MUT ZUM
LEBEN MIT NEUEN PERSPEKTIVEN
WIEDERGEFUNDEN HABEN

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Definitionen

1. Einleitung	1
1.1. Habituelle Aborte	1
1.2. Immuntherapie bei habituellen Aborten	1
1.3. Zielsetzung	3
2. Material und Methoden	5
2.1. Immunologische Erstdiagnostik	5
2.1.1. Labordiagnostische Verfahren	5
2.1.2. Indikation zur Empfehlung einer aktiven Immuntherapie und Ausschlusskriterien	6
2.1.3. Aktive Immuntherapie mit Partnerlymphozyten	7
2.1.3.1. Ablauf der Immuntherapie mit Partnerlymphozyten	7
2.1.3.2. Erfolgskontrolle nach Immuntherapie	7
2.1.3.3. Nebenwirkungen	8
2.2. Auswahlkriterien für die retrospektive Studie	9
2.2.1. Gesamtkollektiv	10
2.2.2. Auswertung	10
2.2.3. Statistik	11
3. Ergebnisse	12
3.1. Prognosekriterien	13
3.1.1. Alter der Frau	13
3.1.2. Aborte vor Immundiagnostik	15
3.1.2.1. Anzahl der Aborte vor Immundiagnostik	15
3.1.2.2. Vitalitätszeichen der Aborte vor Immundiagnostik	17
3.1.2.3. Biochemische Schwangerschaften	19
3.1.3. Alter der Frau und Zahl der Aborte vor Immundiagnostik	20

3.1.4. Sterilität	23
3.1.5. Ausschlussdiagnostik	25
3.2. Therapien und Verlauf	30
3.2.1. Begleittherapien	30
3.2.2. Vergleich der Paare mit/ohne Immuntherapie	32
3.2.2.1. Antikörpernachweis im LCT	33
3.2.3. HLA-sharing	36
3.2.4. Geburten nach Immundiagnostik	37
3.2.4.1. Schwangerschaftsverlauf	37
3.2.4.2. Tod, Fehlbildungen und Krankheiten	37
3.2.4.3. Geschlecht der Kinder	39
3.2.5. Aborte nach Immundiagnostik	39
3.3. Ausblick über den Bezugszeitraum von 24 Monaten hinaus	39
4. Diskussion	43
4.1. Häufigkeit von Aborten	43
4.1.1. Differenzierung von Frühaborten	44
4.1.2. Fetale Vitalitätszeichen	45
4.2. Wertigkeit der Ausschlussdiagnostik bei habituellen Aborten	46
4.2.1. Genetische Faktoren	46
4.2.2. Uterine Ursachen	48
4.2.3. Andrologische Ursachen	49
4.2.4. Thrombophilie-Faktoren	50
4.2.5. Endokrinologische Ursachen	51
4.2.6. Weitere Ursachen	52
4.2.7. Sekundäre Sterilität	53
4.3. Einfluss der Immuntherapie mit Partnerlymphozyten	54
4.3.1. Immunologie der Schwangerschaft	55
4.3.2. HLA-Antikörperbildung und weitere Wirkungen der Immuntherapie	58
4.4. Begleittherapien	59
4.5. Schwangerschaftsverlauf und Geburten	60
4.6. Schlussfolgerungen	62

5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	65
7. Anhang	78
Fragebogen an das Paar	78
Fragebogen an die Gynäkologische Praxis	81
8. Danksagung	83
9. Lebenslauf	84
10. Veröffentlichung der Ergebnisse	86

Abkürzungen und Definitionen

AI	aktive Immuntherapie
ANA	Antinukleäre Antikörper
APC	Antigen präsentierende Zellen
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Asthenozoospermie	Motilität der Spermien weniger als 50 %
AT	Asthen- und Teratozoospermie
DC	Dendritische Zellen
EU	Extrauterin gravidität
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSK	Hysteroskopie
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
ID	Immundiagnostik
IUI	intrauterine Insemination
IVF	In-vitro-Fertilisation
IVIG	Intravenöses Immunglobulin
Kryptozoospermie	Menge der Spermien pro ml Ejakulat < 1 Million
LCT	Lymphozytotoxizitätstest
LIF	Leukaemia inhibitory factor
n.s.	nicht signifikant
OAT	Oligo-Asthen-Teratozoospermie
Oligozoospermie	Menge der Spermien pro ml Ejakulat < 20 Millionen (Grad I), zwischen 5-10 Millionen (Grad II), < 5 Millionen (Grad III)
PIBF	Progesteron induced blocking factor
p.m.	post menstruationem
Polyzoospermie	Spermatozoendichte von 250 Millionen/ml oder mehr als 800 Millionen pro Ejakulat

SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
Teratozoospermie	normale Morphologie bei weniger als 15% der Spermien
Th-Zellen	T-Helfer-Zellen
UK S-H	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
vs.	versus
Z.n.	Zustand nach
z.T.	zum Teil

1. Einleitung

1.1. Habituelle Aborte

Ein Abort ist definiert als Schwangerschaftsverlust vor der Lebensfähigkeit des Kindes mit einem Geburtsgewicht unter 500g (WHO 1977). Die Häufigkeit von spontanen klinischen Aborten wird in der Literatur mit 10 bis 20% angegeben (Regan L 1989) (Whitley E 1999). Diese Zahlen beinhalten im engeren Sinne nur intrauterine Schwangerschaften, die durch Ultraschalluntersuchungen nachgewiesen wurden. Von habituellen Aborten (rezidivierende Spontanaborte, RSA) spricht man, wenn dieses Ereignis dreimal oder häufiger nacheinander auftritt, was bei ungefähr 1 bis 2% der Frauen im gebärfähigen Alter der Fall ist (Wilcox AJ 1988) (Coulam CB 1991).

Als mögliche Ursachen der krankhaften Fehlgeburtneigung kommen genetisch determinierte Ursachen, uterine bzw. anatomische Veränderungen, endokrinologische Faktoren, Infektionen sowie hämostaseologische Störungen in Frage. Des Weiteren werden psychische Belastungen und Umweltfaktoren diskutiert.

Eine diagnostische Abklärung zum Ausschluss mütterlicher Abortursachen wird nach drei Aborten empfohlen (Hinney B 2001) (M Wolff 2005).

In etwa der Hälfte der Fälle lässt sich eine mögliche Ursache diagnostizieren (Stray-Pedersen B 1984) (Clifford K 1994) (Stephenson MD 1996) (Li TC 2002), dagegen sind in 40% - 50% der Fälle keine spezifischen Abortursachen zu eruieren. Diese werden dann als idiopathische Aborte bezeichnet, hierbei vermutet man, dass immunologische Ursachen mitverantwortlich sein können (Zitat: AG Immunologie DGGG 9/06).

1.2. Immuntherapie bei habituellen Aborten

Als Haupthistokompatibilitätskomplex (engl. Major Histocompatibility Complex, MHC) wird die Genregion bezeichnet, in der die sogenannten Leukozyten- oder Transplantationsgene kodiert sind. Beim Menschen sind diese Gene auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 lokalisiert und werden auch als Humane Leukozytenantigene (engl. Human Leukocyte Antigene, HLA) bezeichnet. Das HLA-System wird in drei funktionell und räumlich getrennte Klassen eingeteilt. Die klassischen HLA-Klasse-I-Antigene mit den Isotypen HLA-A, -B, und -C finden sich auf allen kernhaltigen Körperzellen. Daneben gibt es noch nicht

klassische HLA-Klasse-I-Antigene (E, F, G), wobei z.B. HLA-G auf extravillösen Trophoblastzellen exprimiert wird. HLA-Klasse-II-Moleküle mit den Isotypen DP, DQ, DR finden sich überwiegend auf B-Lymphozyten, aktivierten T-Lymphozyten und auf phagozytierenden sowie antigenpräsentierenden Zellen (z.B. Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen).

HLA-Antigene sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen (autologen) und körperfremden (allogenen) Strukturen durch das Immunsystem spielen. Bei jedem Individuum werden zwei Allele (ein mütterliches und ein väterliches) für jeden HLA-Genort exprimiert, somit sind Eltern und ihre Kinder jeweils haploidentisch (zur Hälfte gleich). Bei einer Transplantation sollen die HLA-Antigene von Spender und Empfänger eine weitestgehende Übereinstimmung (sharing) bzw. möglichst wenige Differenzen (mismatches) zeigen, da allogene HLA-Allele Zielstrukturen für immunologische Abstoßungsreaktionen sind.

Seit der Entdeckung des HLA-Systems durch Jean B. Dausset beschäftigt man sich auch mit der Fragestellung, wie der lediglich zur Hälfte HLA-identische Embryo vom Immunsystem der Mutter toleriert wird. 1953 veröffentlichte Peter B. Medawar drei Hypothesen zur immunologischen Situation in der Schwangerschaft: 1. Die Plazenta ist eine wirksame immunologische Barriere zwischen Mutter und Fetus. 2. Der Konzeptus ist nicht immunogen, er ruft daher keine Immunantwort hervor. 3. Die mütterliche Immunantwort wird durch die Schwangerschaft abgeschwächt (Medawar PB 1953). Diese Hypothesen wurden in den Folgejahren modifiziert zum Konzept der „schützenden Immunantwort“ seitens der Mutter gegenüber dem Fetus. Man vermutete, dass diese bei Frauen mit habituellen Aborten gestört ist, da man im Serum von Frauen nach erfolgreichen Schwangerschaften „immunologische blockierende Faktoren“ nachweisen konnte, die bei abortierenden Frauen fehlten (Rocklin RE 1976). Auf Grund der Beobachtung, dass genetisch identische Inzuchtmausstämme mit identischen MHC-Antigenen eine deutlich eingeschränkte Reproduktionsfähigkeit aufweisen, schloss man auf einen Zusammenhang zwischen der Übereinstimmung von MHC- / HLA-Antigenen und Fertilität (Beer 1975). Die ersten Untersuchungen bei Paaren mit habituellen Aborten zeigten dann auch tatsächlich eine erhöhte Übereinstimmung in HLA-Merkmalen (HLA-sharing) (Komlos L 1977). Erklärt wurde dieses Phänomen durch die Hypothese, dass die allogenen väterlichen HLA-Antigenmerkmale des Embryos auf Seiten der Mutter zu einer „schützenden Immunantwort“ führen, die bei zu großer Übereinstimmung unterbleibt. Auf diesen Untersuchungen basierend wurde die Indikation für eine aktive Immuntherapie (AI)

bei Frauen mit habituellen Aborten abgeleitet und 1981 erstmals in Form einer intravenösen Transfusion von Leukozyten verschiedener Spender durchgeführt mit dem Erfolg einer problemlosen Austragung der Schwangerschaft (Taylor C 1981). Eine andere Arbeitsgruppe führte etwa zeitgleich eine Immuntherapie mit paternalen Lymphozyten durch (Beer AE 1981). Diese Immuntherapie erhielt 1985 aufgrund einer randomisierten doppelblind durchgeführten Studie von Mowbray et al. große Popularität (Mowbray JF 1985).

Mitte der achtziger Jahre wurden auch am Institut für Immunologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel erstmals Abortpatientinnen mit einer Immuntherapie in einer modifizierten Art nach Taylor und Faulk erfolgreich behandelt (Westphal E 1987). Aufgrund institutseigener Auswertungen (Westphal E 1987) und anderer Studien wurde die Zielgruppe von Abortpaaren in Kiel sukzessive eingengt auf Paare mit primären Aborten (keine Schwangerschaft bisher erfolgreich ausgetragen) und Frühschwangerschaften (maximal 16. SSW p.m.), da die ätiologisch anders einzustufenden Sekundär- und Spätaborte von einer aktiven Immuntherapie offenbar nicht profitierten (Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group 1994), (Daya S 1994). Derzeit wird bei Paaren mit primären habituellen Aborten die aktive Immuntherapie mit Partnerlymphozyten in einer Modifikation nach Hamilton (zitiert in Worldwide collaborative study, 1994) angewandt. In den 90-er Jahren wurde die Therapie zur Mitbehandlung auf Paare mit Infertilität erweitert, wobei ein positiver Effekt anhand von 686 Paaren nachgewiesen werden konnte (Kling C. 2002a; Kling C. 2002b).

1.3. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Aufgrund des Leidensdrucks der betroffenen Paare erwächst der Wunsch nach einer frühzeitigen und intensiven Diagnostik. Jedoch bleiben trotz umfangreicher Diagnostik in ungefähr der Hälfte aller Fälle die Ursachen für wiederholte Aborte ungeklärt. Dies stellt eine große seelische Belastung besonders für die Frauen dar. Nur für einen Teil dieser Paare kommt, unter der Voraussetzung einer unauffälligen nichtimmunologischen Ausschlussdiagnostik, eine Immuntherapie in Frage.

Zur Immuntherapie bei habituellen Aborten liegen zahlreiche Studien vor, die jedoch aufgrund der Unterschiedlichkeit ihrer Studiendesigns, Eingangs- und Auswertungskriterien und Therapieansätze kaum miteinander vergleichbar sind.

Ziel der vorliegenden Beobachtungsstudie war es, Prognosekriterien für den Ausgang künftiger Schwangerschaften zu erarbeiten, die in der Beratung den Paaren eine realistische Einschätzung der Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft ermöglichen sollen. Dafür wurden mittels einer retrospektiven Aufarbeitung Paare mit mindestens drei primären habituellen Frühaborten (max. 16. SSW p.m.) in der Vorgeschichte hinsichtlich Schwangerschafts-Aborthäufigkeit und Geburt eines Kindes im weiteren Verlauf untersucht. Im Unterschied zu anderen Arbeiten wurde ein zweijähriger Beobachtungszeitraum gewählt und nicht nur die der Untersuchung folgende Schwangerschaft.

Darüber hinaus sollte unter Berücksichtigung der erarbeiteten maßgeblichen Prognosefaktoren die Einflussnahme einer aktiven Immuntherapie, wie sie im hiesigen Institut für Immunologie praktiziert wird, bei einem Teil der Paare ausgewertet werden. Dabei ist nur eine begrenzte Aussage zur Wirkung der Immuntherapie möglich, da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt und keine Randomisierung erfolgt ist. Eine prospektive, randomisierte Studie war aus logistischen und ethischen Gründen nicht durchführbar.

In der mit einer aktiven Immuntherapie behandelten Gruppe sollte ferner untersucht werden, welche Aussagekraft der Nachweis antipaternaler Antikörper in Bezug auf die nachfolgende(n) Schwangerschaft(en) hat und ob der Nachweis antipaternaler Antikörper vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse bezüglich der Immunologie der Schwangerschaft noch einen geeigneten „Marker“ darstellt.

2. Material und Methoden

2.1. Immunologische Erstdiagnostik

Das Patientenkollektiv des Immunologischen Instituts in Kiel zur immunologischen Erstuntersuchung (Immundiagnostik, ID) und ggf. Mitbehandlung sind Paare mit Infertilität, die wegen mehrfachem Implantationsversagen (Hasegawa I 1992) (Kuhn U 1993) (Kling C. 2002a) oder wegen habitueller Frühaborte (Daya S 1994) überwiesen wurden. Die klinische Vorgeschichte der Paare in Bezug auf ihren Kinderwunsch wurde uns nebst den Angaben zur bisherigen Diagnostik und zu Vorerkrankungen/Risikofaktoren anhand eines standardisierten Fragebogens (Anhang) zusammen mit den Blutproben der Paare auf dem Postweg von gynäkologischen Fachpraxen und Einrichtungen aus dem Bundesgebiet zugestellt. An immunologischen Untersuchungen erfolgten dann eine Typisierung der HLA-Klasse-I-Antigene beider Partner und ein Lymphozytotoxizitätstest (LCT) zum Antikörpernachweis. Bereits bei der Erstdiagnostik stimmten die Paare einer weiteren Befragung zu.

2.1.1. Labordiagnostische Verfahren

Die Bestimmung der HLA-Klasse-I-Antigene erfolgte bis zum Jahr 2001 serologisch (dabei werden nur die HLA-Antigene erfasst, die auf der Zelloberfläche exprimiert werden) mittels Lymphozytotoxizitätstest in Mikrotiterplatten (HLA-ABC) nach Terasaki, ab dem Jahr 2002 molekulargenetisch (direkter Nachweis der HLA-Allele, HLA-AB). Bei HLA-Klasse-I-Identität der Partner schloss sich eine HLA-Klasse-II-Typisierung an. Wenn sich auch hier eine Identität ergab, führte dies zum Ausschluss von einer Partnerimmunisierung.

Antipaternale zytotoxische HLA-Antikörper bei der Patientin wurden bei der Erstdiagnostik und nach aktiver Immuntherapie mit dem Mikrolymphozytotoxizitätstest (LCT) nach standardisiertem Verfahren erfasst. Dabei reagieren Humanlymphozyten des Partners in Anwesenheit von Kaninchenkomplement mit den eventuell vorhandenen HLA-Antikörpern im Serum der Frau. Bei Präsenz des entsprechenden Antigens auf der Zelloberfläche und vorhandenem Antikörper bildet sich ein Ag-Ak-Komplex, der zugegebenes Komplement aktiviert und dadurch die Zellmembran lysieren kann. Der zugefügte Farbstoff Eosin färbt lysierte Zellen rot, während intakte Zellen ungefärbt bleiben. Mikroskopisch wird der Anteil roter (lysierter) Zellen ermittelt.

Die Qualitätskontrolle der HLA-Typisierung wie auch der Antikörperbestimmung wurde im Rahmen der Transplantationsdiagnostik über Eurotransplant in Ringversuchen gewährleistet. Die Auswertung erfolgte nach dem Score-Schema nach Terasaki (Terasaki PI 1977).

2.1.2. Indikation zur Empfehlung einer aktiven Immuntherapie und Ausschlusskriterien

Im Prinzip wurde eine bereits im Vorfeld erhobene und von den klinischen Gegebenheiten abhängige nichtimmunologische Ausschlussdiagnostik vorausgesetzt. Dabei wurden folgende Untersuchungen zur Abklärung von habituellen Aborten empfohlen (Hinney B 2001) (M Wolff 2005):

- Chromosomenanalyse des Abortmaterials, soweit möglich
- Karyotypisierung beider Partner
- eventuell genetische Beratung
- vaginale Sonographie/Hysteroskopie
- Hormonanalyse (TSH, LH, Prolaktin, Androgene, Progesteron luteal)
- Ausschluss von Antiphospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper)
- Thrombophilie-Abklärung (Lupus-Antikoagulanz, Faktor-V-Leiden, APC-Resistenz)

Paaren mit drei Frühaborten in gleicher Partnerschaft wurde eine aktive Immuntherapie mit Partnerlymphozyten empfohlen, wenn sie in der HLA-Klasse-I-Typisierung (bzw. bei Identität in der HLA-Klasse-II) in mindestens einem Merkmal different waren und bei der Frau keine zytotoxischen antilymphozytären HLA-Antikörper nachgewiesen wurden.

Ausschlusskriterien waren strukturelle Chromosomenaberrationen bei einem der Partner, ein gemeinsames Kind, ein Spätabort ab der 16. SSW, eine bekannte systemische Autoimmunerkrankung bzw. Kollagenose sowie sonstige chronische Erkrankungen der Frau, die im späteren Leben eine Transplantation erforderlich machen könnten (z.B. Diabetes mellitus, Mukoviszidose). Ausschlusskriterien für eine AI beim Partner (Spender) waren maligne Grunderkrankungen oder infektiöse/chronische Erkrankungen und Tropenreisen (nach den Richtlinien des Blutspendewesens).

2.1.3. Aktive Immuntherapie mit Partnerlymphozyten

2.1.3.1. Ablauf der Immuntherapie mit Partnerlymphozyten

Zwei bis drei Wochen vor dem Behandlungstermin wurde eine Blutprobe des Partners serologisch auf HBsAg (Hepatitis B surface Antigen), HCV-Ak (Hepatitis C Antikörper), HIV-1,-2-Ak (Human Immundeficiency Virus Antikörper), sowie CMV-IgG und IgM (Cytomegalie Immunglobuline) untersucht.

Die Behandlung wurde ambulant durchgeführt. Aus 50 ml venös entnommenem heparinisiertem Vollblut des Partners wurde mittels Dichte-Gradienten-Zentrifugation unter sterilen Bedingungen mit drei sich anschließenden Waschgängen unter Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung ein Lymphozyten-Konzentrat gewonnen. Dieses Konzentrat wurde schließlich in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung suspendiert und nach mikroskopischer Bestimmung des Zellgehalts der Patientin nach gründlicher Hautdesinfektion in ca. 8-10 kleinen Depots intrakutan an der Volarseite des linken Unterarms appliziert.

Die zu injizierende Suspension von 1 ml enthielt neben den angereicherten Lymphozyten, noch ca. 0,4 Millionen Erythrozyten, ca. 60 bis 70 Millionen Thrombozyten und bis zu 5% Granulozyten, Monozyten und weitere Zellpopulationen.

Von 115 Paaren, die sich im Rahmen dieser Studie einer Immuntherapie in Kiel unterzogen, erhielten 83 Paare eine, 30 Paare zwei und zwei Paare drei Therapien binnen 24 Monaten nach ID bzw. bis zur Geburt des 1. Kindes. Dabei wurden der Frau bei der ersten Immuntherapie zwischen 1,2 und maximal 148,8 Millionen Lymphozyten des Partners verabreicht, im Mittel 44,4 +/- 17,4 Millionen Lymphozyten. Bei der zweiten und dritten Immuntherapie waren es zwischen 19,6 und 91,2 Millionen bzw. im Mittel 52,3 +/- 13,5 Millionen Lymphozyten.

2.1.3.2. Erfolgskontrolle nach Immuntherapie

Frühestens 4 Wochen nach der AI erfolgte ein Lymphozytotoxizitätstest zur Bestimmung der antipaternalen Antikörper im Serum der Frau der, wie schon erwähnt, „funktionelle“ d.h. zytotoxische Antikörper erfasst, die in Gegenwart von Komplement Lymphozyten lysieren können. Die Sensitivität der Testung wurde erhöht durch parallel durchgeführte Tests auf

nicht-zytotoxische HLA-Antikörper mittels EAI-Test (Erythrozyten-Antikörper-Rosetten-Inhibitionstest) (Power DA 1983) oder Durchflusszytometrie, die hausintern standardisiert waren. Dabei erfasst man membrangebundene Antikörper. Bei negativem Testergebnis des EAI bzw. der Durchflusszytometrie und des Lymphozytotoxizitätstests wurde eine Wiederholung der Immuntherapie empfohlen.

Für die Auswertungen dieser Arbeit wurde ausschließlich der langjährig etablierte und akkreditierte LCT-Test herangezogen. Während die Konversionsrate im LCT bei der Ersttherapie in unserem Kollektiv bei 36,5% lag, war sie bei der Zweittherapie bei etwa 50%. Die Konversionsrate beim EAI-Test bzw. der Durchflusszytometrie war deutlich höher.

2.1.3.3. Nebenwirkungen

Potentielle Nebenwirkungen nach AI wurden bis Juni 2000 telefonisch erfasst und von diesem Zeitpunkt an standardisiert mittels einem von uns konzipierten Fragebogen 4 bis 6 Wochen nach Immuntherapie. In einer umfangreichen Auswertung von über 2500 behandelten Patientinnen zwischen Juni 2000 und Dezember 2003 im Institut für Immunologie, in die neben der zahlenmäßig geringen Gruppe von Paaren mit habituellen Aborten größtenteils Paare mit wiederholtem Implantationsversagen im IVF/ICSI-Programm eingingen, konnten mögliche immer wieder postulierte Nebenwirkungen der AI wie GvHD (Graft versus Host Disease), die Induktion von Autoimmunität, Auftreten von HDN (Hemolytic disease of the newborn) und NAIT (Neonatale alloimmune Thrombozytopenie) bei Neugeborenen (Moncayo R 1990) (Katz I 1992) (Neulen J 2000) entkräftet werden (Kling C 2005; Kling C 2006a; Kling C 2006b; Westphal E 2000). Die Immuntherapie, wie sie im Institut für Immunologie in Kiel durchgeführt wird, provoziert zumeist örtliche, aber kaum systemische Beschwerden, die einer Impfreaktion vergleichbar sind und nach wenigen Tagen abklingen. Das potentielle Risiko der Sensibilisierung durch weitere Blutbestandteile im Rahmen einer Immuntherapie wird durch die stringente Präparationstechnik der Lymphozyten über Dichtegradienten minimiert, da die übrigen Zellen so reduziert werden, dass sie unterhalb der Sensibilitätsschwelle liegen. Seit 2004 wird zur weiteren Sicherheit eine Rhesus-Prophylaxe bei Paaren mit entsprechender Rhesus-Konstellation durchgeführt. Weiterhin erfolgt vor einer Immuntherapie eine Testung der Frauen auf HPA (human platelet antigen). Frauen, die homozygot für die Thrombozytenantigene HPA-1b und deren Partner Träger von HPA-1a sind, werden seit 2004 von einer Immuntherapie ausgeschlossen.

2.2. Auswahlkriterien für die retrospektive Studie

Für die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Paare erfasst, die zwischen 1996 und 2003 vorgestellt wurden und folgende Anamnesekriterien erfüllten: vor Immundiagnostik mindestens 3 habituelle Aborte (maximal bis zur 16. SSW) in der bestehenden Partnerschaft, die alle spontan eingetreten sein sollten, keine Schwangerschaften oder Kinder aus früheren Beziehungen, Alter der Patientinnen maximal 39 Jahre bei Immundiagnostik und keine Chromosomenanomalie sowohl bei der Patientin als auch bei ihrem Partner. Für die Paare mit einer Immuntherapie war ein weiteres gefordertes Kriterium: keine bestehende Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Immundiagnostik.

Aufgrund dieser Kriterien wurden insgesamt 336 Abortpaare aus der Patientenkartei akquiriert und angeschrieben. Davon hatten 154 Paare (45,8%) eine aktive Immuntherapie (AI) bzw. 182 Paare (54,2%) keine Immuntherapie in Kiel erhalten. Die weitere Erfassung von Daten erfolgte zwischen 2003 und 2006 per Fragebogen und einer telefonischen Kontaktaufnahme mit nahezu allen Patientinnen (siehe Punkt 2.2.1.). Folgende Details wurden erfasst: (a) Abortvorgeschichte (chronologische Abfolge, Gestationsalter, Vitalitätszeichen, ev. Chromosomenuntersuchung), (b) Diagnostik getrennt nach Patientin/ Partner (humangenetische Untersuchung, Spermogramm, Hormonstatus, Gerinnungs- / Autoantikörperdiagnostik, gynäkologische Untersuchungen ggf. Operationen), (c) chronische Grunderkrankungen des Paares, (d) weiterer Verlauf nach ID: Schwangerschaften, Aborte (Chronologie, Gestationsalter, mögliche Ursachen) und/oder Geburt/-en (Schwangerschaftseintritt, -verlauf, Entbindung, Krankheiten und weitere Entwicklung des Kindes), (e) ggf. Sterilitäts- und/oder Begleittherapien.

Paare, die eine Befragung ablehnten, wurden gebeten, den Fragebogen unausgefüllt zurückzuschicken. Diese Möglichkeit wurde jedoch von keinem Paar genutzt.

Zeitgleich wurden ebenfalls die Praxen der Patientinnen angeschrieben, welche die Erstdiagnostik veranlasst hatten. Hier erhielten wir jedoch nur in wenigen Fällen Informationen, da ein Großteil der Patientinnen entweder die Praxis nur zum Zweck der Einsendung der Blutproben aufgesucht hatte oder die Praxis anschließend wechselte, so dass wir uns mehr auf die direkte Befragung der Patientinnen konzentrierten.

2.2.1. Gesamtkollektiv

Von 336 angeschriebenen Paaren war von 84 Paaren (25%) keine Antwort zu erhalten (Umzug, Arztwechsel). 23 Paare (6,8%) wurden nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen. Es stellte sich heraus, dass 6 Paare bereits Aborte oder Kinder aus anderen Partnerschaften und 3 Paare bereits Kinder in der bestehenden Partnerschaft hatten. 2 Paare hatten vor der ID bereits Sterilitätstherapien in Anspruch genommen (IUI, intrauterine Inseminationen) und 12 Paare strebten nach ID keine weitere Schwangerschaft mehr an. Somit erfüllten 229 Paare (68,2%) die oben genannten Kriterien und wurden in die Studie eingeschlossen. Von 144 Paaren erhielten wir einen ausgefüllten Fragebogen, 222 Paare wurden telefonisch kontaktiert und von 30 Paaren erreichten uns Informationen über die behandelnden Praxen. Die Tatsache, dass nur wenige Praxen Informationen geben konnten, könnte sich daraus erklären, dass die Paare aufgrund ihres hohen Leidensdrucks ihre behandelnden Ärzte häufig wechselten.

2.2.2. Auswertung

Der Referenzzeitpunkt für das Alter der Frauen und die Anzahl der Aborte war der Eingang der Proben zur Immundiagnostik. Bei den Paaren ohne AI war der Zeitpunkt der ID auch der Referenzzeitpunkt für den weiteren Verlauf wie z.B. der Schwangerschaftseintritt. Da den Paaren mit AI bis zum Kontrolltest nach Immuntherapie eine sichere Verhütung empfohlen wurde, wurde bei den Paaren mit AI der Zeitpunkt der ersten Behandlung als Referenzzeitpunkt für alle nachfolgenden Schwangerschaften gewählt.

Von 229 ausgewerteten Paaren hatten 115 eine AI und 114 keine AI in Kiel erhalten. Bei 14 Paaren, die ursprünglich eine Empfehlung zur AI hatten, war zwischenzeitlich eine Schwangerschaft eingetreten, so dass sie der Empfehlung zur AI nicht mehr nachgekommen sind. Diese Paare wurden nur bei der Auswertung der Gesamtgruppe mit eingeschlossen, nicht jedoch in der vergleichenden Auswertung der Paare mit/ohne AI, um eine Verzerrung der Auswertung zu vermeiden.

Endpunkt der Beobachtung war ein Beobachtungszeitraum von 24 Monaten bzw. bis zur Geburt des ersten Kindes.

Bei der vergleichenden Auswertung der Paare mit und ohne AI (Punkt 3.2.2.) wurde nur die 1. Schwangerschaft binnen 24 Monaten nach ID und bei der Auswertung des Antikörpernachweises im LCT (Punkt 3.2.2.1.) nur die 1. Schwangerschaft innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach ID ausgewertet.

Bei den Ergebnissen zum HLA-sharing (3.2.3.), den Geburten nach ID (3.2.4.), den Aborten nach ID (3.2.5.) und beim Ausblick über den Bezugszeitraum von 24 Monate hinaus (3.3.) wurden die Paare bis 2005 unterschiedlich lange nachbeobachtet und zwar zwischen 24 Monaten (Paare von 2003) und maximal 108 Monaten (Paare von 1996).

2.2.3. Statistik

Es wurden Mittelwerte, Standardabweichung und Spannweite ermittelt. Der Chi-Quadrat-Test diente zum Vergleich zweier Stichproben und wurde verwendet, um Unterschiede zweier Gruppen (Abort-, Schwangerschafts- und Geburtenrate) zu vergleichen. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

Zwischen den Jahren 1996 und 2003 wurden 229 Patientinnen zur Immundiagnostik vorgestellt, die retrospektiv die Kriterien der Studie erfüllten (Tabelle 1).

Diese 229 Patientinnen hatten insgesamt 763 Aborte (3,3 Aborte pro Paar) vor ID. 171 Paare (74,7%) hatten 3 Aborte, 44 Paare (19,2%) 4 Aborte, 11 Paare (4,8%) 5 Aborte, 2 Paare (0,9%) 6 Aborte und 1 Paar (0,4%) hatte 7 Aborte. Diese 763 Aborte waren zwischen der 5. und der 16. SSW, davon fanden 21,5% (164 Aborte) bis einschließlich der 6. SSW statt, 76% (580 Aborte) vollzogen sich zwischen der 7. und 12. SSW und 2,5% (19 Aborte) zwischen der 13. und 16. SSW.

62 Aborte (8,1% von 763 Aborten) der insgesamt 164 Aborte bis zur 6. SSW resultierten nach so genannten biochemischen Schwangerschaften, d.h. Schwangerschaften, die nur durch eine Urin- und/oder eine Blutuntersuchung nachgewiesen worden waren. Die übrigen 102 Aborte bis zur 6. SSW wie auch die Aborte mit einem höheren Gestationsalter konnten klinisch mittels einer Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden. Der weitere Werdegang dieser Paare wurde über einen definierten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach ID erfasst.

Tabelle 1: Übersicht über den Verlauf binnen 24 Monaten nach ID

Gesamtgruppe 229 Paare Beobachtungszeitraum 24 Monate	Gesamt- gruppe	Sterilität	nur Aborte	Partus
Anzahl der Paare (%)	229 (100%)	23 (10%)	32 (14%)	174 (76%)
Alter der Frau bei Immundiagnostik (Jahre)	31,6 ± 3,3	32,9 ± 3,4	32,4 ± 3,5	31,3 ± 3,1
Anzahl Aborte vor Immundiagnostik Spannbreite	3,3 ± 0,5 (3-7)	3,5 ± 0,6 (3-5)	3,8 ± 0,9 (3-7)	3,2 ± 0,3 (3-5)
Anzahl der Schwangerschaften nach Immundiagnostik	248	0	49*	199*
Schwangerschaften/Paar Spannbreite	1,1 (1-3)	0	1,5 (1-3)	1,1 (1-3)

*bei einer Schwangerschaft handelte es sich um eine Eileiterschwangerschaft

Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, waren die Patientinnen, die binnen 24 Monate keine Schwangerschaft erzielten, etwas älter, während die Paare, die ausschließlich weitere Aborte

hatten, durchschnittlich auch mehr Aborte bereits vor Immundiagnostik aufwiesen. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Binnen 24 Monaten hatten 76% aller Frauen (174 von 229 Frauen) bereits ein Kind, 10 dieser 174 Paare (5,7%) erwarteten sogar schon das zweite Kind.

Im Folgenden wurde die Gesamtgruppe von 229 Patientinnen im Hinblick auf bereits bekannte und möglicherweise weitere Prognosekriterien sowie im Hinblick auf den Verlauf der folgenden Schwangerschaften / dem weiteren Werdegang der Paare in Abhängigkeit von den sich anschließenden Therapien nach ID untersucht.

3.1. Prognosekriterien

3.1.1. Alter der Frau

Die Gesamtgruppe von 229 Patientinnen wurde in drei verschiedene Altersklassen zum Zeitpunkt der ID unterteilt und im Hinblick auf den Ausgang der folgenden Schwangerschaften innerhalb von 24 Monaten untersucht.

Dabei waren 66 Frauen (28,8%) zum Zeitpunkt der Immundiagnostik 21-29 Jahre, 107 Frauen (46,7%) 30-34 Jahre und 56 Frauen (24,5%) 35-39 Jahre alt.

Die kumulative auf die Anzahl der Paare bezogene Schwangerschafts-, Geburten- und Abortrate zeigt, dass die jüngste Altersgruppe mit 90,9% (60 von 66 Frauen) in 24 Monaten im Vergleich zur mittleren Altersgruppe mit 93,5% (100 von 107 Frauen) eine etwas niedrigere Schwangerschaftsrate aufweist, während sie bei den älteren Frauen über 35 Jahre mit 82,1% (46 von 56 Frauen) signifikant schlechter ausfällt ($p < 0,05$) (Abbildung 1).

Die Abortrate bezogen auf die Anzahl der Frauen, die innerhalb von 24 Monaten nach ID schwanger wurden, ist tendenziell am niedrigsten mit 21,7% bei den jüngsten Frauen, bei der mittleren Altersgruppe 24% und am höchsten mit 37% bei den Frauen älteren Jahrgangs ($p = 0,08$ n.s.).

Die Geburtenrate lag bei den 21-29 Jährigen bei 77,3%, bei den 30-34 Jährigen bei 83,2% und bei den 35-39 Jährigen bei 60,7%, jeweils bezogen auf die Anzahl der Paare ($p < 0,05$ zwischen der jüngeren und älteren Gruppe, $p < 0,002$ zwischen der mittleren und der älteren Gruppe).

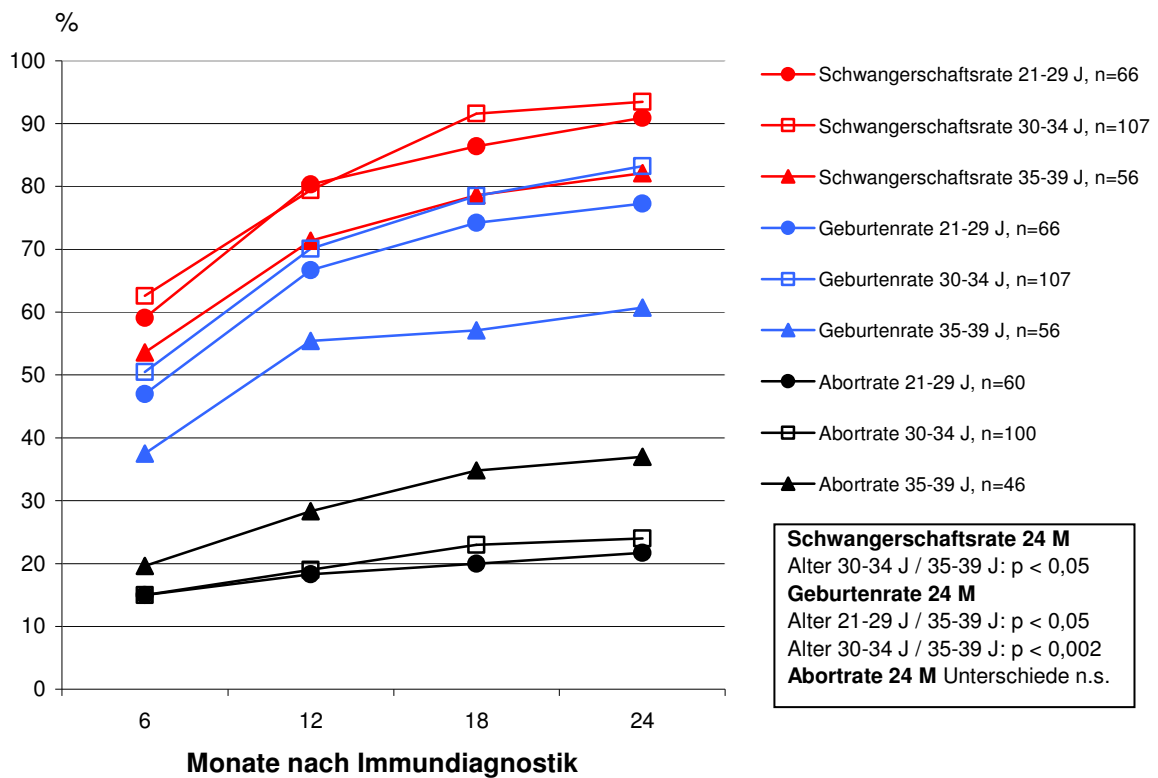


Abbildung 1: Kumulative Paarbezogene Schwangerschafts- Geburten- und Abortrate, 24 Monate nach ID, abhängig vom Alter der Frau

Die Abortrate pro Schwangerschaft beträgt bei den 21-29 Jährigen 28,7%, bei den 30-34 Jährigen 25% und bei den 35-39 jährigen Frauen 38,2% (Tabelle 2).

Tabelle 2: Abort – und Geburtenrate pro Schwangerschaft, abhängig vom Alter der Frau

Alter der Frau	Alter bei Immundiagnostik		
	21-29 Jahre n = 66	30-34 Jahre n = 107	35-39 Jahre n = 56
Gesamtzahl 229			
Anzahl der Schwangerschaften bis zum 1. Partus (100%)	73	120	55
Abort	21 (28,7%)	30 (25%)	21 (38,2%)
Geburt	51 (69,9%)	89 (74,2%)	34 (61,8%)
EU	1 (1,4%)	1 (0,8%)	0
SS pro Paar	1,21	1,20	1,20

Beobachtungszeitraum 24 Monate nach ID

Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Dennoch zeigt sich, dass die beiden jüngeren Altersgruppen in ihrem Abortverhalten ähnlicher sind und sich klar zur älteren Altersgruppe absetzen. Daher wurden die Frauen zwischen 21 und 34 Jahren im Folgenden (Ergebnisse 3.1.3.) gemeinsam untersucht.

Es bleibt festzuhalten, dass in unserem Patientinnenkollektiv altersabhängig eine Zunahme der sekundären Sterilität und eine zunehmende Abortrate im weiteren Verlauf zu verzeichnen sind.

3.1.2 Aborte vor Immundiagnostik

3.1.2.1. Anzahl der Aborte vor Immundiagnostik

Von 171 Paaren mit 3 Aborten in der Vorgeschichte wurden binnen 24 Monaten nach ID 158 Frauen schwanger (92,4%). Signifikant seltener wurden die 44 Frauen mit 4 Aborten schwanger (81,8%, 36 von 44 Paaren) und von 14 Paaren mit mehr als 4 Aborten in der Vorgeschichte wurden 12 Frauen (85,7%) schwanger (Tabelle 3). Somit erfahren Paare in Abhängigkeit der Anzahl vorausgegangener Aborte eine Zunahme der sekundären Sterilität.

Tabelle 3: Ausgang der 1. SS nach ID in Abhängigkeit der Anzahl der Aborte vor ID

Aborte	Anzahl Aborte bei Immundiagnostik				
	3 Aborte n=171		4 Aborte n=44		> 4 Aborte n=14
Gesamtzahl 229					
durchschnittliches Alter der Frau (Jahre)	31,4 ± 3,2	**	32,1 ± 3,4	**	32,4 ± 2,9
Frauen mit Schwangerschaft nach Immundiagnostik (100%)	158	p < 0,05	36	n.s.	12
Ausgang der 1. Schwangerschaft:					
Abort	34 (21,5%)*	n.s.	11 (30,6%)	p < 0,01	9 (75%)*
Geburt	124 (78,5%)		24 (66,7%)		3 (25%)
EU	0		1 (2,7%)		0

Beobachtungszeitraum 24 Monate nach ID

* p < 0,0001 (3 Aborte/> 4 Aborte), **Unterschiede zwischen den Abort-Gruppen

Weiterhin stieg mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte die Abortwahrscheinlichkeit in der folgenden Schwangerschaft von 21,5% nach 3 Aborten über 30,6% nach 4 Aborten auf 75% nach 5 und mehr Aborten (Tabelle 3). Signifikant war der Unterschied der Abortrate sowohl bei den Paaren mit 4 und mehr als 4 Aborten und zwischen den Paaren mit 3 und mehr als 4 Aborten in der Vorgeschichte.

In den nun folgenden Auswertungen wurden die Paare mit 4 und mehr Aborten zu einer Gruppe zusammengefasst. Dabei zeigen die Paare mit 3 Aborten in der Vorgeschichte (n=171) im Vergleich zu den Paaren mit 4 oder mehr Aborten (n=58) auf die Anzahl der Paare bezogen eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate ($p < 0,05$) und Geburtenrate ($p < 0,001$), sowie eine niedrigere Abortrate ($p < 0,005$) (Abbildung 2).

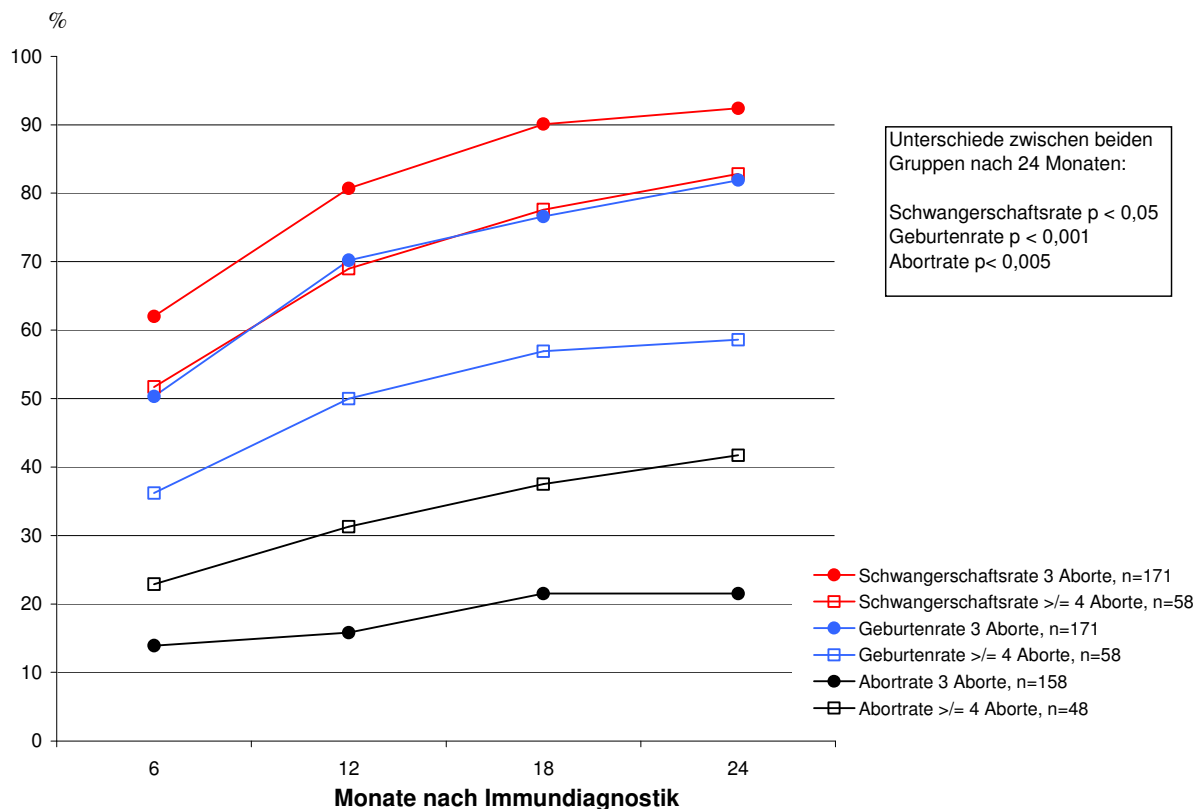


Abbildung 2: Kumulative paarbezogene Schwangerschafts-, Geburten- und Abortrate, 24 Monate nach ID, abhängig von der Anzahl Aborte vor ID

Bezogen auf die in 24 Monaten erzielten Schwangerschaften ergibt sich bei den Paaren mit 3 Aborten in der Vorgeschichte eine Abortrate von 23,1% (42 von 182 SS), bzw. bei den Paaren mit 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte eine Abortrate von 45,5% (30 von 66 SS). Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0,001$), während die Unterschiede in der Abort- / Geburtenrate bei der altersabhängigen Auswertung nicht signifikant sind (Abbildung 3). Als

Schlussfolgerung ergibt sich, dass die Anzahl der vorhergehenden Aborte einen größeren Einfluss auf den Ausgang der nächsten Schwangerschaft hat als das Alter der Frau.

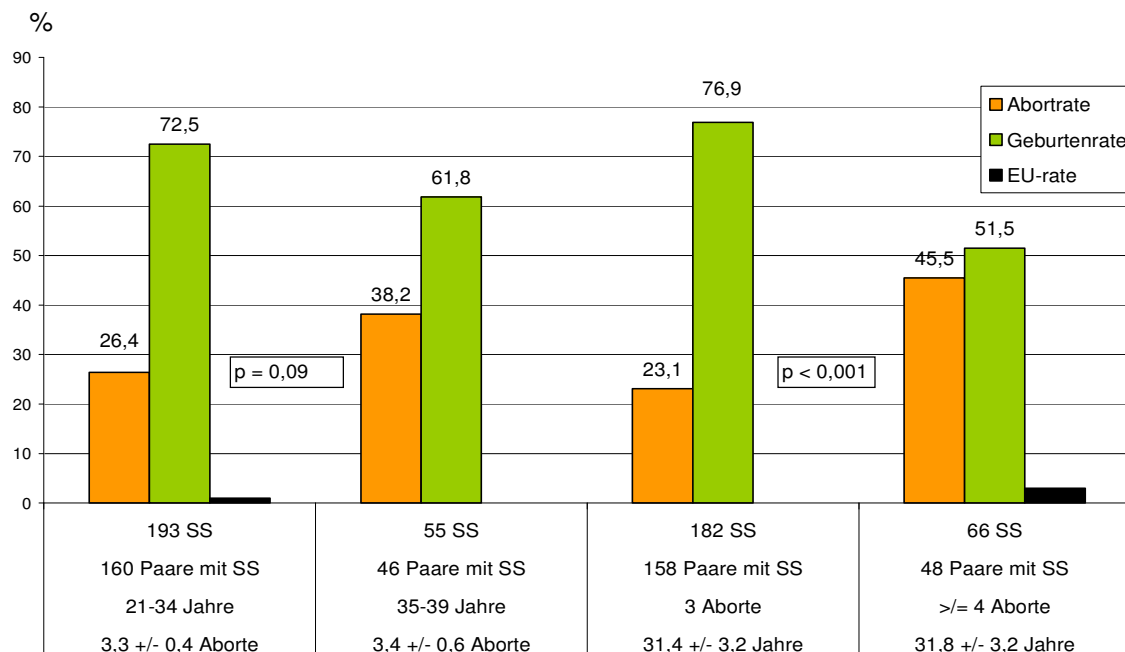


Abbildung 3: Gesamtzahl 206 Paare mit 248 Schwangerschaften in 24 Monaten nach ID
Abort-, Geburten-, und EU- Rate pro Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Alter der Frau
im Vergleich zur Abhängigkeit der Anzahl der Aborte vor Immundiagnostik

3.1.2.2. Vitalitätszeichen der Aborte vor Immundiagnostik

Insgesamt waren bei den 763 vorausgegangenen Aborten in 429 Fällen (56,2%) positive Herzaktionen nachweisbar. Bei 90 Frauen (39,3%) waren bei den vorhergehenden Aborten niemals oder nur einmal Herzaktionen verifizierbar, bei 139 Frauen (60,7%) waren bei mindestens zwei Schwangerschaften Herzaktionen festzustellen, bevor es zum Abort kam.

Von 171 Frauen mit 3 Aborten in der Vorgeschichte hatten 75 Frauen (43,9%) Aborte ohne oder nur mit einmalig positiver Herzaktion (KHA 0-1), 96 Frauen (56,1%) hatten bei mindestens zwei oder sogar bei allen drei Aborten positive Herzaktionen (KHA 2-3).

Die Paare mit weniger nachgewiesenen Herzaktionen in vorangegangenen Aborten zeigten eine deutlich höhere Sterilitätsrate im Vergleich zu den Paaren mit mehr Herzaktionen (Abbildung 4). Signifikante Unterschiede ergaben sich zwischen diesen beiden Untergruppen im Ausgang der Schwangerschaften. 90,6% der Paare mit mehr Herzaktionen versus 70,4%

der Paare mit weniger Herzaktionen in der Vorgeschichte brachten binnen 24 Monaten nach ID ein Kind zur Welt ($p < 0,001$) (Abbildung 4).

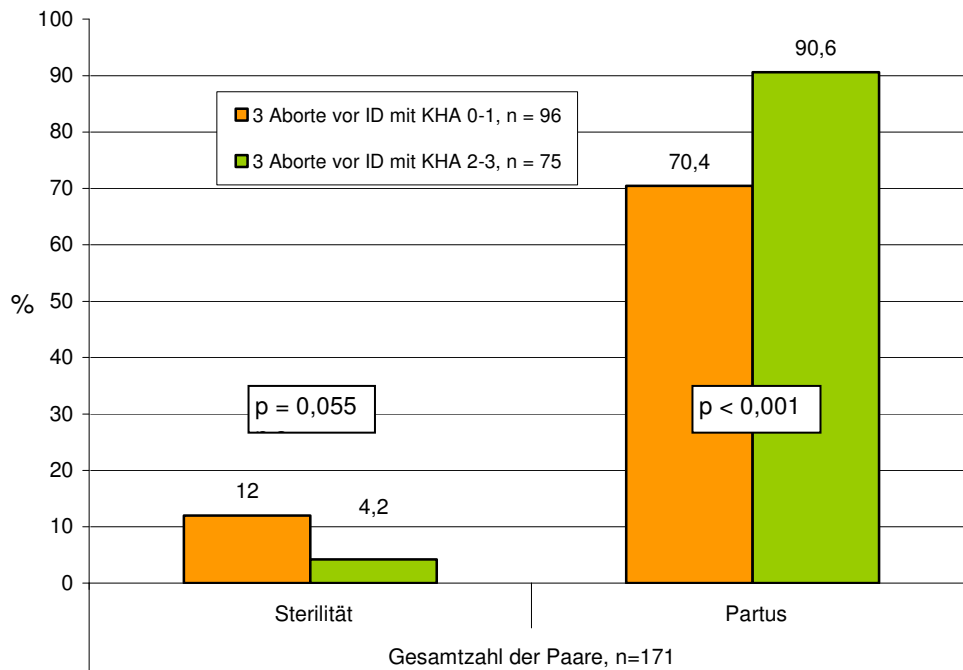


Abbildung 4: Wertigkeit des Nachweises embryonaler Vitalitätszeichen in vorangegangenen Aborten für die Paarbezogene Sterilitäts- / Geburtenrate der Paare mit 3 Aborten vor ID

In der Auswertung der Schwangerschaften ergab sich eine signifikant höhere Abortrate von 32,1% mit weniger versus 16,3% mit mehr Vitalitätszeichen in der Vorgeschichte ($p < 0,02$), entsprechend umgekehrt die Geburtenrate (Abbildung 5).

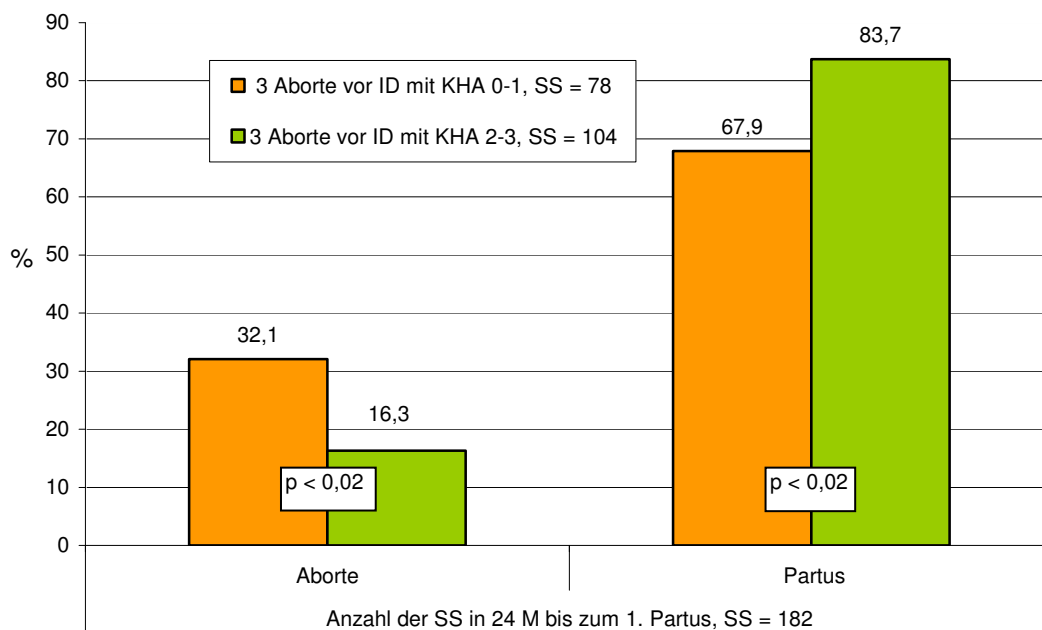


Abbildung 5: Wertigkeit des Nachweises embryonaler Vitalitätszeichen in vorangegangenen Aborten für die Schwangerschaftsbezogene Abort- / Geburtenrate der Paare mit 3 Aborten vor ID

Von 58 Paaren mit 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte hatten 15 Paare (25,9%) keine oder einmal positive fetale Herzaktionen und 43 Paare (74,1%) hatten bei mindestens zwei oder mehr Aborten positive fetale Herzaktionen. Die Paare mit weniger fetalen Herzaktionen zeigten ebenfalls eine deutlich höhere Sterilitätsrate (26,7% versus 13,9%), eine niedrigere Geburtenrate (53,3% versus 62,8%) und eine auf die Anzahl der in 24 Monaten eingetroffenen Schwangerschaften bezogene deutlich höhere Abortrate (54,5% versus 35,1%) ohne jedoch aufgrund der deutlich kleineren Untergruppen eine statistische Signifikanz zu zeigen. Vergleicht man jedoch die beiden Untergruppen mit mehr positiven fetalen Herzaktionen in der Vorgeschichte zwischen den Paaren mit 3 und den Paaren mit 4 und mehr Aborten, dann ergibt sich ein signifikanter Unterschied in der Sterilitätsrate ($p < 0,05$), der Geburtenrate ($p < 0,001$) und für die auf die Schwangerschaften in 24 Monaten nach ID bezogene Abortrate ($p < 0,05$).

Für die Prognose zukünftiger Schwangerschaften ist somit der Nachweis kindlicher Vitalitätszeichen ein wichtiges Kriterium.

3.1.2.3. Biochemische Schwangerschaften

Unter den 171 Paaren mit 3 Aborten in der Vorgeschichte befanden sich 34 Paare, die zum Teil eine oder auch mehrere biochemische Schwangerschaften (Definition siehe Kapitel Ergebnisse S.12) aufwiesen. Diese wurden nun aus den vorher schon benannten Untergruppen separiert. Kennzeichnend für die Gruppe mit den biochemischen Schwangerschaften ist eine niedrigere Sterilitätsrate von 2,9% im Gegensatz zu 15,4% der Paare mit weniger positiven fetalen Herzaktionen im Vorfeld, aber in einer vergleichbaren Abortrate von 20,6% versus 23,1% (Abbildung 6).

Wesentlich ist, dass sich in den beiden Untergruppen mit weniger bzw. mehr Herzaktionen nach Ausschluss der Paare mit biochemischen Schwangerschaften ein signifikanter Unterschied der Sterilitätsraten ($p < 0,03$) ergab und der Unterschied in den Geburtenraten weiterhin signifikant blieb ($p < 0,005$). Paare mit biochemischen Schwangerschaften in der Vorgeschichte zeigen somit im Verlauf eine geringere sekundäre Sterilität, aber eine vergleichbar hohe Abortrate wie Paare mit weniger Vitalitätszeichen in der Vorgeschichte. Das günstige prognostische Kriterium nachweisbarer Herzaktionen in vorangegangenen Schwangerschaften wird hiermit bestätigt.

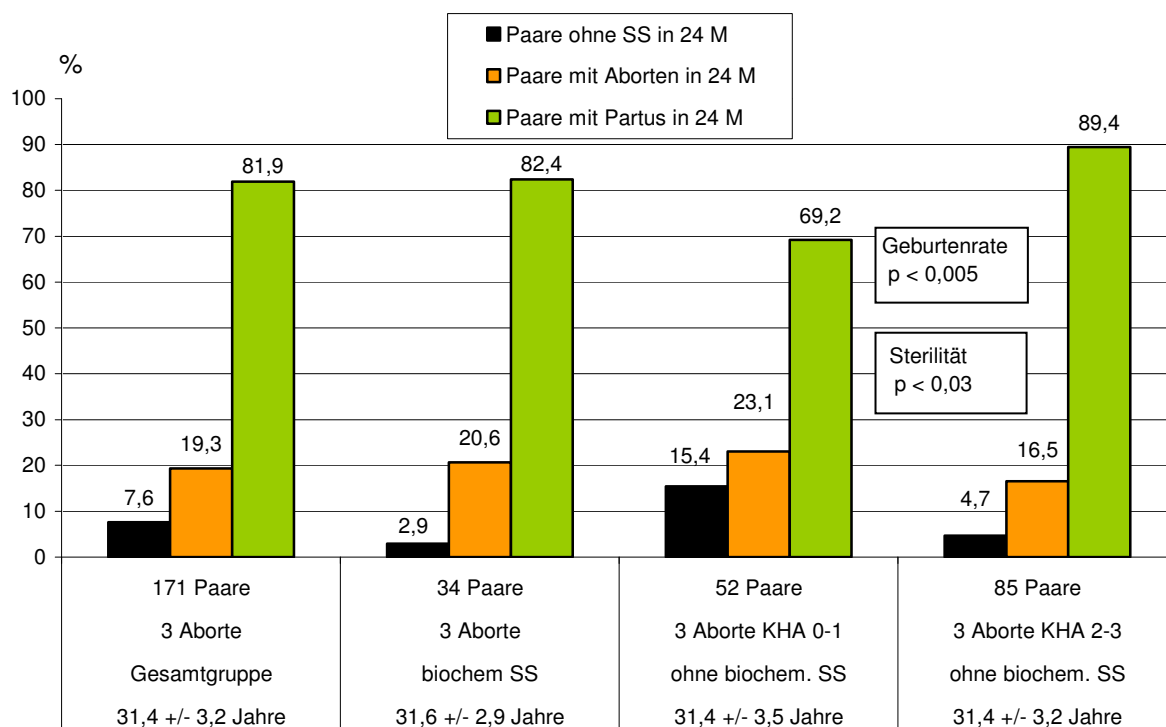


Abbildung 6: Sterilitäts-, Abort- und Geburtenrate der Paare mit 3 Frühaborten 24 Monate nach ID, Vergleich der Paare mit und ohne biochemische Schwangerschaften vor ID

3.1.3. Alter der Frau und Zahl der Aborte vor Immundiagnostik

Kombiniert man die beiden Altersgruppen der Frauen mit den beiden Abortgruppen, so ergeben sich daraus 4 Gruppenkonstellationen, die es im Weiteren zu untersuchen galt. Im Einzelnen fanden sich im Alter von 21-34 Jahren 132 Frauen (57,6%) mit 3 Aborten und 41 Frauen (17,9%) mit 4 oder mehr Aborten in der Vorgeschichte. 39 Frauen (17,0%) waren 35-39 Jahre alt mit zuvor 3 Aborten und 17 Frauen (7,4%) gleichen Alters hatten vorher 4 oder mehr Aborte (Abbildung 7).

Die kumulative Schwangerschaftsrate unterschied sich bei den jüngeren Frauen kaum (93,9% mit 3 Aborten bzw. 87,8% mit 4 und mehr Aborten, n.s.), während die Schwangerschaftsrate mit 87,2% bei den älteren Frauen mit 3 Aborten und 70,6% mit 4 und mehr Aborten eine deutliche Differenz aufwies ($p = 0,13$). Signifikant ist jedoch einzig der Unterschied in der Schwangerschaftsrate zwischen den jüngeren Frauen mit 3 Aborten und den älteren Frauen mit 4 und mehr Aborten ($p < 0,002$).

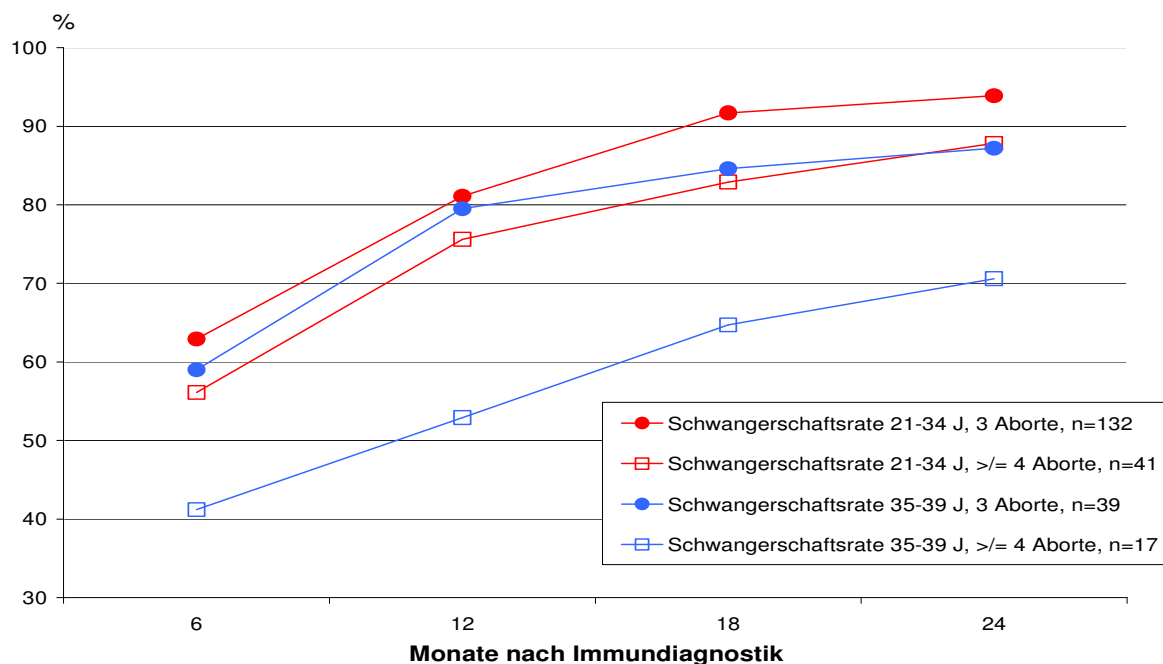


Abbildung 7: Kumulative paarbezogene Schwangerschaftsrate 24 Monate nach ID, in Abhängigkeit von der Anzahl der Aborte vor ID und dem Alter der Frau

Dagegen war die kumulative paarbezogene Geburtenrate nach 3 Aborten signifikant höher als nach 4 und mehr Aborten, sowohl in der jüngeren Altersklasse (85,6% versus 65,9%) als auch bei den Älteren (69,2% versus 41,2%) (Abbildung 8).

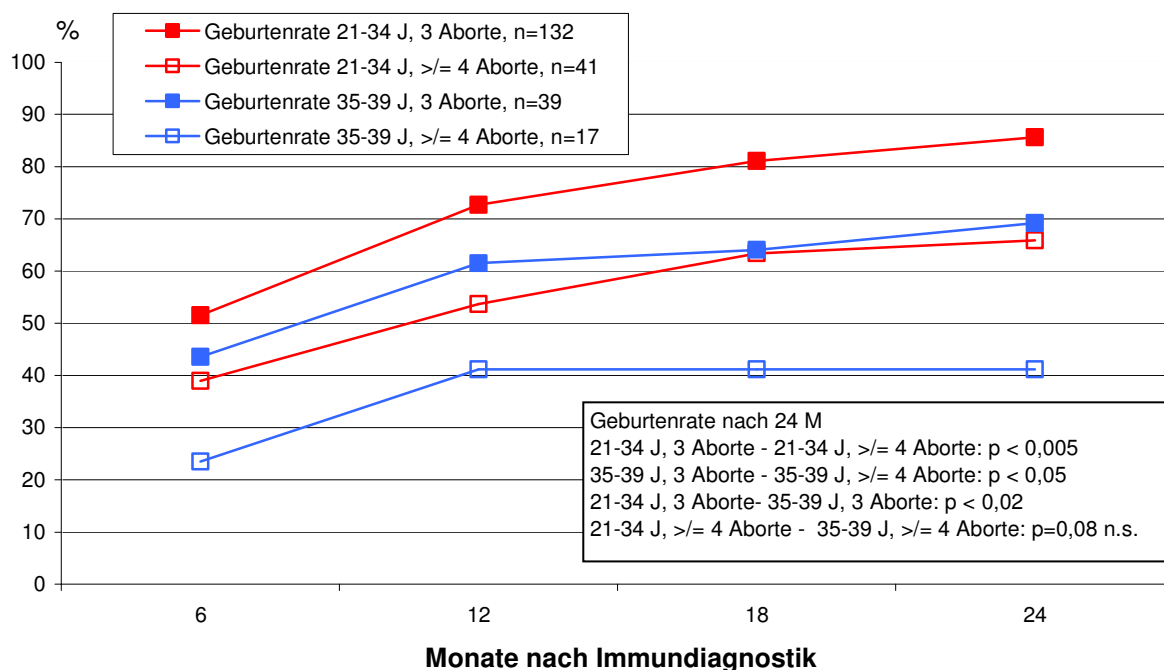


Abbildung 8: Kumulative paarbezogene Geburtenrate 24 Monate nach ID, abhängig von der Anzahl der Aborte vor ID und dem Alter der Frau

Weiter zeigte sich, dass Vitalitätszeichen des Embryos in vorangegangenen Aborten mit der Prognose des Eintretens und Austragens einer Schwangerschaft positiv korrelieren. Dabei ist die kumulative Schwangerschaftsrate mit 98,6% der Frauen mit mehr Herzaktionen in der Vorgeschichte im Vergleich zu 87,9% mit weniger Herzaktionen signifikant besser ($p < 0,02$), ebenso die Geburtenrate (94,6% versus 74,1%, $p < 0,001$) (Abbildung 9).

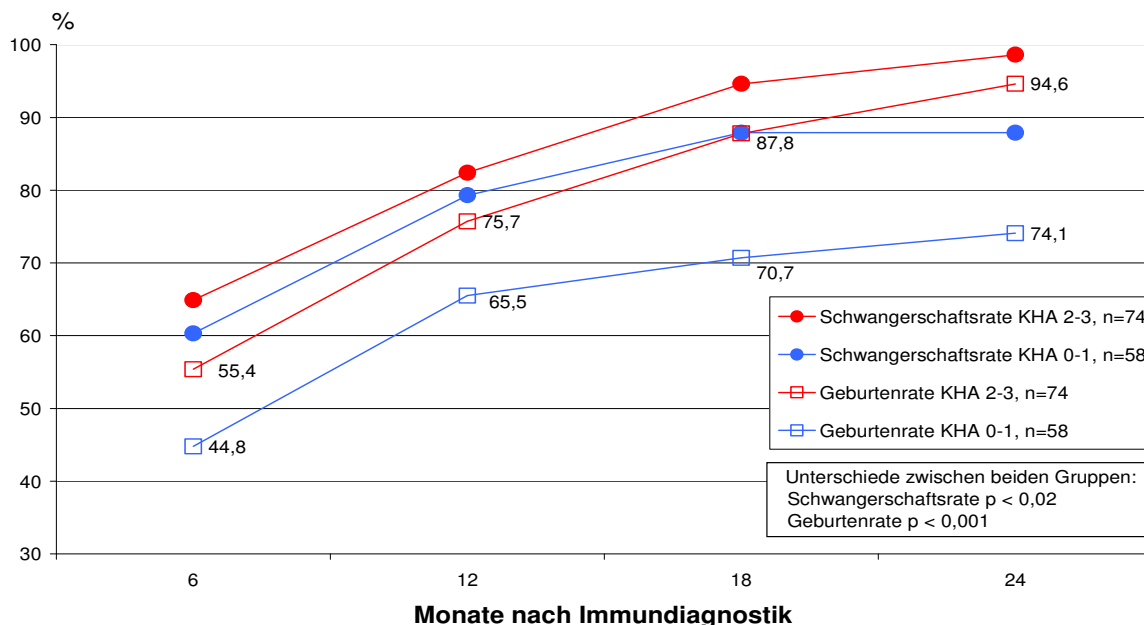


Abbildung 9: Kumulative Schwangerschafts-, Geburten- und Abortrate nach 3 Frühaborten abhängig vom Vitalitätsnachweis der Aborte: positive Herzaktionen bei 2-3 Aborten (KHA 2-3) bzw. bei 0-1 Abort (KHA 0-1), Alter der Frau 21-34 Jahre

Vergleicht man die Abortraten bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften, so zeigte sich ferner, dass die Abortneigung nach 3 Aborten und insbesondere bei vermehrtem Nachweis positiver Vitalitätszeichen in der Vorgeschichte signifikant geringer war als nach 4 oder mehr Aborten und zwar sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Frauen (Abbildung 10).

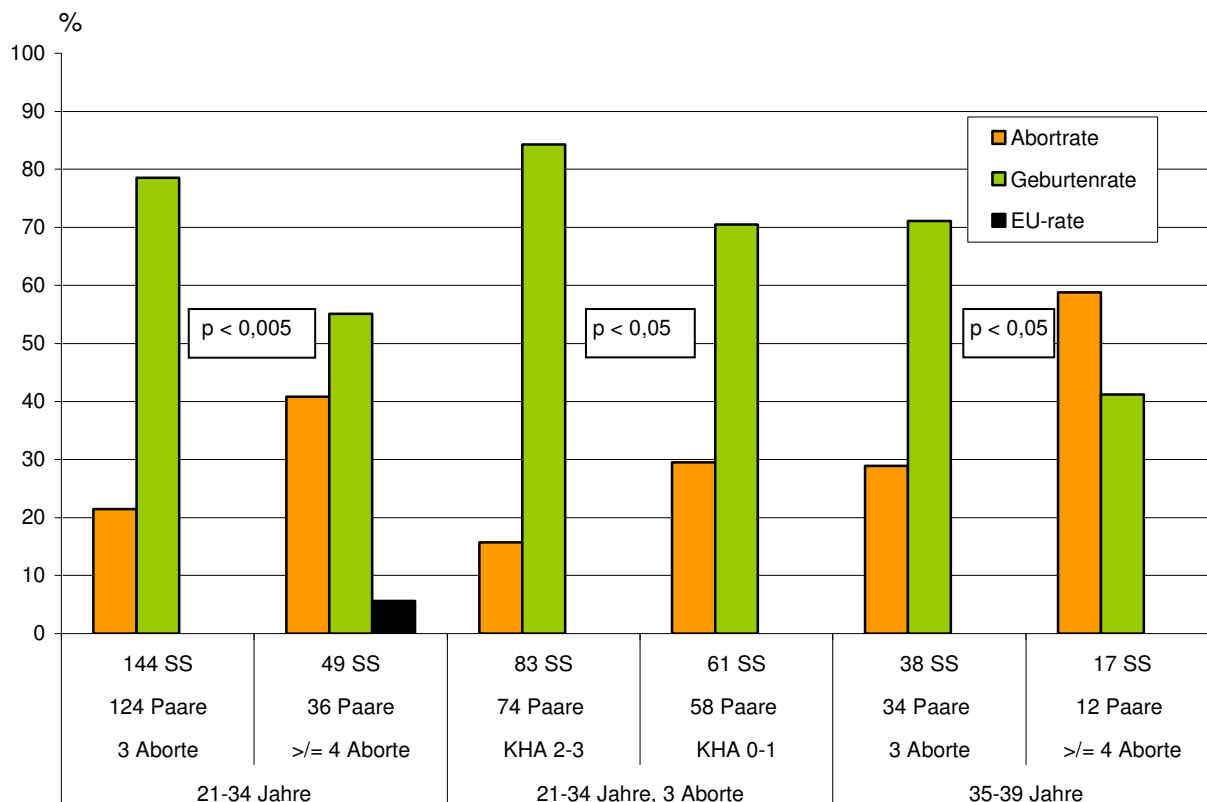


Abbildung 10: Schwangerschaftsbezogene Abort-, Geburten- und EU-Rate

Verknüpfung Alter der Frau, Zahl der Frühaborte und Vitalitätsnachweis bei 3 Frühaborten
Gesamtzahl der Paare mit Schwangerschaft in 24 M nach ID (n=206), Paare mit sekundärer Sterilität wurden nicht berücksichtigt (n=23); signifikante Unterschiede bestehen jeweils für die Abort- als auch für die Geburtenrate

Günstige Hauptprognosefaktoren für das erfolgreiche Austragen einer Schwangerschaft nach Aborten sind somit 1. eine geringere Anzahl vorheriger Aborte, 2. ein häufiger Nachweis von Vitalitätszeichen in vorangegangenen Aborten sowie 3. das Alter der Patientinnen.

3.1.4. Sterilität

Wie bereits aus den bisherigen Ergebnissen ersichtlich sind mit höherem Alter, höherer Anzahl vorheriger Aborte und fehlenden Vitalitätszeichen neben der höheren Abortwahrscheinlichkeit auch eine erhöhte Sterilitätsrate verbunden (Abbildung 11), dabei ist die Korrelation mit dem Ausbleiben embryonaler Vitalitätszeichen statistisch signifikant ($p < 0,02$).

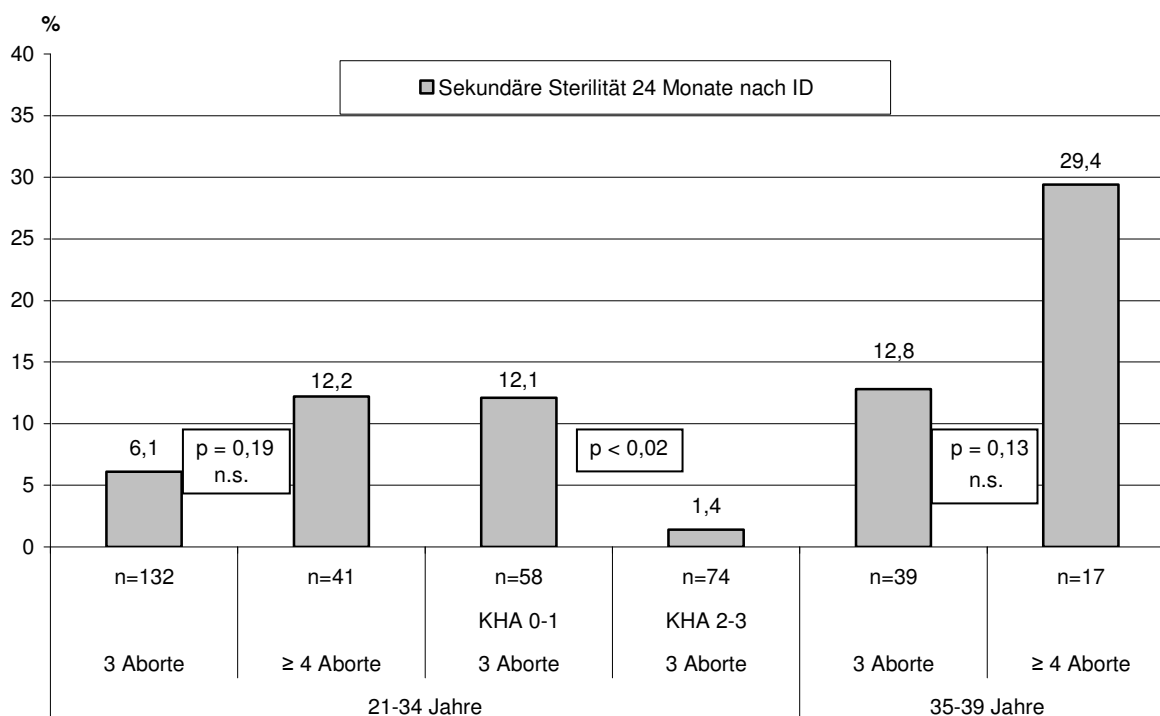


Abbildung 11: Paarbezogene sekundäre Sterilitätsrate 24 M nach ID in Abhängigkeit vom Alter der Frau, von der Anzahl Aborte vor ID und von Vitalitätszeichen der Aborte; Zahl der Paare (n=229)

Mit etwa 12% vergleichbar sind die Sterilitätsraten der jüngeren Frauen mit 4 und mehr Aborten, derer mit 3 Aborten und wenig Herzaktionen in der Vorgeschichte und den älteren Frauen mit 3 Aborten. Die geringste Sterilitätsrate, nämlich 1,4%, hat die Untergruppe der jüngeren Frauen mit 3 Aborten und häufig nachweisbaren Herzaktionen in der Vorgeschichte. Die höchste Sterilitätsrate mit 29,4% verzeichnet die Gruppe der älteren Frauen mit 4 und mehr Aborten.

Ein weiteres Maß für das Risiko einer sekundären Sterilität kann auch der Abstand zwischen den einzelnen Schwangerschaften sein. Paare mit einem durchschnittlichen Abstand von 12 Monaten oder weniger zwischen den Schwangerschaften vor ID werden zu einem höheren Prozentsatz (93,7% versus 77,8%) und auch in kürzerer Zeit schwanger im Vergleich zu den Paaren mit einem durchschnittlichen Abstand zwischen den Aborten von mehr als 12 Monaten (Tabelle 4). Der Unterschied dieser auf die Paare bezogene Sterilitätsrate bzw. Schwangerschaftsrate ist signifikant ($p < 0,005$).

Tabelle 4: Paarbezogene Sterilitäts-/Geburtenrate und Schwangerschaftsbezogene Abort-/Geburtenrate in Abhängigkeit vom zeitlichen Abstand zwischen den Aborten

Sterilität	SS Abstand \leq 12 M	SS Abstand $>$ 12 M
Anzahl der Paare	175	54
Sterilitätsrate 24 M	11 (6,3%)*	12 (22,2%)*
SS in 6 M	108 (61,7%)	28 (51,9%)
SS in 12 M	144 (82,3%)	34 (63,0%)
SS in 18 M	157 (89,7%)	42 (77,8%)
SS in 24 M	164 (93,7%)	42 (77,8%)
nach ID: Anteil der Paare mit Sterilitätstherapie	22 (12,6%)	11 (20,4%)
Anzahl der SS, 24 M	200	48
Abortrate (%)	60 (30%)	12 (25%)
Geburtenrate (%)	138 (69%)	36 (75%)
EU-Rate	2 (1%)	0

(Schwangerschaften, die nach der Geburt eines Kindes entstanden, wurden nicht einbezogen);

* $p < 0,005$

Dementsprechend nahmen etwa doppelt so viele Paare (20,4% versus 12,6%) eine Sterilitätstherapie in Anspruch, wenn sie bereits zuvor in größeren Abständen eine Schwangerschaft erzielt hatten (Tabelle 4).

Somit sind die Prognosefaktoren Anzahl vorausgegangener Aborte, Vitalitätszeichen vorheriger Aborte und Alter der Patientinnen nicht nur von Bedeutung für den Ausgang künftiger Schwangerschaften sondern auch für eine eventuelle künftige sekundäre Sterilität. Ein weiterer Faktor für die Prognose ist der durchschnittliche Abstand zwischen den Schwangerschaften. Wenn dieser trotz Schwangerschaftsbereitschaft im Durchschnitt länger als 12 Monate ist, liefert dies einen weiteren Hinweis für mögliche Sterilitätsfaktoren.

3.1.5. Ausschlussdiagnostik

Bei 7 Paaren (3,1%) wurde keinerlei Ausschlussdiagnostik veranlasst, während bei dem größeren Anteil (222 Paare, 96,9%) eine Diagnostik erfolgte. 54 Paare (23,6%) konnten eine

vollständige Ausschlussdiagnostik (Chromosomenuntersuchung der Partner, Sonographie/Hysteroskopie, Spermogramm, Hormonstatus) verzeichnen, der Rest der Paare (168 = 73,4%) nur in Teilen, wobei die Gerinnungs- und Autoantikörperuntersuchung nicht obligat erfolgte. Eine Chromosomendiagnostik zum Ausschluss zytogenetischer Auffälligkeiten wurde bei 85,6% der Paare (196 von 229 Paaren) durchgeführt. Paare mit Chromosomenanomalien wurden im Vorfeld von dieser Studie ausgeschlossen (siehe Material und Methoden, Punkt 2.2.).

In der nachfolgenden Tabelle 5 ist die Bestandsaufnahme unseres Gesamtkollektivs von 229 Paaren hinsichtlich der erfolgten Ausschlussdiagnostik mit dem jeweiligen pathologischen Anteil verzeichnet.

Tabelle 5: Ausschlussdiagnostik vor Immundiagnostik

Ausschlussdiagnostik 229 Paare = 100 %	durchgeführt Anzahl (%) n= 229 (100%)	pathologisch Anzahl n= 229 (100%)
Partner		
Spermogramm	141 (61,6%)	26 (11,4%)
Patientin		
Hormonstatus	135 (59,0%)	38 (16,6%)
Hysteroskopie	103 (45,0%)	19 (8,3%)
Gerinnungsdiagnostik	39 (17,0%)	14 (6,1%)
Autoantikörper-Testung	58 (25,3%)	7 (3,1%)

Bei 61,6% der Paare wurde beim Partner ein Spermogramm durchgeführt. 11,4% (26 Partner) zeigten pathologische Befunde wie Kryptozoospermie, Asthenozoospermie, Teratozoospermie, Oligozoospermie verschiedener Grade und Mischformen wie AT (Astheno- und Teratozoospermie) oder auch OAT-Syndrom (Oligo-Astheno-Teratozoospermie) von Grad I bis Grad III. Zwei der 26 Partner erhielten eine spezifische Therapie (eine Varikozele wurde operiert bzw. eine Chlamydieninfektion antibiotisch behandelt).

Hormonbestimmungen wurden bei 135 (59%) der Frauen durchgeführt. Bei 38 (16,6%) Frauen ergab sich eine Auffälligkeit: Syndrom der polyzystischen Ovarien (6,1%, 14 Frauen), Hyperprolaktinämie (3,9%, 9 Frauen), Hypothyreose bei Autoimmun-Thyreoiditis (0,4%, 1 Frau) und Lutealinsuffizienz (3,1%, 7 Frauen).

Von 229 Frauen hatten 10 Frauen in der Vorgeschichte nicht nur intrauterine Aborte, sondern auch Eileiterschwangerschaften. Bei sechs Frauen (2,6%) wurden tubare Einschränkungen festgestellt: entweder hatten diese Frauen nur noch einen funktionsfähigen Eileiter bei Z.n. Eileiterschwangerschaft und anschließender Resektion (n = 3) oder infolge Verschluss bei Z.n. Appendektomie vor Jahren (n = 2) oder es lagen angeborene ovarielle- / tubare Anomalien vor wie z.B. eine nur einseitige Anlage (n = 1).

Bei 45% (n = 103) der Patientinnen wurde eine Hysteroskopie durchgeführt, die wiederum bei 18,4% (n = 19) der untersuchten Patientinnen (8,3% am Gesamtkollektiv) z.T. auch mehrere der folgenden Auffälligkeiten zeigte. Bei 6 Frauen wurde ein Uterus subseptus/septus diagnostiziert, der in 4 Fällen operativ korrigiert wurde. Bei zwei Frauen fand sich ein Uterus arcuatus. Insgesamt 7 Patientinnen zeigten Myome unterschiedlicher Lokalisationen wie subserös, intramural, im Tubenwinkel oder auch im Fundus gelegen. Bei zwei dieser Frauen wurde eine operative Myomentfernung vorgenommen. Eine Patientin hatte eine Polypentfernung, bei einer weiteren Patientin bestand ein Z.n. Konisation. Insgesamt 4 Patientinnen hatten zusätzlich eine Endometriose.

Bei 39 Frauen (39/229 = 17%) wurde eine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt, wobei diese bei 14 Frauen (14/39 = 35,9% bzw. 14/229 = 6,1% des Gesamtkollektivs) pathologisch war. Im Einzelnen wurden dabei Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-XII-Mangel, v. Willebrand-Jürgens-Syndrom oder ein ATIII-Mangel festgestellt. Bei 6 Frauen zeigte sich eine heterozygote MTHFR-Mutation, zwei Frauen hatten eine heterozygote und eine Frau eine homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation.

Bei 58 Patientinnen wurde eine Auto-Antikörpertestung durchgeführt. Davon zeigten 7 (12,1%) von der Norm abweichende Befunde, darunter zwei grenzwertige ANA-Titer, ein erhöhter ANA-Titer, zweimal waren die Antiphospholipid-Antikörper erhöht (einmal in der Schwangerschaft) und 2 Frauen zeigten erhöhte Titer von Schilddrüsen-Autoantikörpern. Ob die Befunde kontrolliert wurden, ist nicht bekannt.

Insgesamt hatten 79 Paare (34,5% von 229 Paaren) pathologische Befunde in der Ausschlussdiagnostik, davon hatten 59 Paare einen, 16 Paare zwei und 4 Paare drei pathologische Befunde.

33 dieser 79 Frauen hatten nur Hormonstörungen und/oder pathologische Befunde in der Gerinnungs – und Auto-Antikörperdiagnostik, die durch entsprechende Hormon-, ASS- oder Heparinabgaben behandelt wurden (siehe Punkt 3.2.1. Begleittherapien).

Von 46 Paaren, die eine auffällige Hysteroskopie, tubare Einschränkungen oder ein von der Norm abweichendes Spermogramm zeigten, unterzogen sich 17 Paare nach der Immun-diagnostik einer Sterilitätstherapie und 29 Paare nicht (Tabelle 6).

Tabelle 6: Paarbezogene Sterilitäts-/Geburtenrate und Schwangerschaftsbezogene Abort-/Geburtenrate binnen 24 M in Abhängigkeit von der Ausschlussdiagnostik und weiterer Therapien

Ausschlussdiagnostik	Anzahl Paare	Paare mit Schwangerschaft	Paare Partus	Anzahl Schwangerschaften	Aborte	Partus	EU
nach ID ohne Sterilitätstherapie	n = 29			100%			
androlog. Ursache (kombiniert mit HSK, tubar)	15	11 (73,3%)	8 (53,3%)	12	3 (25%)	8 (66,7%)	1 (8,3%)
nur HSK auffällig	10	9 (90%)	9 (90%)	12	3 (25%)	9 (75%)	0
nur tubare Einschränkungen	4	4 (100%)	4 (100%)	5	1 (20%)	4 (80%)	0
nach ID mit Sterilitätstherapie	n = 17						
(androlog., androlog.+HSK, HSK, tubar)	17	11 (64,7%)	9 (52,9%)	13	4 (30,8%)	9 (69,2%)	0

Von den 29 Paaren ohne folgende Sterilitätsmaßnahmen lagen bei 15 eine Kombination mit andrologischen Störungen, bei 10 ein ausschließlich hysteroskopisch auffälliger Befund und bei 4 Paaren rein tubare Einschränkungen vor. 17 Paare mit kombiniert andrologisch-gynäkologischen Auffälligkeiten nahmen eine zusätzliche Sterilitätstherapie wie IUI (intra-uterine Inseminationen), konventionelle IVF (In-vitro-Fertilisation) und IVF/ICSI (intra-cytoplasmatische Spermieninjektion) in Anspruch.

Beide Gruppen mit bzw. ohne Sterilitätstherapie und unterschiedlicher Ätiologie wurden im Hinblick auf die Schwangerschafts- / Geburtenrate paarbezogen und auf die Abortrate (be-

zogen auf die Anzahl der Schwangerschaften) hin jeweils 24 Monate nach ID vergleichend untersucht (Tabelle 6).

Die tendenziell niedrigsten Schwangerschaftsraten weisen dabei jeweils die Paare mit andrologischen Störungen auf, sowohl mit als auch ohne Sterilitätstherapie. Die höchsten Schwangerschaftsraten und Geburtsraten zeigen die Frauen mit tubaren Einschränkungen aber offensichtlich funktionsfähigem zweiten Eileiter und die Frauen mit hysteroskopisch gesichertem und z.T. operativ korrigiertem Befund. Die Abortrate der unterschiedlichen ätiologischen Gruppen liegt zwischen 20 und 30,8%, dabei verzeichnen die Paare mit andrologischen Störungen und Sterilitätstherapie die höchste Abortrate.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Sinnhaftigkeit einer möglichst standardisierten und vollständigen Ausschlussdiagnostik und die damit verknüpfte prognostische Bedeutung.

Darüber hinaus wurde bei insgesamt 43 Aborten von 39 Paaren eine Chromosomenuntersuchung (Zytogenetische Untersuchung) des Abortmaterials vorgenommen.

Tabelle 7: Paare mit zytogenetischer Untersuchung von Aborten

Paare mit Zytogenetischer Untersuchung von Aborten	Anzahl Paare n = 39	Alter der Frau	Anzahl Aborte vor ID	Paare SS 24 M	Paare Partus	Anzahl SS 24 M	Aborte	Partus	EU
ohne patholog. Befund	25	31,7 ± 3,8	3,8 ± 0,9	25 (100%)	17 (68%) *	35	17 (48,6%)	17 (48,6%)	1 (2,9%)
mit patholog. Befund	14	29,1 ± 2,3	3,2 ± 0,3	14 (100%)	14 (100%) *	17	3 (17,6%)	14 (82,4%)	0
Chi-Test					p < 0,05		p < 0,05	p < 0,05	n.s.

Die Untersuchung von 27 Aborten von 25 Paaren war unauffällig, wobei in 7 Fällen ein männlicher und in 15 Fällen ein weiblicher Karyotyp vorlag. Bei Vorlage eines weiblichen Karyotyps lässt sich jedoch eine maternale Kontamination nicht ausschließen. Bei zwei Gemini und drei weiteren Aborten wurde die Chromosomenuntersuchung zwar als unauffällig befundet, jedoch ohne Angabe des Geschlechts.

Bei 14 Paaren, die selbst in der Chromosomenuntersuchung ohne pathologischen Befund waren, wurden insgesamt 16 Aborte zytogenetisch untersucht. Dabei fanden sich 9 Trisomien, drei Triploidien, 3 Turner-Syndrome (XO) und eine Deletion.

Sämtliche 39 Paare, bei denen in vorhergehenden Aborten eine Chromosomenuntersuchung vorgenommen wurde, sind innerhalb von 24 Monaten nach ID schwanger geworden (Tabelle 7). Die 14 Paare, die zuvor zytogenetische Pathologien der Aborte zeigten, hatten binnen 24 Monaten eine signifikant geringe Abortrate von 17,6 % ($p < 0,05$) und erzielten letztendlich eine Geburtenrate von 100% innerhalb von 24 Monaten nach ID. Die Abortrate der 25 Paare, die im Vorfeld chromosomal unauffällige Abortuntersuchungen hatten, war mit 48,6% signifikant höher ($p < 0,05$), davon hatten 24 Monate nach ID dann 17 Paare (68%) ein Kind. Somit ist der Unterschied sowohl der auf die Anzahl der Schwangerschaften bezogene Abortrate/Geburtenrate ($p < 0,05$) signifikant, als auch die auf die Paare bezogene Geburtenrate ($p < 0,05$).

Diese Untersuchung zeigt die zytogenetische Pathologie vorhergehender Aborte als weiteren positiven prognostischen Faktor.

3.2. Therapien und Verlauf

Von 229 Paaren der Gesamtgruppe haben 115 Paare eine aktive Immuntherapie (AI) mit Partnerlymphozyten im Institut für Immunologie erhalten. Darüber hinaus haben sowohl die Paare mit als auch ohne AI z.T. mehrfach weitere Therapien in Anspruch genommen. Im Weiteren erfolgt mit dem Hintergrund der verschiedenen therapeutischen Interventionen eine Auswertung der Paare mit einer Immuntherapie in Kiel und im Besonderen mit einem positiven HLA-Antikörpernachweis nach einer zumindest einmaligen Immunisierungsbehandlung. Außerdem wurde der weitere Werdegang der Paare im Hinblick auf Verlauf und Ausgang der nachfolgenden Schwangerschaften untersucht.

3.2.1. Begleittherapien

Während vor der Immundiagnostik in beiden Gruppen (mit/ohne AI) annähernd gleich viele Paare (28,1% bzw. 28,7%) weitere Therapien beanspruchten, erhöhte sich die Inanspruchnahme nach ID signifikant in der Gruppe ohne AI auf 59,6%, während nur noch 24,3% der Patientinnen mit AI eine Zusatztherapie in Anspruch nahmen ($p < 0,001$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Begleittherapien vor und nach Immundiagnostik

Begleittherapien	Paare ohne Immuntherapie in Kiel n = 114	Paare mit Immuntherapie in Kiel n = 115
Paare mit Begleittherapie vor Immundiagnostik	32 (28,1 %)	33 (28,7%)
Hormonbehandlung	25 (21,9%)	29 (25,2%)
ASS +/- Heparin	9 (7,9%)	4 (3,5%)
Immunglobuline	2 (1,8%)	3 (2,6%)
Leukonorm	1 (0,9%)	0
Sonstige	0	1 (0,9%)
Paare mit Begleittherapie nach Immundiagnostik	68 (59,6%)*	28 (24,3%)*
Hormonbehandlung	39 (34,2%)	17 (14,8%)
ASS +/- Heparin	22 (19,3%)	15 (13,0%)
Immunglobuline	3 (2,6%)	3 (2,6%)
Leukonorm	1 (0,9%)	3 (2,6%)
Cortison	2 (1,8%)	0
Sonstige	13 (11,4%)	6 (5,2%)
psych. Betreuung	2 (1,8%)	0
Sterilitätstherapie	15 (13,2%)	18 (15,7%)
Paare mit Begleittherapie vor + nach Immundiagnostik	24 (21,1%)	12 (10,4%)

*p < 0,001

Paare mit einer Sterilitätstherapie nach ID waren in beiden Gruppen annähernd gleich vertreten, während tendenziell mehr Paare ohne AI ASS und/oder Heparin bekommen haben. Wenn man die Paare mit Immuntherapie (115 Paare) und ohne Immuntherapie (68 Paare), jedoch mit Begleittherapien addiert, so ergibt sich ein Anteil von 46 Paaren (20,1% von 229 Paaren), die keine weiteren Therapien in Anspruch nahmen.

Unter sonstigen Therapien wurde eine Reihe von medizinischen Interventionsmöglichkeiten zusammengefasst: Akupunktur, Amalgamentfernung mit Quecksilberausleitung, Traditionelle

Chinesische Medizin, Fußreflexzonenmassage, Gewichtsreduktion, Homöopathie, Kinesio-
logie, Anwendung von Schüßler-Salzen und Heilpraktikerbehandlung ohne nähere Angaben.

Von 37 Paaren mit Gerinnungstherapie nach ID wurden zuvor 16 Paare untersucht. Davon hatten je 8 Patientinnen eine unauffällige bzw. auffällige Gerinnungsdiagnostik. Es fanden sich hetero- oder homozygote Mutationen von MTHFR (3 Frauen), Faktor-V-Leiden (zwei Frauen), Faktor-XII oder AT-III-Mangel (je eine Frau) und ein positives Lupus-Antikoagulant (eine Frau), die zur Empfehlung einer Heparin/ASS Gabe führte.

Bei 6 Frauen, bei denen zuvor in zwei Fällen eine heterozygote MTHFR-Mutation, in einem Fall eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, ein leichtgradiges v.-Willebrand-Jürgens-Syndrom und jeweils ein grenzwertiger Protein-C bzw. Protein-S-Mangel diagnostiziert wurde, schloss sich keine weitere Therapie an.

Von den 37 therapierten Frauen erhielten 13 Frauen nur ASS, 8 Frauen bekamen nur Heparin und 16 Frauen erhielten die Kombination ASS und Heparin. Sieben dieser 37 Frauen hatten in der Frühschwangerschaft Blutungen.

Zwei Frauen hingegen, bei denen im Vorfeld keine Gerinnungsdiagnostik durchgeführt worden war, zeigten in der Plazenta nach der Geburt thrombotische Veränderungen.

Zwei Paare ohne AI (1,8%) nahmen eine psychotherapeutische Begleitung in Anspruch.

Auf diesem Hintergrund der Inanspruchnahme von unterschiedlichen, zum Teil kombinierten Therapieansätzen, war eine weitere Aufarbeitung einzelner Begleittherapien in unserem Kollektiv nicht möglich.

3.2.2. Vergleich der Paare mit/ohne Immuntherapie

Ausgewertet wurde jeweils nur die 1. Schwangerschaft nach Immuntherapie (AI) bzw. ID. Im Vergleich der beiden Gruppen zeigten die Paare ohne AI eine um 5,9% höhere Sterilitätsrate (Schwangerschaftsrate 90,8% ohne AI versus 96,7% mit AI), die ausschließlich die Untergruppe der Paare mit weniger Herzaktionen in der Vorgeschichte betrifft (Tabelle 9), jedoch ohne Signifikanz. In der Gesamtgruppe der Paare mit AI war die Abortrate um 6,8% geringer (17,2% versus 24,0%) im Vergleich zur Gesamtgruppe ohne AI, jedoch zeigt sich auch hier nur eine Trend ohne Signifikanz.

Tabelle 9: Vergleich der Paare mit und ohne aktive Immuntherapie (AI) in Kiel

21-34 Jahre 3 Aborte	mit AI			ohne AI		
	Gesamt- gruppe	KHA 0-1	KHA 2-3	Gesamt- gruppe	KHA 0-1	KHA 2-3
Anzahl Paare	60	21	39	65	35	30
Schwangerschaft nach ID	58 (96,7%)	20 (95,2%)	38 (97,4%)	59 (90,8%)	29 (82,9%)	30 (100%)
1.SS Abort	10 (17,2%)	5 (25,0%)	5 (13,2%)	14 (24,0%)	8 (27,6%)	5 (20,0%)
1. SS Geburt	48 (82,8%)	15 (75,0%)	33 (86,8%)	45 (76,0%)	21 (72,4%)	25 (80,0%)

Ausgewertet wurde die 1. SS nach ID binnen 24 M

Referenzgruppe: Alter der Frauen 21-34 Jahre, 3 Frühaborte mit weniger und mehr Herzaktionen,

In den Untergruppen mit weniger Vitalitätszeichen bei vorangegangenen Aborten sieht man tendenziell niedrigere Geburtenraten (75% mit AI versus 72,4% ohne AI), bei den Untergruppen mit mehr positiven Herzaktionen höhere Geburtenraten (86,8% mit AI versus 80% ohne AI), wobei jeweils die Rate bei den Paaren mit AI etwas höher liegt. Der Unterschied ist jedoch aufgrund der kleinen Untergruppen nicht signifikant.

3.2.2.1. Antikörpernachweis im LCT

Bei den folgenden Auswertungen wurde nur die erste Schwangerschaft und eine homogene Gruppe von Paaren (Alter der Frauen 21-34 Jahre und drei vorausgegangene Aborte) innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach ID betrachtet. Weiterhin wurde aus der Gruppe der Paare mit AI eine Untergruppe von Paaren mit positivem Antikörpernachweis im LCT separiert. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Paare mit biochemischen Schwangerschaften im Vorfeld ausgeschlossen. Im Vergleich der beiden Hauptgruppen (mit/ohne AI) und der Untergruppe mit positivem LCT zeigte sich jeweils eine niedrigere Abortrate bei den Paaren mit mehr positiven Herzaktionen in der Vorgeschichte (Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich Paare mit AI, Untergruppe mit positivem LCT und Paare ohne AI

21-34 Jahre 3 Aborte ohne biochemische SS	Paare mit AI	davon Paare mit AI und LCT Test positiv	Paare ohne AI
Paare mit KHA 0-1	16	12	21
1. SS ≤ 6 Monate nach ID	12	10	9
Anteil Aborte	2 (16,7%)	2 (20%)	4 (44,4%)
Anteil Geburten	10 (83,3%)	8 (80%)	5 (55,6%)
1.SS ≤ 12 Monate nach ID	13	11	15
Anteil Aborte	2 (15,4%)	2 (18,2%)	4 (26,7%)
Anteil Geburten	11 (84,6%)	9 (81,8%)	11 (73,3%)
Paare mit KHA 2-3	38	22	24
1. SS ≤ 6 Monate nach ID	26	11	12
Anteil Aborte	4 (15,4%)	1 (9,1%)	3 (25%)
Anteil Geburten	22 (84,6%)	11 (90,9%)	9 (75%)
1.SS ≤ 12 Monate nach ID	33	18	18
Anteil Aborte	4 (12,1%)	1 (5,6%)	4 (22,2%)
Anteil Geburten	29 (87,9%)	17 (94,4%)	14 (77,8%)

Referenzgruppe: Alter der Frauen 21-34 J, 3 Frühaborte mit weniger und mehr Herzaktionen ohne biochem. SS, Abort-/Geburtenrate der 1.SS innerhalb von 6 oder 12 Monaten nach ID

Die Paare mit AI und auch die Untergruppe mit positivem Antikörpernachweis im LCT zeigten jeweils eine niedrigere Abortrate in der ersten Schwangerschaft binnen 6 und auch binnen 12 Monaten nach ID im Vergleich zur Gruppe der Paare ohne AI.

Die Abortrate lag bei Eintritt der SS binnen 6 Monaten nach ID, wenn die vorausgegangenen Aborte weniger Vitalitätszeichen zeigten, niedriger bei den Paaren mit AI (16,7%) als bei den Paaren ohne AI (44,4%). Dieser Unterschied ist statistisch aufgrund kleiner Fallzahlen nicht signifikant ($p = 0,16$ n.s.).

Wenn im Vorfeld häufiger Vitalitätszeichen nachweisbar waren, zeigte die Untergruppe mit positivem LCT die niedrigste Abortrate mit 9,1% bei Eintritt einer SS binnen 6 Monaten und 5,6% binnen 12 Monaten nach ID, während die Gruppe ohne AI im Vergleich auch hier die höchsten Abortraten aufwies, 25% bei SS binnen 6 Monaten und 22,2% bei SS binnen 12 Monaten. Die Differenz ist jedoch auch hier aufgrund geringer Zahlen nicht signifikant ($p = 0,47$ n.s.).

Dabei sind Paare, die aufgrund von pathologischen andrologischen Befunden tendenziell eine schlechtere Prognose hatten (siehe Tabelle 6) in allen drei Gruppen annähernd gleich verteilt (Tabelle 11). Paare mit einer Sterilitätstherapie nach ID, die in vorhergehenden Auswertungen die höchsten Abortraten verzeichneten (siehe Tabelle 6), sind bei den Paaren mit AI öfter vertreten, während der Anteil der Paare, die eine weitere Begleit- oder Zusatztherapie in Anspruch nahmen, jeweils bei den Paaren ohne AI größer ist.

Tabelle 11: Vergleich Paare mit AI, Untergruppe mit positivem LCT und Paare ohne AI

Immuntherapie Kiel			
21-34 Jahre, 3 Aborte ohne biochemische SS	Paare mit AI	Paare mit AI LCT Test positiv	Paare ohne AI
Paare mit KHA 0-1	16	12	21
Paare mit ASS/Heparin-Begleittherapie	2 (12,6%)	1 (8,3%)	4 (19,0%)
Paare mit androlog. Befund	3 (18,8%)	1 (8,3%)	4 (19,0%)
Paare mit HSK-Befund	1 (6,3%)	0	1 (4,8%)
Paare mit Sterilitätstherapie	4 (25,0%)	3 (25%)	4 (19,0%)
Paare mit KHA 2-3	38	22	24
Paare mit ASS/Heparin-Begleittherapie	4 (10,9%)	3 (13,6%)	6 (25,0%)
Paare mit androlog. Befund	2 (5,3 %)	1 (4,5%)	1 (4,2%)
Paare mit HSK-Befund	2 (5,3 %)	0	2 (8,4%)
Paare mit Sterilitätstherapie	3 (7,9 %)	2 (9,1%)	1 (4,2 %)
Paare mit Zusatz-Immuntherapie	2 (5,3%)	0	3 (12,5%)

Anteil der Paare mit einschränkenden Faktoren und zusätzlichen Begleittherapien

Um bereits erarbeitete Prognosefaktoren (Alter der Frau, Anzahl vorhergehender Aborte, Anteil biochemischer SS, Vitalitätszeichen vorangegangener Aborte) möglichst gleich zu halten, sind die Fallzahlen dieser vergleichenden Darstellung (Paare mit und ohne AI) relativ klein, dennoch zeigt sich insgesamt ein positiver Effekt für die Paare durch AI, wenn er auch aufgrund geringer Fallzahlen statistisch kein Signifikanzniveau erreicht.

3.2.3. HLA-sharing

Unter HLA-sharing versteht man eine Übereinstimmung von HLA-Antigen-Merkmalen. Da jeder Partner jeweils 2 HLA-A und HLA-B Isotypen hat, können sich zwischen 0 bis maximal 4 Übereinstimmungen (sharing) ergeben.

Für alle folgenden Auswertungen wurde ein Beobachtungszeitraum von 24 Monaten (Paare von 2003) bis zu 108 Monaten (Paare von 1996) zu Grunde gelegt.

Aus der Gesamtgruppe von 229 Paaren hatten zum Jahresende 2005 11 Paare noch keine Schwangerschaft, 30 Paare hatten lediglich Aborte, 132 Paare hatten ein Kind ohne weitere Aborte und 56 Paare hatten nach einem Abort oder mehreren Aborten letztlich auch ein Kind bekommen.

HLA-Klasse-I-Übereinstimmungen der Gesamt- und dieser Untergruppen zeigt Tabelle 12 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus 427 Paaren mit einer Sterilitätsproblematik und im Vergleich zu einer früheren Auswertung aus dem Jahr 1990 mit Abortpaaren und fertilen Paaren (Zitat aus: Aktueller Stand der Immunologischen Ätiologie und Therapie, Westphal,E. 1990).

Tabelle 12: HLA sharing in Abhängigkeit des weiteren Verlaufs der Paare im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Sterilitätsproblematik bzw. im Vergleich zu einer früheren Auswertung aus dem Jahr 1990 (Abortpaare/fertile Kontrollgruppe)

HLA sharing Übereinstimmung von HLA A,B zwischen den Partnern	sharing 0 keine Übereinstimmung	sharing 1 eine Übereinstimmung	sharing 2 zwei Übereinstimmungen	sharing 3 drei Übereinstimmungen	sharing 4 volle Übereinstimmung
Gesamtgruppe, n=229	44,1%	39,3%	15,3%	1,3%	0
Paare Sterilität > 24 M, n=11	45,5%	18,2%	36,4%	0	0
Paare nur Aborte > 24 M, n=30	33,3%	50,0%	13,3%	3,3%	0
Paare mit Partus ohne Aborte, n=132	46,2%	42,4%	11,4%	0	0
Paare mit Abort/-en und Partus, n=56	46,4%	28,6%	21,4%	3,6%	0
Kontrollgruppe IVF/ICSI, n=427	43,6%	42,4%	12,4%	1,6%	0,2%
CHA (Paare mit 3 Aborten), n= 120 (aus dem Jahr 1990)	36,7%	45,8%	15,8%	1,7%	0
fertile Kontrollen, n=75 (aus dem Jahr 1990)	38,7%	45,3%	14,7%	1,3%	0

Es zeigt sich, dass gruppenübergreifend keine bzw. eine Übereinstimmung zu ca. 70-80% vorkommt. Zwei Übereinstimmungen findet man bei ca. 10 bis 30% und drei Übereinstimmungen unter 5%.

Folglich unterscheiden sich Abortpaare und Sterilitätspaare nicht von normal fertilen Paaren in dem Grad ihres HLA-sharing.

Eine Auswertung der HLA-Klasse-I-Disparitäten bei Abortpaaren zeigte keine signifikanten Unterschiede zu einer Vergleichsgruppe mit normal fertilen Paaren (198 Paare, mündliche Überlieferung aus einer Untersuchung von Frau Rebecca Hermann, Institut für Immunologie UK S-H Campus Kiel).

3.2.4. Geburten nach Immundiagnostik

3.2.4.1. Schwangerschaftsverlauf

In der Nachbeobachtungsperiode, die bei diesen Auswertungen zwischen 24 und 108 Monaten lag, hatten 113 Paare eine Geburt, 70 Paare zwei Geburten und 5 Paare drei Geburten. Von diesen insgesamt 268 Geburten waren 263 Geburten Einlinge (98,1%), 4 Geburten waren Zwillinge (1,5%) und es gab eine Drillingsgeburt (0,4%).

53 dieser 268 Schwangerschaftsverläufe (19,8%) zeigten Komplikationen in Form eines Abortus imminens (Blutungen in der Frühschwangerschaft) und in weiteren 11 Schwangerschaften (4,1%) wurde eine Cervixinsuffizienz diagnostiziert, wobei in 6 Fällen eine Cerclage indiziert war.

64 Schwangerschaften (24,3% von 268 Schwangerschaften) endeten mit einem elektiven Kaiserschnitt wegen relativen Mißverhältnisses, Quer- oder Steißlagen, Mehrlingsgeburten oder Uterusfehlbildungen, zwei Schwangerschaften wurden durch eine Notsectio bei protrahiertem Geburtsverlauf mit Plazentalösung, bzw. wegen Plazentainsuffizienz bei pathologischem CTG beendet.

3.2.4.2. Tod, Fehlbildungen und Krankheiten

Die insgesamt 268 Geburten fanden zwischen der 19. und 42. Schwangerschaftswoche (SSW) statt, im Mittel 38,6 +/- 1,8 SSW, davon 6 Schwangerschaften (6/268: 2,2%) vor der 30. SSW. 4 dieser 6 Geburten endeten mit dem Kindstod (4/268: 1,5%).

Für den Tod zweier Frühgeburten in der 19. bzw. 26. SSW, die Kinder starben nach kurzer Lebenszeit von wenigen Stunden bzw. wenigen Tagen, waren Pilzinfektionen verantwortlich. Eine Totgeburt wurde in der 29. SSW ebenfalls durch eine Infektion verursacht und Drillinge in der 25. SSW überlebten die Geburtsphase nur um wenige Stunden. Diesen 4 tödlich verlaufenen Frühgeburten (mit insgesamt 6 Kindern) war keine AI vorangegangen.

Ein Kind in der 28. SSW mit einer Plazentaablösung konnte rechtzeitig per Sectio entbunden werden und überlebte ebenso wie ein Frühgeborenes in der 25. SSW, beide mit guter körperlicher und geistiger postpartaler Entwicklung.

Weitere 54 Geburten (54/268: 20,1%) vollzogen sich zwischen der 30. bis zur 37. SSW. Als Ursache für die Frühgeburlichkeit ergaben sich: Placenta praevia (3 Geburten), Infektionen (9 Geburten), Zwillingsgeburt (3), Präeklampsie (6 Patientinnen) oder Diabetes in der Schwangerschaft (12 Patientinnen).

Alle übrigen Geburten (208/268: 77,6%) fanden zwischen der 38. SSW und der 42. SSW statt.

Von insgesamt 268 Schwangerschaften waren somit 22,4% (60 Geburten) von Frühgeburlichkeit betroffen. Von den insgesamt 274 Kindern starben 6 Kinder (6/274: 2,2%) nach einer Frühgeburt. Alle anderen überlebten.

Von den übrigen Frühgeburten zeigte nur ein Kind, das in der 32. SSW geboren wurde, noch Folgen seiner Frühgeburlichkeit in Form einer Schwäche in den kognitiven Fähigkeiten (Nachbeobachtungszeitraum 73 Monate), alle übrigen früh geborenen Kinder zeigten keine Auffälligkeiten.

Geburtsfolgen durch Komplikationen unter der Geburt hatte ein Kind in Form einer postpartalen intracraniellen Blutung aufgrund einer protrahierten Entbindung, die weitere Entwicklung (Nachbeobachtungszeitraum 56 Monate) war danach jedoch völlig normal.

Angeborene Fehlbildungen durch sporadisch auftretende / genetisch bedingte Krankheiten zeigten insgesamt 12 Kinder (12/274: 4,4%): Jeune-Syndrom (autosomal rezessive Erkrankung, asphyxierende Thoraxdysplasie), autosomal rezessiv spinale Muskelatrophie, Diabetes mellitus Typ I (Diagnose im 3. Lebensjahr), Fehlen einer Niere, Hypospadie (angeborene Fehlmündung der Harnröhre), nicht näher bezeichneter Herzfehler ohne körperliche Einschränkungen und Taubheit seit der Geburt. Zwei Kinder kamen mit einer Trisomie 21 zur Welt (das Alter der beiden Mütter zum Zeitpunkt der Geburt war 35 bzw. 38 Jahre).

Drei Kinder hatten weniger belangvolle Beeinträchtigungen wie Schmelzdefizite bzw. Mineralisierungsstörungen der Zähne oder Milchzuckerunverträglichkeit.

3.2.4.3. Geschlecht der Kinder

Von den insgesamt 274 Kindern waren 144 (52,6%) Mädchen und 130 (47,4%) Jungen. Während bei den jüngeren Frauen zwischen 21-34 Jahren das Geschlechtsverhältnis der Geburten mit 112 Mädchen (49,6%) und 114 Jungen (50,4%) und ebenso bei den Frauen mit 3 Aborten in der Vorgeschichte mit 114 Mädchen (50,9%) und 110 Jungen (49,1%) ausgewogen war, überwogen bei den älteren Frauen mit 66,7% (32 Mädchen von 48 Kindern, $p = 0,07$ n.s.) die Mädchen und auch bei den Frauen mit 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte überwogen mit 60% die Mädchen (30 Mädchen von 50 Kindern, $p = 0,3$ n.s.). Die Unterschiede erreichten nicht das Signifikanzniveau.

3.2.5. Aborte nach Immundiagnostik

Insgesamt hatten die 229 Paare während der Nachbeobachtungsperiode (24 bis maximal 108 Monate) 411 Schwangerschaften, wovon - wie oben beschrieben - 268 mit der Geburt eines Kindes, 6 Schwangerschaften als Eileiterschwangerschaften und 137 Schwangerschaften als Abort endeten. Von diesen waren 6 Spätaborte (4,4%) zwischen der 17. und 24. SSW, davon konnten in drei Fällen die Ursache geklärt werden (induzierter Abort wegen Triploidie/ Spontanabort wegen Fehlbildung / Abort nach einem Streptokokkeninfekt). Die übrigen Aborte (131/137: 95,6%) fanden zwischen der 4. und 16. SSW statt, davon 31 Aborte (23,7%) bis einschließlich zur 6. SSW. Von diesen 131 Aborten fand in 4 Fällen eine Chromosomenuntersuchung des Abortmaterials statt. Bei zwei Aborten konnte eine Triploidie und eine Trisomie nachgewiesen werden. Die beiden anderen Untersuchungen zeigten zwei männliche normale Chromosomensätze. Somit war bei diesen wie auch bei den übrigen 127 Aborten die Ursache unbekannt.

3.3. Ausblick über den Bezugszeitraum von 24 Monaten hinaus

Bei Verlängerung der Nachbeobachtungsperiode über einen Zeitraum von 24 Monaten hinaus zeigten sich bei allen Gruppen und Untergruppen eine Verminderung der Sterilitätsrate und ein Zuwachs der Geburtenrate (Abbildung 12). Weitere 14 Paare konnten eine Schwangerschaft mit einer Geburt beenden, so dass bei bis zu 108 Monaten Nachbeobachtungszeitraum

insgesamt 188 Frauen (188/229: 82,1%) 274 Kinder zur Welt brachten. In folgender Übersicht zeigen sich zusammenfassend die prognostisch günstigen Faktoren: Alter der Frauen bis 34 Jahre und jünger, 3 vorherige Aborte und vermehrte Vitalitätszeichen in vorangegangenen Aborten. Ungünstiger sind ein Alter über 35 Jahre, 4 und mehr Aborte und seltene Herzaktionen in früheren Aborten.

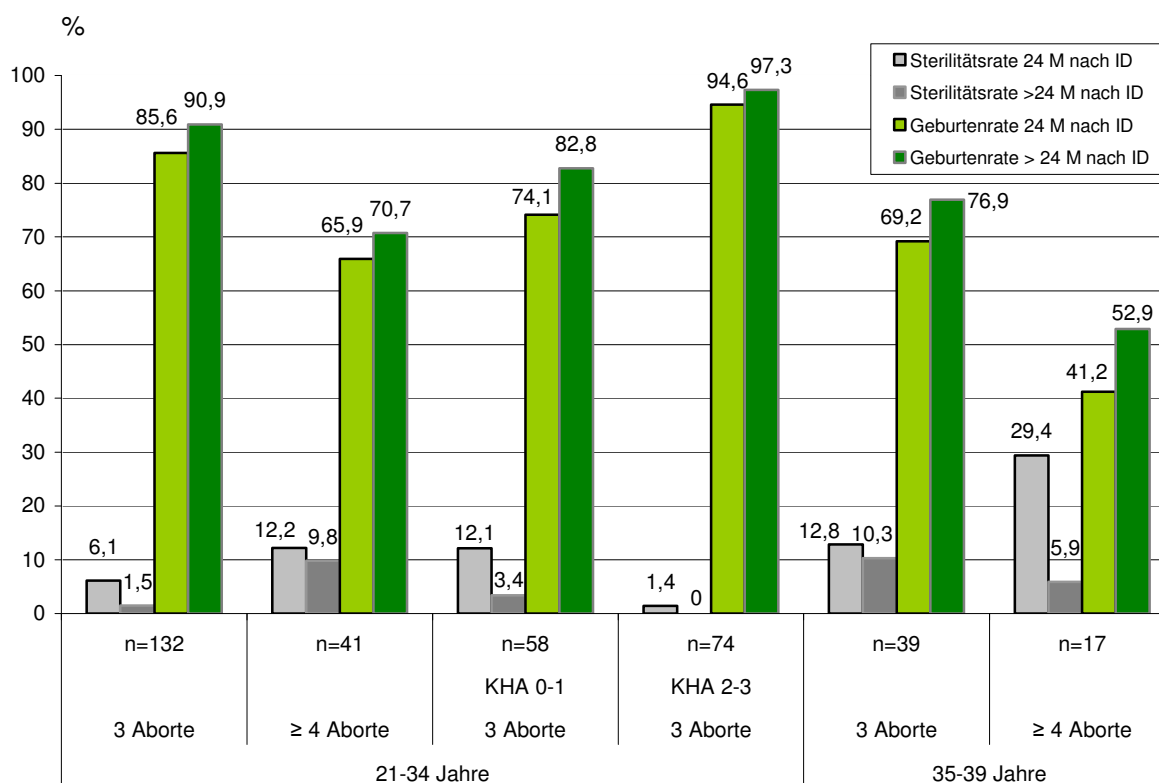


Abbildung 12: Paarbezogene Sterilitäts- und Geburtenrate nach 24M und > 24M nach ID in Abhängigkeit vom Alter der Frau, von der Anzahl vorhergehender Aborte und vom Gestationsalter der Aborte

Die Paare lassen sich in 4 Gruppen einteilen (siehe Punkt 3.2.3. HLA-sharing), deren Charakteristika in Tabelle 13 dargestellt sind. Paare mit 4 oder mehr Aborten, Paare mit durchschnittlich längerem Schwangerschaftsabstand als 12 Monate und Paare mit einer pathologischen Ausschlussdiagnostik finden sich zumeist in der Sterilitätsgruppe, wobei die beiden letzten Parameter im Vergleich zu den anderen Gruppen Signifikanzniveau erreichen. Diese Gruppe benötigte auch signifikant häufiger eine zusätzliche Sterilitätstherapie (45,5% der Paare). Außerdem hatten die Frauen den höchsten Altersdurchschnitt und den zweit-höchsten Durchschnitt an vorhergehenden Aborten.

Die Paare, die nach ID nur Aborte verzeichnen konnten, hatten ebenfalls einen hohen Anteil (50%, 15 Paare) an Aborten (4 und mehr) in der Vorgeschichte. Diese Paare benötigten

ebenfalls in signifikant höherem Maße eine Sterilitätstherapie (33,3%) und das Durchschnittsalter der Frauen war am zweithöchsten.

Tabelle 13: Charakterisierung der Gruppen, Beobachtungszeitraum > 24 Monate

Gesamtgruppe 229 Paare				
Beobachtungszeitraum > 24 Monate (bis zu 108 Monaten)	sekundäre Sterilität	nur Aborte	Partus ohne Aborte	Partus mit Abort/-en
Anzahl der Paare (n=229)	11 (4,8%)	30 (13,1%)	132 (57,6%)	56 (24,5%)
21-34 J, 3 Aborte	2 (18,2%)	10 (33,3%)	87 (65,9%)	33 (58,9%)
35-39 J, 3 Aborte	4 (36,4%)	5 (16,7%)	16 (12,1%)	12 (21,4%)
21-34 J, ≥ 4 Aborte	4 (36,4%)	8 (26,7%)	24 (18,2%)	7 (12,5%)
35-39 J, ≥ 4 Aborte	1 (9,1%)	7 (23,3%)	5 (3,8%)	4 (7,1%)
Alter der Frau	33,8 ± 2,2	32,4 ± 3,6	31,4 ± 3,2	31,3 ± 3,1
Anzahl Aborte vor Immundiagnostik	3,6 ± 0,7	3,9 ± 0,9	3,2 ± 0,3	3,3 ± 0,5
SS-Abstand ≤ 12 M	3 (27,3%)	24 (80%)	103 (78,0%)	43 (76,8%)
SS-Abstand > 12 M	8 (72,7%)*	6 (20%) *p < 0,005	29 (22,0%) *p < 0,0005	13 (23,2%) *p < 0,005
Mittelwert zw. SS in Monaten	16,2 ± 6,3	9,4 ± 3,0	9,3 ± 3,5	10,0 ± 4,4
Paare mit Sterilitätstherapie (%)	5 (45,5%)*	10 (33,3%)● * n.s.	12 (9,1%) *p < 0,0005 ●p < 0,0005	6 (10,7%) *p < 0,005 ●p < 0,01
Ausschlussdiagnostik pathologisch	6 (54,5%)*	6 (20%) *p < 0,05	20 (15,2%) *p < 0,001	13 (23,2%) *p < 0,05

*p Signifikanzen in Bezug zur Gruppe der Paare mit sekundärer Sterilität

●p Signifikanzen in Bezug zur Gruppe der Paare mit Aborten ohne Partus

Die Paare, die nach ID die erste Schwangerschaft austrugen und auch im weiteren beobachteten Verlauf keine weiteren Aborte verzeichneten, hatten von allen Gruppen den niedrigsten Anteil von Frauen mit 4 und mehr Aborten, den geringsten Durchschnittswert vorhergehender Aborte, den kürzesten durchschnittlichen Abstand zwischen den vorherigen Aborten, den geringsten Anteil einer pathologischen Ausschlussdiagnostik und den geringsten

Anteil einer zusätzlichen Sterilitätstherapie. Außerdem hatten die Frauen dieser Gruppe das niedrigste Durchschnittsalter.

4. Diskussion

4.1. Häufigkeit von Aborten

Die vorliegenden Auswertungen dieser Beobachtungsstudie bestätigen Untersuchungen an großen Populationen, dass das Risiko eines Abortes mit dem Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption zusammenhängt (Nybo Andersen AM 2000).

Tabelle 14: Abortrisiko in Abhängigkeit vom Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption bzw. der Immundiagnostik

Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption/ID	Risiko eines Aborts nach Nybo Andersen 2000	Risiko eines Aborts Auswertung Kiel 2005
20-29 Jahre	11,9%	21,7%
30-34 Jahre	15%	24%
35-39 Jahre	24,6%	37%
40-44 Jahre	51,1%	keine Daten

Beide Untersuchungskollektive zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Alter der Mutter und einer deutlich höheren Abortrisikorate ab dem 35. Lebensjahr (Tabelle 14). Während wir jedoch ausschließlich Paare mit 3 und mehr Aborten in der Vorgeschichte nachuntersucht haben, wurden in dieser exemplarischen Gegenüberstellung bei Nybo Andersen et al. Frauen ungeachtet der Abortanzahl einbezogen. Dies erklärt die deutlich höheren Abortraten in unserer Auswertung. Außerdem ist unser Bezugspunkt bzgl. des Alters der Frau nicht der Konzeptionszeitpunkt, sondern der Zeitpunkt der Immundiagnostik. Dazwischen können teilweise bis zu 24 Monate liegen, d.h. unsere Patientinnen waren zum Konzeptionszeitpunkt zum Teil bis zu zwei Jahren älter.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Anzahl vorausgegangener Aborte. Tabelle 15 zeigt die statistische Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Abortes nach einer Auswertung von Stirrat im Vergleich zu unseren eigenen Ergebnissen, wobei unsere Abortrate nach 3 bzw. 4 Aborten in der Vorgeschichte geringer war. In dieser Gegenüberstellung wurde jedoch das Alter der Frauen nicht berücksichtigt (Tabelle 15) (Stirrat GM 1990).

Tabelle 15: Statistisches Wiederholungsrisiko eines Aborts in Abhängigkeit der Anzahl vorausgegangener Aborte

Anzahl vorausgegangener Aborte	Risiko eines Aborts nach Stirrat 1990	Risiko eines Aborts Auswertung Kiel 2005
0	10-15 %	keine Aussage
1	13-26 %	keine Aussage
2	19-35 %	keine Aussage
3	25-46 %	21,5 %
4	>50 %	30,6 %
> 4	keine Aussage	75 %

Vergleichbar sind jedoch verschiedene Untersuchungskollektive nur dann, wenn die beiden maßgeblichen Einflussgrößen Alter der Mutter und Anzahl vorausgegangener Aborte untergliedert werden, idealerweise randomisiert zwischen Kontroll- und Therapiegruppe (Christiansen OB 2005). In unserer Auswertung hatten die 21-34 jährigen Frauen mit 3 Aborten in der Vorgeschichte eine Abortrate von 18,5%, die sich bei 4 und mehr Aborten auf 36,1% erhöhte. Die 35 bis 39-jährigen Frauen mit 3 Aborten in der Vorgeschichte zeigten eine Abortrate von 29,4% in der nachfolgenden Schwangerschaft und bei 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte erhöhte sich die Abortrate auf 58,3%. Unsere Zahlen unterstreichen die Aussage von Regan et al., dass der größte prädiktive Faktor im Hinblick auf die Abortwahrscheinlichkeit die Anzahl der zuvor erfolgten Aborte ist (Regan L 1989). Dem entsprechend ist in unserer Auswertung die Abortrate der 35 bis 39 jährigen Frauen mit 3 Aborten niedriger als die Abortrate der jüngeren Frauen mit 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte.

4.1.1. Differenzierung von Frühaborten

Im Gegensatz zu anderen Studien differenzierten wir bei unseren Auswertungen zwischen klinischen und biochemischen Schwangerschaften. Die Auswahl von Frauen mit biochemischen Schwangerschaften in der Vorgeschichte, die bei unserem Kollektiv einen geringen Anteil hatte, zeigte im weiteren Verlauf eine niedrige Sterilitätsrate von 2,4%, d.h. die betroffenen 42 Paare wurden zu 97,6% wieder schwanger, zeichneten sich anschließend aber durch eine hohe Abortrate von 29,3% aus (Ergebnisse 3.1.2.3. Abbildung 6). 19% dieser Frauen waren zum Zeitpunkt der Immundiagnostik über 35 Jahre und 16,7% der Männer hatten ein auffälliges Spermogramm.

Eizellen und Spermatozoen weisen generell zu erheblichen Anteilen Chromosomenstörungen auf (Wieacker P. 2002), insbesondere jedoch bei zunehmendem Lebensalter der Frau. Insofern wird das frühzeitige Ende einer Schwangerschaft (schon in den ersten Tagen nach der Befruchtung) als Ausdruck der fehlenden Selektion von Gameten vor der Befruchtung gewertet. Man beobachtet dieses Phänomen ebenfalls bei in-vitro-Fertilisationen (Templeton A 1996). Daher sollten biochemische Schwangerschaften und klinische Frühaborte bei Untersuchungen von „Habituellen Aborten“ differenziert werden.

4.1.2. Fetale Vitalitätszeichen

Klinische Frühaborte zeichnen sich durch den sonographischen Nachweis einer Schwangerschaft aus. Im Normalfall sind in der 6. SSW Herzaktionen zu sehen. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, dass der Nachweis bzw. der fehlende Nachweis von Herzaktionen in den vorausgegangenen Aborten ein weiterer prognostischer Faktor für den Ausgang nachfolgender Schwangerschaften zu sein scheint (Ergebnisse 3.1.2.2. Abbildung 4 und 5, Ergebnisse 3.1.3. Abbildung 9). Dies bestätigt die Ergebnisse einer von Brigham et al. 1999 veröffentlichten prospektiven Studie, dass nach dem Nachweis von kindlichen Herzaktionen mit einer Abortrate von 3% zu rechnen ist, wobei jedoch sein Patientinnenkollektiv nicht nur primär abortierende Frauen umfasste (Brigham SA 1999). Die Aborte, die vor sonographisch nachweisbaren Herzaktionen vonstatten gehen, weisen in hohem Maße (87%) karyotypische Anomalien auf (Burgoyne PS 1991).

In die Geburtenrate fließen die Schwangerschaftsrate und die Abortrate ein. In unseren Auswertungen zeigten sich neben den durchweg höheren Geburtsraten ebenso höhere Schwangerschaftsraten bei Frauen mit mehr positiven Herzaktionen der Feten und damit sich gut entwickelten Schwangerschaften in der Vorgeschichte.

Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass Frauen mit wenig Herzaktionen in vorangegangenen Aborten neben dem Abortproblem das Problem hatten, überhaupt schwanger zu werden. Beobachtungen vorheriger Untersuchungen, dass eine Untergruppe von Frauen, die Schwierigkeiten hatten schwanger zu werden, anschließend in einem höheren Maße und zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft erneut abortierten (Whitley E 1999) (Coulam CB 1992), werden dadurch bestätigt. Dieser Effekt der Subfertilität wird eher bei älteren Frauen beobachtet (Hakim RB 1995). In unserem Patientenkollektiv hatten die beiden Untergruppen von Paaren mit 3 vorangegangenen Aborten mit mehr oder weniger

Herzaktionen in der Vorgeschichte eine gleiche Altersverteilung der Frauen von $31,3 \pm 3,4$ Jahren zum Zeitpunkt der ID. Auch war der Anteil der älteren Frauen über 34 Jahre in der Gruppe mit wenigen Herzaktionen mit 22,7% im Vergleich zur Gruppe mit mehr Herzaktionen mit 22,9% praktisch identisch. Jedoch war der Anteil der Paare, die, um schwanger zu werden, einer Sterilitätstherapie bedurften, mit 17,3% in der Gruppe mit wenig Herzaktionen deutlich höher im Vergleich zu 9,4% in der Gruppe mit mehr Herzaktionen in der Vorgeschichte. Möglich wäre daher auch ein Effekt der Sterilitätstherapien (IVF, ICSI), da bekannt ist, dass durch die ovarielle Hyperstimulation die Rate abnormer Eizellen erhöht ist (Zenzes MT 1992).

4.2. Wertigkeit der Ausschlussdiagnostik bei habituellen Aborten

In der Literatur werden zahlreiche verschiedene Abortursachen diskutiert, die z.T. gesichert und z.T. fraglich sind. In mehreren Studien (Stray-Pedersen B 1984) (Clifford K 1994) (Stephenson MD 1996) (Li TC 2002) werden außerdem sehr unterschiedliche Zahlenangaben bezüglich der „gesicherten Ursachen“ angegeben. Annäherungsweise dürften jeweils ca. 10 bis 20% der habituellen Aborte auf uterinen Anomalien, hämostaseologischen Ursachen oder endokrinologischen Faktoren, etwa 5% auf strukturellen Chromosomenveränderungen der Paare und 0,5% auf Infektionen zurückzuführen sein (Stephenson MD 1996).

4.2.1. Genetische Faktoren

Bei den genetischen Abweichungen ist die Ursache entweder in den elterlichen Chromosomensätzen oder im Embryo selbst verankert.

Während die erwähnten oft unbemerkt verlaufenden Frühstaborte zu 50 - 70% mit embryonalen Chromosomenaberrationen assoziiert sind, reduziert sich dies auf ca. 20% im zweiten Trimenon der Schwangerschaft (Wilcox AJ 1988). Dabei überwiegen numerische Chromosomenanomalien. Trisomien (ein überzähliges Chromosom) sind mit ca. 60% am häufigsten, v. a. Trisomie 16, 22, 13 und 21, die mit dem mütterlichen Alter zunehmen (Eiben B 1990) (Hansen JP 1986). Des Weiteren treten Triploidien/Tetraploidien (3-/4-facher Chromosomensatz) und Monosomien (ein fehlendes Chromosom, z.B. 45, X0) auf. Umfangreiche karyotypische Analysen von Aborten deuten darauf hin, dass etwa zwei Drittel der Aborte mit

chromosomalen Aberrationen der Spermatozoen, der Eizellen oder der frühen Zygote zu erklären sind (Boue J 1975) (Hassold T 1980) (Coulam CB 1996).

Untersuchungen von Ogasawara et al. zeigen eine signifikante Abnahme der Anzahl embryonaler Karyotypanomalien mit steigender Abortanzahl. Während Frauen mit zwei Aborten in 63% der Fälle Feten mit auffälligem Karyotyp aufwiesen, sank dieser Anteil bis auf 11% bei Frauen mit 10 und mehr Aborten (Ogasawara M 2000). Diese Gruppe umschreibt am ehesten Paare mit habituellen Aborten.

Mehrere Studien konnten ein höheres Wiederholungsrisiko für einen weiteren Abort nachweisen, wenn der vorhergehende Abort karyotypisch normal war (Boue J 1975) (Warburton D 1987). Insofern stellt eine Chromosomenuntersuchung des vorhergehenden Aborts einen Prädiktor für die nachfolgende Schwangerschaft dar (Warburton D 1987) (Ogasawara M 2000) (Morikawa M 2004) und sollte möglichst bei jedem Abort erfolgen (Clark DA 2001) (Quenby S 2002), da bei karyotypisch normalem Abort die Diagnose eines habituellen Abortgeschehens mit eventuell zu ergründenden anderen Ursachen wahrscheinlicher wird. Für die Prognoseabschätzung ist folglich eine Untersuchung des Abortmaterials hilfreich, was auch unsere Auswertung bestätigt (Ergebnisse 3.1.5. Tabelle 6). 14 Paare mit einem zuvor chromosomal auffälligen Abortbefund zeigten im Verlauf eine niedrige Abortrate von 17,6% innerhalb 24 Monaten im Vergleich zu 48,6% bei 25 Paaren mit zuvor chromosomal unauffälligen Abortuntersuchungen.

Bei wiederholten Spontanaborten ist die Rate einer balancierten strukturellen Chromosomenaberration bei einem Elternteil mit 4% bis 8% erhöht im Gegensatz zu 0,2% bei Eltern in der Normalbevölkerung (Li TC 2002). Dabei werden typischerweise Robertson'sche Translokationen, reziproke Translokationen, Inversionen, Deletionen oder Mosaik der Geschlechtschromosomen festgestellt. Bei diesen Paaren ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer unbalancierten Chromosomenstörung, die zum Abort oder zur Totgeburt führt, bei Nachkommen über das altersbedingte Risiko seitens der Mutter hinaus erhöht. Darüber sollten Paare in einer genetischen Beratung aufgeklärt werden. In Abhängigkeit von der Zahl der aufgetretenen Aborte findet man bei den Eltern ca. 5% chromosomale Aberrationen bei 2 oder 3 Aborten in der Vorgeschichte und ca. 13% bei 4 oder mehr Aborten (Husslein P 1982).

Chromosomale Aberrationen bei einem der Elternteile war unsererseits ein Ausschlusskriterium für diese Studie. Allerdings wurde bei 33 von 229 Paaren (14,4%) keine Chromosomenuntersuchung durchgeführt.

In einigen Studien wurde bei Frauen mit habituellen Aborten eine ungleichmäßige Verteilung (mehr als 90%) der X-Chromosominaktivierung beobachtet (Sangha KK 1999) (Beever CL 2003). Die Inaktivierung eines der beiden X-Chromosome erfolgt in der Implantationsphase der weiblichen Embryonen nach dem Zufallsprinzip, so dass normalerweise die Zellen jeweils hälftig das paternale bzw. das maternale X-Chromosom im aktiven Zustand aufweisen. Eine präferenzielle Inaktivierung findet sich bei ca. 2% aller Neugeborenen, sie nimmt mit steigendem Alter bis zu 22,7% bei Frauen über 60 Jahre zu (Busque L 1996). Da männliche Embryonen mit einem mutierten X-Chromosom tendenziell eher abortiert werden, wurden Familien beschrieben, die eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses zugunsten weiblicher Nachkommen aufweisen (Pegoraro E 1997).

Diese Beobachtungen könnten erklären, dass auch in unserem Untersuchungskollektiv die älteren Frauen (≥ 35 Jahre) noch häufiger altersunabhängig die Frauen mit 4 und mehr Aborten in der Vorgeschichte mehr Mädchen zur Welt brachten (Ergebnisse 3.2.4.3.).

4.2.2. Uterine Ursachen

Man unterscheidet zwischen angeborenen und erworbenen Fehlbildungen. Kongenitale Anomalien sind in 4,3% bei normalen fertilen Frauen und zu 13% bei mehrfach abortierenden Frauen zu finden (Grimbizis GF 2001). Am häufigsten findet sich der Uterus septus (unvollständige Resorption des Septum uteri) mit 35 bis zu 55% (Buttram VC, Jr. 1983), der unbehandelt je nach Schweregrad zur Frühgeburtlichkeit führt (Raga F 1997) oder mit Abortraten bis zu 67% verbunden ist (Buttram VC 1983). Seltener sind andere Fusionsanomalien der Müllerschen Gänge, wie z.B. der Uterus bicornis (unvollständige Verschmelzung der beiden Müller Gänge) mit 25% oder der Uterus arcuatus (der Fundus uteri ist in der Mitte nur leicht eingezogen) mit 20%, die in geringerem Ausmaß Frühaborte hervorrufen (Grimbizis GF 2001).

Erworbene Anomalien wie submuköse und intramurale Myome zeigen eine erhöhte Fehlgeburtsrate mit 40% im 1. Trimenon (Li TC 1999). Intrauterine Synechien sind dagegen häufig iatrogenen Ursprungs. So zeigte Friedler et al., dass nach zwei bis drei Abortkürettagen bei 32% der hysteroskopisch untersuchten Frauen Synechien auftraten (Friedler S 1993).

Nicht jede Diagnose uteriner Anomalien hat zwangsläufig Schwangerschaftskomplikationen zur Folge (Ashton D 1988). Liegen bei Frauen jedoch uterine Anomalien mit dem klinischen Korrelat wiederholter Fehlgeburten vor, so konnten operative Verfahren (Beseitigung des

Septums, Myomresektion, Synechiolyse) die Abortraten z.T. bis zu 50% je nach Studie senken (Capella-Allouc S 1999) (Li TC 1999) (Hickok LR 2000) (Li TC 2002).

Folge einer Endometriose (ektopes Endometrialgewebe) können sowohl Sterilität als auch Aborte aufgrund einer gestörten Implantation des Embryos sein (Pellicer A 2001). Endometriose kommt bei Frauen mit Infertilität deutlich häufiger vor (25 bis 40%) im Vergleich zu fertilen Frauen (0,5 bis 5%) (Ozkan S 2008), kann jedoch i.d.R. nur durch eine Bauchspiegelung mit histologischer Probenentnahme diagnostiziert werden. Da diese Untersuchung nicht regelhaft durchgeführt wird, ist die Dunkelziffer hoch.

Die Zervixinsuffizienz (Schwäche des Gebärmutterhalses) kann zu Aborten nach der 16. SSW oder zu Frühgeburten führen. Sie findet sich etwa bei 0,1 bis 2% aller Schwangeren und kommt bei Frauen nach mehreren Aborten häufiger (10%) vor (Gerhard I 1996).

Bei unserer Auswertung hatten von 19 Frauen mit hysteroskopisch gesicherten uterinen Anomalien (z.T. mit Operation oder ohne OP-Indikation) binnen 24 Monaten nach ID 5 Frauen keine Kinder bekommen. Bei zwei dieser Frauen trat keine Schwangerschaft ein (Endometriose, mehrere Myome). Bei den restlichen drei Frauen, die weitere Aborte hatten, waren ebenfalls bisher noch nicht operierte Myome diagnostiziert worden.

Die Beobachtung, dass nach wiederholten Fehlgeburten das Auftreten einer Zervixinsuffizienz mit dem Risiko ascendierender / intrauteriner Infektionen, vorzeitiger Wehentätigkeit, früher vorzeitiger Blasensprung mit einer erhöhten Frühgeburtslichkeit verbunden ist (Goldenberg RL 2000), wird durch unsere Ergebnisse bestätigt (Ergebnisse 3.2.4.1.). In den USA enden einer Langzeitstudie zufolge zwischen 6-15% aller Schwangerschaften vor der 37. SSW, was u.a. auch mit diversen soziokulturellen Faktoren zusammenhängt (Ananth CV 2001). Nach der langjährigen Neugeborenenstudie SNiP (Survey of Neonates in Pomerania), die in Kooperation der Universitätskinderklinik Greifswald und dem Institut für Community Medicine seit 2002 erfolgte, liegt die Frühgeburtslichkeit in Deutschland mit ca. 7,6% etwas niedriger. Sie erhöht sich jedoch u.a. mit der Anzahl der Fehlgeburten. Nach zwei und mehr Aborten steigt die Wahrscheinlichkeit auf 14,1% bis zu 25%, nach einer Totgeburt auf 18,3%, was in etwa auch der Frühgeburtslichkeit unseres Kollektivs in Höhe von 22,4% entspricht (Ergebnisse 3.2.4.2.).

4.2.3. Andrologische Ursachen

Das erhöhte Abortrisiko ist bedingt durch die Zunahme abnorm geformter Spermatozoen im Ejakulat im Sinne einer Teratozoospermie bzw. Oligoasthenoteratozoospermie (OAT) und

durch die Zunahme der Häufigkeit numerischer Chromosomenanomalien. Wie auch unsere Auswertungen bestätigen, sind die betroffenen Paare je nach Einschränkungen sowohl mit Sterilität als auch mit Aborten konfrontiert (Ergebnisse 3.1.5. Tabelle 6), insbesondere in Kombination mit gynäkologischen Faktoren (Homonnai ZT 1980) (Schill WB 1990). Ein weiterer andrologischer Faktor ist die Polyzoospermie, dabei ist die Konzeptionsrate auf 20 bis 40% erniedrigt und es besteht eine signifikante Korrelation zu habituellen Aborten (Homonnai ZT 1980).

4.2.4. Thrombophilie-Faktoren

Unter Thrombophilie versteht man eine angeborene oder erworbene Prädisposition zu Thrombosen. Eine Schwangerschaft stellt per se mit einer Inzidenz von 1/1000 ein signifikantes Thromboserisiko dar. Früh- und Spätaborte ebenso wie intrauterine Wachstumsretardierung, vorzeitige Plazentalösung/-infarzierung, Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie sind assoziiert mit einer vererbten oder erworbenen Thrombophilie auf Grund von Mikrothrombosierungen in der uteroplazentaren Einheit und einer daraus resultierenden Minderversorgung (Eldor A 2001) (Mousa HA 2001) (Carp H 2004). Pathomechanismus ist eine hemmende Wirkung auf die Implantation und die Differenzierung der Trophoblastzellen, die zu Thrombosen in der Plazenta führt (Sebire NJ 2002). Laut einer 2003 veröffentlichten Metaanalyse sind Aborte signifikant vor allem mit der Faktor-V-Leiden-Mutation (APC-Resistenz: Resistenz des Faktor-V gegen aktiviertes Protein-C), der Prothrombin-Mutation und dem Protein-S-Mangel, seltener mit dem Protein-C- und Antithrombinmangel oder der MTHFR-Mutation (Methylentetrahydrofolatreduktase-Mutation) mit einer daraus resultierenden Hyperhomocysteinämie verbunden (Rey E 2003). Bei Abortpaaren findet man gehäuft (8%) eine Kombination von mehreren Mutationen (Blumenfeld Z 1999) (Coulam CB 2006).

Typisch für das erworbene Antiphospholipidsyndrom ist die in vitro verlängerte aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit), hervorgerufen durch die Antiphospholipid-Antikörper. Durch die wiederholte Bestimmung der Antiphospholipid-Antikörper (Lupusantikoagulans, Anticardiolipin-Antikörper IgG und IgM, β 2-Glykoprotein-Antikörper) wird die Diagnose gesichert (Miyakis S 2006). Empfohlen wird die Abklärung thrombophiler Faktoren bei entsprechender Familienanamnese oder schwangerschaftsassoziierter Erkrankungen sowie nach dem dritten Abort (Heilmann L 2001) (Mousa HA 2001).

Laut unserer Auswertung liegt bei 39 getesteten Frauen eine Rate von 35,9% (14 von 39) Frauen vor, die größtenteils behandlungsbedürftige Mutationen von Thrombophilie-Faktoren aufweist. Unter diesem Aspekt, der sich mit den Angaben in der Literatur (Regan L 2002) (Christiansen OB 2005) deckt sowie unter dem Aspekt der häufigen Kombination mehrerer Thrombophilie-Faktoren ist eine generelle standardisierte Untersuchung empfehlenswert, insbesondere da in unseren Auswertungen (Ergebnisse 3.2.1.) auch nicht getestete Frauen mit thrombotischen Plazentaveränderungen postpartum zu finden waren.

Die Behandlung der Wahl ist die Kombination von Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin bei entsprechender Anamnese/Testung (Rai R 1997) bzw. nur mit ASS bei laborchemischem Nachweis ohne klinische Symptome (Heilmann 2001). Kein positiver Effekt ergab sich bei der prophylaktische Gabe von ASS (Rai R 2000).

Eine präventive Gabe von Heparin ohne klinisches Korrelat ist vor dem Hintergrund der möglichen Komplikationen nicht unbedenklich (Sorensen HT 2000). Unsere Recherchen legen die Vermutung nahe, dass es die gängigere Praxis zu sein scheint, die Gabe von ASS und Heparin adjuvant einzusetzen, da von 37 Frauen mit einer Gerinnungstherapie nach ID lediglich 8 Frauen eine auffällige Gerinnungsdiagnostik hatten (Ergebnisse 3.2.1.).

4.2.5. Endokrinologische Ursachen

Bei Frauen mit wiederholten Aborten sind endokrinologische Störungen wie Hyperprolaktinämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes mellitus, Lutealphasendefekte sowie erhöhte LH-Spiegel und Hyperandrogenämie bei polyzystischen Ovarien bekannt (Mills JL 1988) (Gu F 1993) (Roberts CP 2000). Insbesondere eine Hypothyreose und selbst latente Hypothyreosen, die lediglich als grenzwertige TSH-Erhöhungen in Erscheinung treten, sowie ein schlecht eingestellter Diabetes mit häufigen Hyperglykämien scheinen das Abortrisiko zu erhöhen (Mills JL 1988) (Abalovich M 2002). Die Bedeutung der Hyperprolaktinämie wurde durch eine randomisierte Studie untermauert, in der die Gabe von Bromocriptin bis zur 9. SSW die Abortrate senkte (Hirahara F 1998). Ähnlich verhält es sich beim PCO-Syndrom durch die Gabe von Metformin (Jakubowicz DJ 2002) sowie bei der Lutealphaseninsuffizienz durch eine Progesteronsubstitution (Oates-Whitehead RM 2003). In unserem Patientinnenkollektiv nahmen nahezu die Hälfte aller Frauen vor ID zumindest eine dieser genannten Therapien in Anspruch, z.T. aber auch mehrere. Auffälligerweise ver-

ringerte sich der Anteil der Frauen, die eine Zusatztherapie in Anspruch nahmen von 25,2% vor AI auf 14,8% nach AI, während der Anteil der Frauen, die keine AI erhielten sich von 21,9% vor ID auf 34,2% nach ID vergrößerte (Ergebnisse 3.2.1. Tabelle 8). Dies kann als Zeichen der Suche nach einer unterstützenden Therapie der Patientinnen gedeutet werden.

4.2.6. Weitere Ursachen

Auch psychische Ursachen spielen möglicherweise eine Rolle bei Frauen mit wiederholten Aborten (Stray-Pedersen B 1984). Im Vergleich zu Frauen, die ihre Schwangerschaft erfolgreich austragen konnten, gaben Frauen, deren Schwangerschaft mit einer Fehlgeburt endete, in einer kontrollierten Studie um ein Vielfaches häufiger belastende Ereignisse und soziale Konflikte im Laufe des Jahres vor der Fehlgeburt an (O'Hare T 1995). Diese „stress-induzierten“ Aborte waren zum größten Teil chromosomal unauffällig. Während 70% der Frauen mit nicht chromosomal verursachten Aborten belastende Lebensereignisse in den Monaten vor dem Abort angaben, waren es nur 52% der Frauen mit Aborten chromosomaler Ursache (Neugebauer R 1996). Stress senkt den Progesteronspiegel und konsekutiv auch PIBF (Progesteron induced blocking factor). PIBF wiederum führt zu einer verstärkten Produktion von schwangerschaftsprotektiven Th2-Zytokinen (IL-4, IL-10, TGF- β) bzw. zu einer verminderten Produktion von als abortogen geltenden inflammatorischen Th1-Zytokinen (INF- γ , TNF- α , IL-12) und zu einer verminderten Nk-Zellaktivität. Stress scheint somit durch die Verminderung von Progesteron/PIBF eine Th1-Immunantwort mit Aktivierung von Nk-Zellen und darüber die Auslösung eines Abortes zu fördern (Arck P 2004). Jedoch weisen nicht alle Frauen mit hohem pränatalem Stress Komplikationen in der Schwangerschaft auf, sondern die Bandbreite der interindividuellen Unterschiede der Empfänglichkeit für Stress bzw. Wahrnehmung von Stress ist groß (Federenko IS 2004). Durch „tender loving care“, was eine intensive ärztliche Zuwendung durch beruhigende Gespräche, Begleitung und regelmäßige Kontrollen in der Folgeschwangerschaft bedeutet, konnte laut den Untersuchungen von Stray-Pedersen eine Geburtsrate von 85% im Vergleich zu 36% in der Vergleichsgruppe erzielt werden (Stray-Pedersen B 1984). Die Wirkung der Interventionen wird dabei auf eine Angstreduktion zurückgeführt.

Weiterhin werden Nikotin-, Alkohol-, Koffeingenuss, Ernährung sowie verschiedene chemische und physikalische Noxen (z.B. Blei, Quecksilber) mit Spontanaborten, aber auch mit

Sterilität in Zusammenhang gebracht (Augood C 1998) (Gardella JR 2000) (Rasch V 2003) (Maconochie N 2007).

Eine detaillierte Auswertung der genannten Faktoren war für diese Studie nicht vorgesehen, jedoch kann man anhand der Auswertungen (Begleittherapien 3.2.1.) sehen, dass die therapeutischen Interventionen unseres Patientinnenkollektivs den möglichen Ursachen entsprechend sehr vielfältig waren.

Möglicherweise haben die mit einer AI behandelten Frauen durch die Therapie und die sich anschließenden telefonischen Kontakte eine gewisse psychische Stabilisierung und Begleitung erfahren.

4.2.7. Sekundäre Sterilität

Die spontane Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter fällt zunehmend auf etwa 30% bei einer 40 Jährigen ab und liegt etwa bei 5% bei einer 45 jährigen Frau (Stein ZA 1985). Paare mit habituellen Aborten weisen im Verlauf ebenfalls altersabhängig eine zunehmende Sterilitätsproblematik auf, wie auch unsere Auswertung ergab. Weitere mit Sterilität assoziierte Merkmale sind die Anzahl der vorhergehenden Aborte und der seltene Nachweis von kindlichen Herzaktionen in vorhergehenden Aborten (Ergebnisse 3.1.4. Abbildung 11). Eine Erklärung dafür könnten neben konstitutionellen Faktoren (individuelle Abortbereitschaft) eine mit der Anzahl der Aborte zunehmende Synechienbildung bis zur Ausbildung eines Asherman-Syndroms, vermehrte Infektionen oder auch eine zunehmende psychische Komponente sein. Ein Hinweis in der Anamnese ist möglicherweise bereits ein verlängerter Abstand zwischen den Schwangerschaften (Ergebnisse 3.1.4. Tabelle 4), wie das auch Gray in einer Studie zeigen konnte (Gray RH 2000). Die weitere Ursachenabklärung muss dann um eine Sterilitätsdiagnostik (u.a. Infektions- /Hormondiagnostik, Laparaskopie bei der Frau, ein- oder mehrmalige Spermiogramme beim Mann) und ggf. eine Sterilitätstherapie erweitert werden. In mehreren Studien zeigte sich jedoch, dass zuvor abortierende Paare auch nach Unterstützung fertilisierender Maßnahmen (IVF, ICSI) in hohem Maße erneut abortierten (Raziel A 1997) (Kling C 2008 mündliche Überlieferung), was sich durch eigene Ergebnisse bestätigen lässt. Von unserem Gesamtkollektiv unterzogen sich 33 Paare nach ID einer Sterilitätstherapie, davon wurden zwar über 80% der Paare schwanger, die Abortrate lag jedoch über 50%, so dass letztendlich nur knapp die Hälfte dieser Paare nach 24 Monaten ein Kind hatten (Ergebnisse 3.1.5. Tabelle 6).

4.3. Einfluss der Immuntherapie mit Partnerlymphozyten

Eine Immuntherapie setzt eine vollständige standardisierte Ausschlussdiagnostik voraus. Da nur bei einem sehr geringen Teil der Aborte in unserer Auswertung Chromosomenanalysen vorgenommen wurden, ist dementsprechend die Dunkelziffer für einen eventuell chromosomal bedingten Abort hoch (Ergebnisse 3.1.5. Tabelle 7). Die Ausschlussdiagnostik der Paare war auch in vielerlei Hinsicht lückenhaft (Ergebnisse 3.1.5. Tabelle 5). Dennoch zeigt sich unter Berücksichtigung der Prognosefaktoren (Alter, Abortanzahl, Vitalitätszeichen) eine etwas geringere Abortrate in der ersten Schwangerschaft (maximal 6,8%) bei den Paaren mit einer Immuntherapie (Ergebnisse 3.2.2. Tabelle 9). Allerdings sind unter Berücksichtigung der genannten Prognosefaktoren, die Einfluss auf den Ausgang einer Schwangerschaft nehmen, die zu vergleichenden Untergruppen mit und ohne AI klein. Dennoch zeigte sich ein messbarer Vorteil der Paare mit AI, der jedoch wegen der geringen Anzahl kein Signifikanzniveau erreicht.

Bei Abortpaaren beschrieben Komlos et al. ein erhöhtes HLA-Antigen-sharing (Komlos L 1977). Diese These ließ sich in nachfolgenden Studien, wie auch jetzt durch unsere Auswertung, nicht bestätigen (Kilpatrick DC 1993) (Eroglu G 1992) (Ober C 1997).

Auf der Grundlage der Induktion einer „schützenden Immunantwort“ entwickelte sich die aktive Immuntherapie mit Partner- oder Fremdspenderlymphozyten (Taylor C 1981) (Beer AE 1981). Ziel einer solchen Therapie war die Induktion von HLA-Alloantikörpern, die vorher trotz mehrfacher Schwangerschaften nicht nachweisbar waren (Mowbray JF 1985). In der 1985 veröffentlichten Studie betrug die Rate der ausgetragenen Schwangerschaften in der Therapiegruppe 77% gegenüber 37% in der Placebogruppe. Folgestudien zeigten allerdings nicht die gleiche signifikante Tendenz zugunsten der Immuntherapie (Gatenby PA 1993), bzw. ein in etwa gleiches Ergebnis für die Therapie- und Kontrollgruppe (Ho 1991) oder sogar ein besseres Ergebnis in der Placebogruppe (Cauchi MN 1991). Eine 1994 veranlasste umfangreiche Metaanalyse von 15 Studien und eine anschließende Analyse einer Subgruppe dieser Studien ergab eine in der Metaanalyse um 8-10% höhere bzw. eine in der Subgruppe der Patientinnen mit primären habituellen Aborten und Immuntherapie bis zu 16,3% höhere Lebendgeburtenrate im Vergleich zur Kontrollgruppe (Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group 1994) (Daya S 1994). Bei den Frauen mit sekundären Aborten konnte dagegen kein therapeutischer Effekt nachgewiesen werden. Eine gute Prognose hatten jüngere

Frauen, Frauen mit weniger Aborten und ohne Nachweis von Autoimmunität. Ohne Bezug zum Schwangerschaftsausgang waren die verabreichte Zellzahl und das HLA-sharing zwischen den Partnern. Zumeist profitierten die Patientinnen, bei denen bereits vor Studienbeginn oder nach Immuntherapie antipaternale Antikörper gegen die Lymphozyten des Partners nachweisbar waren, im Vergleich zu den seronegativen Frauen (Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group 1994) (Daya S 1994).

Im Jahr 1999 zeigte die Auswertung einer doppelblinden randomisierten multizentrischen Studie eine deutlich niedrigere Geburtenrate (36%) der Frauen in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (48%). Es wurde aber nicht nach der Anzahl der vorherigen Aborte randomisiert, chromosomal bedingte Aborte wurden nicht ausgeschlossen ebenso nicht die Frauen mit bekannter Autoimmunität (Ober C 1999). Andere Untersucher weisen aber auf eine verminderte Erfolgsrate der Immuntherapie hin, wenn bereits Autoantikörper vor der Intervention nachweisbar waren (Ramhorst R 2000).

Cochrane Reviews, die u.a. auch die Studie von Ober et al. beinhalten, kamen zu dem Schluss, dass keine Art von Immuntherapie im Vergleich zu Placebo ein signifikant positives Ergebnis zur Senkung der Abortrate erreichen konnte (Scott JR 2000) (Scott JR 2003) (Porter TF 2006). Kritikpunkte an der Studie von Ober et al. und an vielen anderen Studien sind die für die parallele Auswertung mehrerer Parameter oftmals zu geringen Fallzahlen in den Studiengruppen, die erheblichen Unterschiede in der Patientenauswahl und der Abortanamnese, die völlig unterschiedliche Methodik der Immuntherapien (Applikationsort: i.c. / i.v., Zelldosis, Applikation am selben Tag der Entnahme oder ein Tag später, Häufigkeit der Applikationen etc.) sowie die unterschiedliche Ausschlussdiagnostik (Katano K 2000) (Clark DA 2001) (Clark DA 2004), was letztendlich eine vergleichende Auswertung in Metaanalysen erschwert oder gar unmöglich macht (Jeng GT 1995).

4.3.1. Immunologie der Schwangerschaft

Eine erfolgreiche Schwangerschaft und die Geburt eines gesunden Kindes hängen von einer Vielzahl verschiedener Faktoren ab. Nach Roberts und Lowe führen nur etwa 22,8% aller Konzeptionen zur Geburt eines Kindes (Clark DA 2003).

Die immunologischen Mechanismen, die das Überleben des haploidentischen Feten im mütterlichen Uterus gewährleisten, beruhen auf einem komplexen Wechselspiel zwischen den

embryonalen Zellen und den Zellen des Endometriums und sind bis heute nur in Teilen bekannt.

Der unmittelbare Kontakt zwischen Embryo und Mutter wird durch die Zellummantelung des Embryos, bestehend aus den Trophoblastzellen, hergestellt. Dabei gibt der Trophoblast die Signale und bahnt die Mechanismen, die erforderlich sind, um die Immunantwort zu beeinflussen. Die Implantation sollte mütterlicherseits eine Umstellung der Immunabwehr zur Akzeptanz und Toleranz des Embryos bewirken. Für das Gelingen sind u.a. die anwesenden Zellen der angeborenen und erworbenen Immunabwehr (T-Zellen, Makrophagen, uterine NK-Zellen - früher LGL, Large Granular Lymphocytes -) sowie deren Botenstoffe, die Zytokine, verantwortlich.

Heute ist bekannt, dass die Trophoblastzellen keine klassischen HLA-Antigene exprimieren, sondern nur die nicht klassischen HLA-Antigene: HLA-C, HLA-G und HLA-E (Kovats S 1990). HLA-G existiert in verschiedenen Formen: membrangebunden an Trophoblastzellen schützt HLA-G vor den Angriffen der zytotoxischen T-Lymphozyten, der Makrophagen, der dendritischen Zellen und der NK-Zellen im Endometrium (Hunt JS 2005). Lösliches HLA-G (solubles HLA-G = sHLA-G) scheint ein positiver Marker für eine erfolgreiche Schwangerschaft bei In-vitro-Fertilisationen zu sein (Pfeiffer KA 2000) (Fuzzi B 2002) (Multicenterstudie von Rebmann et al. Essen 2008 mündlich), während bei präeklampsischen Plazenten die Expression von HLA-G deutlich vermindert ist (Hara N 1996).

Uterine NK-Zellen unterscheiden sich von peripheren NK-Zellen in vielerlei Hinsicht. Beide NK-Zelltypen exprimieren killer-inhibitory-receptors (KIR) und killer-activatory-receptors (KAR), die in der Lage sind, trophoblastäre HLA-Antigene zu erkennen, worüber wahrscheinlich die trophoblastäre Infiltration gesteuert wird (Moffett-King A 2002). Da vor allem den uterinen NK-Zellen und nicht den peripheren NK-Zellen ein immunmodulatorisches Potential in der Implantationsphase zugewiesen wird (Koopman LA 2003), reflektieren Messungen von erhöhten peripheren NK-Zellen bei Infertilitätspatientinnen und bei Patientinnen mit habituellen Aborten (Aoki K 1995) (Ntrivalas EI 2001) nicht, was an der feto-maternalen Grenzzone eigentlich passiert. Zudem unterliegen die peripheren NK-Zellen vielfältigen Einflussfaktoren (Alter, Stress, Tages- und Jahreszeitenverlauf etc.) (Rai R 2005) (Moffett A 2004). Insofern ist eine Messung als prognostischer Marker nicht sinnvoll. Uterine NK-Zellen wirken immunregulatorisch und begünstigen durch die Produktion von Wachstums- und Angiogenesefaktoren die Trophoblastinvasion. Die Anzahl variiert im Verlauf der Schwangerschaft (Trundley A 2004). Durch die Interaktion uteriner Nk-Zellen

mit dem trophoblastären HLA-G (Kovats S 1990) kommt es zu einer Änderung der freigesetzten Zytokine (Rieger L 2002).

Eine wichtige Rolle im komplexen Zusammenspiel der Immunzellen spielen die so genannten T-Helfer (Th)-Zellen. Diese können sich in Abhängigkeit des sie umgebenden Zytokinmilieus entweder in Th1 oder Th2-Zellen differenzieren. Die Th1-Zelle zeichnet sich durch die Förderung einer inflammatorischen Immunantwort mittels Aktivierung von Makrophagen und anderen immunkompetenten Zellen aus, welche inflammatorische Zytokine (z.B. INF- γ , TNF- α , IL-1,-2,-12 etc.) sezernieren (Raghupathy R 1997a). Die Th2-Zelle aktiviert unter anderem B-Lymphozyten, wodurch die Produktion von Antikörpern angeregt wird. Charakteristische Zytokine einer Th2-Immunantwort sind IL-4 und IL-10 (Lim KJ 2000). Während seit Mitte der neunziger Jahre die erfolgreiche Schwangerschaft als ein Th2-Phänomen angesehen wird, wird eine Th1-Immunantwort mit gehäuftem Aborten, Präeklampsie oder mehrmaligem Implantationsversagen nach IVF-Therapie bei infertilen Frauen assoziiert (Raghupathy R 1999) (Kwak-Kim JY 2003). Dieses starre Paradigma ist heute unzureichend, da die Th1/Th2-Balance im Verlauf der Schwangerschaft Veränderungen unterliegt (Chaouat G 2002). Klinische Beobachtungen, dass Th1 vermittelte Erkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis sich während einer Schwangerschaft verbessern, während Th2 vermittelte Erkrankungen wie der systemische Lupus Erythematoses eine verstärkte Symptomatik erfahren, unterstützen diese These (Piccinni 2000). Dendritische Zellen (DC) gehören zur Klasse der antigenpräsentierenden Zellen (APC) und gelten als stärkste natürliche T-Zell-Stimulatoren (Cella M 1999). Je nach Zytokinproduktion kommt es dabei zur Aktivierung cytotoxischer T-Zellen oder zu einem antigentolerierenden Einfluss auf das Immunsystem (Moser M 2000). Als Kontrollmechanismus für die eigene Immunantwort haben Dendritische Zellen auch eine tolerogene Funktion, d.h. sie können auch in einem bestimmten Differenzierungsstadium die Immunantwort des Körpers beenden (Steinman RM 2003). Dendritische Zellen sind dabei in den Blickpunkt der Forschung gerückt, weil man sich einen Einsatz bei der Therapie von Tumoren, Autoimmunerkrankungen oder in der Transplantationsmedizin erhofft.

Der Leukaemia inhibitory factor (LIF) im Epithel des Endometriums wird von Th2-Zellen stimuliert und von Th1-Zellen gehemmt. Ein Argument für die schwangerschaftserhaltende Bedeutung von LIF und den Th2-Zytokinen IL-4 und IL-10 ist das Vorkommen eines Sekretionsdefektes für diese Zytokine durch deziduale T-Lymphozyten bei Frauen mit ungeklärten habituellen Frühaborten (Piccinni MP 1998). Weiterhin gilt Progesteron, das zunächst vom Corpus luteum und nach der Befruchtung und Implantation von der Plazenta

gebildet wird, als Th2-Induktor, da es die Differenzierung zu Th2-Effektorzellen fördert (Piccinni MP 1995). Bei Mäusen führte ein durch Stress bedingter verminderter Progesteronspiegel zu einer erhöhten Abortrate, die durch die Gabe eines Progesteronderivates zu vermindern war (Joachim R 2003). Progesteron stimuliert in Lymphozyten von Schwangeren die Produktion von PIBF (Progesteron-induzierter Blockierfaktor), dieser hemmt die Aktivität der NK-Zellen und verändert die Zytokinproduktion zugunsten der Th2-Zytokine (Szekeres-Bartho J 1996). Bei Frauen mit habituellen Aborten fanden sich niedrige Werte von PIBF (Szekeres-Bartho J 1995).

Im Focus der Forschung stehen z.Zt. die sogenannten regulatorischen T-Zellen (Treg-Zellen), die eine wichtige Aufgabe in der Vermittlung von Toleranz in der Schwangerschaft zu haben scheinen. Treg-Zellen exprimieren in Korrelation zu ihrer biologischen Aktivität den Transkriptionsfaktor FoxP3 (forkhead box P3). Sie bewirken u.a. eine Proliferationsinhibition, die sie auf Th1- im Vergleich zu Th2-Zellen stärker ausüben (Cosmi L 2004). Eine normale Schwangerschaft geht mit einem Anstieg der Treg-Zellen bis zum Zeitpunkt der maximalen Trophoblastinvasion einher (Somerset DA 2004). Im peripheren Blut bei Frauen in einer normalen Frühschwangerschaft befanden sich mehr Treg-Zellen im Vergleich zu Nichtschwangeren oder Frauen mit einem Spontanabort (Sasaki Y 2004). Im Mausmodell zeigte sich, dass ein Mangel an Treg-Zellen in einer Fehlgeburt enden kann, durch eine Akkumulation von Th1-Zellen in der Dezidua (Zenclussen AC 2005). Eine vergleichbare Toleranzfunktion in der Schwangerschaft wird gamma-delta-T-Zellen zugeschrieben (Szeready L 2003) (Mincheva-Nilsson L 2003). Dieses wird Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

4.3.2. HLA-Antikörperbildung und weitere Wirkungen der Immuntherapie

Schon 1958 entdeckte man, dass in der Schwangerschaft durch väterliche HLA-Antigene die Bildung zytotoxischer Antikörper induziert wurde, besonders bei Mehrgebärenden (Van Rood JJ 1958). Durch die Immuntherapie mit Partnerlymphozyten kommt es ebenfalls unter anderem zur Bildung von HLA-Antikörpern (Lubinski J 1993). Ursprünglich wurde diesen Antikörpern eine Schutzfunktion in Form einer Maskierung fetaler fremder (paternaler) Antigene zugeordnet. Experimentell konnte dieser Wirkmechanismus jedoch nicht nachgewiesen werden. Man weiß jedoch, dass die wiederholte Exposition des maternalen Immunsystems mit paternalen Alloantigenen - wie bei Transfusionen oder während einer

erfolgreichen Schwangerschaft (semi-allogene fetale Leukozyten können die Plazentarschranke überwinden) - bei der Mutter zur Bildung von antipaternalen Antikörpern führt. Diese sind bei Primigravidae seltener zu finden, nehmen jedoch abhängig von der Zahl und Dauer vorangegangener Schwangerschaften zu (Regan L 1991). Ungefähr 50% der Multiparae haben HLA-Antikörper gegen die HLA-Merkmale des Vaters (Morin-Papunen L 1984). Diverse Studien (Beer AE 1985) (Gilman-Sachs A 1989) (Maruyama T 1993) (Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group 1994) (Daya S 1994) (Carp HJ 1997) (Orgad S 1999) (Matsubayashi H 2000) (Pandey MK 2004), die sich zwar in der Methodik der Immuntherapie und im Nachweis der antipaternalen Antikörper unterscheiden, zeigten einen Zusammenhang zwischen dem Nachweis paternaler Antikörper nach Immuntherapie und dem erfolgreichen Austragen einer Schwangerschaft. Auch wenn die Bildung von Antikörpern nicht unbedingt mit dem erfolgreichen Austragen einer Schwangerschaft korreliert, was ein häufiger Kritikpunkt ist, so zeigt sich doch eine positive Assoziation zwischen dem Auftreten dieser Antikörper und der Geburt eines Kindes (Ghahesi-Fard B 2007) (Chaichian S 2007), wie auch die eigenen Auswertungen bestätigen. Der größte Effekt zeichnet sich besonders innerhalb der ersten 6 Monate nach AI ab, dabei ist die Geburtenrate der seropositiven Frauen um knapp 25% höher im Vergleich zu den nicht behandelten Frauen mit weniger Vitalitätszeichen in vorangegangenen Aborten und knapp 15% höher im Vergleich zu den Frauen mit mehr fetalen Herzaktionen in der Vorgeschichte (Ergebnisse 3.2.3. Tabelle 9). Als weitere Wirkmechanismen einer aktiven Immuntherapie wurden die Bildung immunregulatorischer Zytokine (Raghupathy R 1997a) (Hayakawa S 2000) (Ghahesi-Fard B 2008) und eine erhöhte Produktion von PIBF (progesterone-induced blocking factor) im Sinne eines Th2-Shifts (Raghupathy R 1997b) (Check JH 1997), jedoch keine Änderung der Expression von KIR- und KAR-Rezeptoren der NK-Zellen (Miki A 2000) diskutiert.

Trotz dieser vielfältigen Forschungsansätze hat sich bisher kein immunologischer Faktor als definitiver Marker für eine wirkungsvolle Immuntherapie bzw. als Prognosefaktor für den Ausgang der Schwangerschaft bei Abortpaaren etablieren können.

4.4. Begleittherapien

Entsprechend der multifaktoriellen Ursachen gibt es zahlreiche Therapieansätze, die in den jeweiligen Kapiteln (Diskussion 4.2.5. und 4.2.6.) bereits diskutiert wurden. Ob der auch in

unserem Patientengut oftmals praktizierte Multitherapieansatz für die Patientinnen zielführend ist, lässt sich durch diese Studie nicht nachweisen. Hier erfolgte lediglich eine Dokumentation.

Einige der immunologischen Therapieoptionen sind dennoch zu hinterfragen. Die peripheren NK-Zellen im Implantationsablauf haben eine geringe Bedeutung (4.3.1. Immunologie der Schwangerschaft), so dass Therapien, die eine Reduktion von NK-Zellen zum Ziel haben, von zweifelhaftem Nutzen sind, wie z.B. IVIG oder auch der therapeutische Einsatz von Pentoxyphylline wie z.B. Trental. Letzteres Präparat ist nach der Roten Liste in der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Eine über mehrere Wochen dauernde intravenöse Verabreichung von Immunglobulinen scheint bei Paaren mit sekundären Aborten/Autoantikörpern (Coulam CB 1997) (Christiansen OB 2002) (Christiansen OB 2004) einen gewissen positiven Effekt zu haben. Dabei gibt es jedoch Unterschiede bei den Präparaten verschiedener Hersteller (van den Heuvel MJ 2007). Eine weitere immunmodulatorische Therapie ist die Gabe eines leukozytären Ultrafiltrats (Leukonorm), das vor allem bei IVF-Patientinnen eingesetzt wurde (Würfel W. 2001), aber mittlerweile wieder vom Markt genommen ist.

Über die große Bandbreite weiterer Therapien wie Homöopathie, Amalgamentfernung etc. gibt es keine Studien, sondern bestenfalls Einzelfallberichte. Sie spiegeln am ehesten die große Bedürftigkeit der Paare nach therapeutischen Interventionen wider.

4.5. Schwangerschaftsverlauf und Geburten

Störungen bei der Implantation liegen zu 50 bis 75% der klinisch nicht erkannten Frühaborte vor (Norwitz ER 2001). Implantationsstörungen wirken sich auf die gesamte Dauer der Schwangerschaft aus, und zwar sowohl als Abort in der Frühschwangerschaft als auch in Form von anderen Komplikationen in der Spätschwangerschaft wie Präeklampsie, intrauterine Wachstumsstörungen und Frühgeburtlichkeit (Burton GJ 2004).

Dies spiegelt die erhöhte Frühgeburtsrate von 22,4% (4.2.2. Uterine Ursachen) und der Anteil an Präeklampsien (6 von 268 Schwangerschaften 2,2%) in unserer Studie wider.

Der Anteil an Zwillingsgeburten war mit 1,5% (4 von 268 Geburten) im Vergleich zu Angaben der Geburtszahlen aus dem Jahr 2006 des statistischen Bundesamtes mit 1,6% Zwillingen nicht erhöht, wohl aber die Drillingsrate (1 von 268 Geburten) mit 0,4% im

Vergleich zu 0,03%. Dies erklärt sich jedoch dadurch, dass die Drillinge durch Maßnahmen einer Sterilitätstherapie entstanden sind, wobei es bekanntermaßen gehäuft zu Mehrlingschwangerschaften kommt.

Kaiserschnittentbindungen werden in Deutschland zu 20-25% aller Geburten vorgenommen, insofern ist die Sectiorate von 24,3% bei unserem Patientinnenkollektiv nicht erhöht.

4.6. Schlussfolgerungen

Die Implantationswahrscheinlichkeit wird durch drei Hauptvariablen bestimmt: der Embryonenqualität, einem optimal vorbereiteten (morphologisch, hormonell, immunologisch) Endometrium und der Synchronizität der beiden Komponenten Embryo und Endometrium. Nur wenn beide gleichzeitig einen kompatiblen bzw. ausgereiften Entwicklungsstand erreicht haben, ist eine Implantation möglich.

Bei der Abklärung eines habituellen Abortgeschehens sollte eine konsequent durchgeführte Ausschlussdiagnostik erfolgen. Mögliche Ursachen mit einer klaren Indikation sollten durch Maßnahmen nach den Richtlinien der „Evidence based Medicine“ behandelt werden.

Aus dem Wissen heraus, dass die meisten sporadischen Aborte auf Chromosomenaberrationen des Embryos zurückzuführen sind und demzufolge eine Karyotypisierung des Abortes ein wichtiger Prognosefaktor ist, sollte möglichst ab dem zweiten Abort eine Chromosomenanalyse erfolgen. Je differenzierter die Diagnostik der zu behandelnden Patientinnen und ihrer Partner nach einem chromosomal unauffälligen Abort stattgefunden hat, desto wahrscheinlicher werden immunologische Zusammenhänge für das wiederholte Abortgeschehen, d.h. desto größer ist der positive Effekt einer sich anschließenden Immuntherapie.

Wünschenswert ist eine umfassende Studie (doppelblind randomisiert placebo-kontrolliert) mit einer ausreichend großen Population, um den positiven Effekt diverser Ursachen- und Therapieansätze unter Berücksichtigung der genannten Prognosefaktoren auswerten zu können. Möglicherweise würde auch eine zentrale Erfassung der Patientinnen mit habituellen Aborten, wie es von der Arbeitsgruppe Immunologie der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) vorgeschlagen wurde, zu einer höheren Standardisierung der Diagnostik und Therapien führen.

Außerdem sollte Ziel weiterer Forschungen sein, die Interaktionen der verschiedenen zytokinproduzierenden Zellpopulationen von Uterus und Plazenta weiter zu untersuchen, um das Mysterium der Toleranz in der Schwangerschaft weiter zu entschlüsseln und um in Zukunft eine immunologische Diagnostik mit Hilfe eines definierten „Markers“ zu ermöglichen.

5. Zusammenfassung

Der Vorgang einer Schwangerschaft ist komplex und weist im Verlauf viele Möglichkeiten zur Fehlsteuerung auf. Insofern ist ein Großteil der vorzeitig beendeten Schwangerschaften als „natürliches Regulativ“ aufzufassen. Darüber hinaus gibt es aber eine Reihe von Paaren, bei denen in wiederholtem Maße Aborte auftreten.

Umfangreiche Studien in den letzten Jahren zeigen eine Fülle von Ursachen und Therapiemöglichkeiten. Die mangelnde Berücksichtigung der vielfältigen Einflussgrößen in den Auswertungen vieler Studien erschwert jedoch eine Vergleichbarkeit. Diese Heterogenität betrifft nicht nur die Einzelstudien, sondern auch die Metaanalysen. Neben therapeutischen Ansätzen ist ein wichtiger Baustein in der Betreuung betroffener Paare die Beratung über die weiteren Aussichten auf eine Geburt.

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Auswertung von primären Abortpaaren Prognosefaktoren, die Bedeutung der Ausschlussdiagnostik und einen möglichen positiven Effekt der Immuntherapie mit Partnerlymphozyten unter Berücksichtigung von Begleittherapien zu ermitteln, um den Paaren konkrete Aussagen anbieten und sie damit entlasten zu können.

Die Ergebnisse dieser Beobachtungsstudie von 229 Paaren zeigen, dass die Prognose eines weiteren Abortes mit dem Alter und der Abort-Anamnese korreliert. Günstige Prognosefaktoren sind: Alter der Mutter unter 35 Jahren, „nur“ 3 Frühaborte und sonographischer Nachweis des kindlichen Herzschlags in vorangegangenen Schwangerschaften. Unter diesen günstigen Bedingungen erwarteten 70-95% der untersuchten Frauen innerhalb von 24 Monaten ein Kind. Eine Prädisposition zu höheren Abortraten und sekundärer Sterilität zeigten die Frauen mit einem Alter über 35 Jahre, bei 4 und mehr Frühaborten in der Vorgeschichte und wenn die früheren Aborte häufig ohne Nachweis des kindlichen Herzschlags waren. Unter diesen ungünstigen Bedingungen lag die Geburtenrate innerhalb von 24 Monaten zwischen 40 und 70%.

Paare mit biochemischen Schwangerschaften in der Vorgeschichte zeigten im Vergleich zu Paaren mit wenig fetalen Herzaktionen in vorhergegangenen Schwangerschaften zwar eine geringere sekundäre Sterilität, jedoch eine vergleichbar hohe Abortrate in den nachfolgenden Schwangerschaften.

Wie wir ebenfalls zeigen konnten, spielt eine standardisierte diagnostische Abklärung eine große Rolle. Nur 23,6% der 229 Paare hatten eine vollständige Diagnostik, bei 3,1% wurde keine und bei 73,3% nur eine Teildiagnostik durchgeführt. Eine andrologische Untersuchung fand bei 61,6% der Partner statt. Bei andrologischen Störungen ist jedoch in unserem Kollektiv nicht nur die Sterilitätsrate dieser betroffenen Paare höher (26,7% - 35,3%), sondern auch die Abortrate (25% - 30,8%), so dass die Paare mit bekannten andrologischen Einschränkungen nur Geburtenraten zwischen 66,7 bzw. 69,2% verzeichnen. Diese Ergebnisse unterstreichen die Sinnhaftigkeit einer vollständigen Ausschlussdiagnostik.

Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Prognosekriterien, der Ausschlussdiagnostik und eventueller Begleittherapien konnten wir durch unsere Auswertungen zeigen, dass ausgesuchte Paare kurzfristig von einer Immuntherapie, wie wir sie in Kiel anbieten, profitieren. So lag die Geburtenrate der jüngeren Frauen bis 34 Jahre und 3 Frühaborten in der Vorgeschichte mit ca. 11% innerhalb der ersten 12 Monate höher im Vergleich zu den Paaren ohne Immuntherapie. Die Untergruppe der Frauen mit mehr fetalen Herzaktionen in der Vorgeschichte und einem positiven Antikörpernachweis nach der Immuntherapie erzielten dabei die höchste Schwangerschaftsrate mit 90,9% innerhalb von 12 Monaten nach ID und die höchste Geburtenrate mit 94,4%.

Antipaternale Antikörper sind nicht notwendigerweise für eine erfolgreiche Schwangerschaft erforderlich, dennoch bestätigt diese Studie, dass eine Serokonversion eher mit dem erfolgreichen Austragen einer Schwangerschaft verbunden ist.

6. Literaturverzeichnis

1. (1977) WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of new certificate for cause of perinatal deaths. Modifikationen recommended by FIGO sa amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56, 247-253.
2. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, and Levalle O (2002) Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*, 12, 63-68.
3. Ananth CV, Misra DP, Demissie K, and Smulian JC (2001) Rates of preterm delivery among Black women and White women in the United States over two decades: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol*, 154, 657-665.
4. Aoki K, Kajiura S, Matsumoto Y, Ogasawara M, Okada S, Yagami Y, and Gleicher N (1995) Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet*, 345, 1340-1342.
5. Arck P (2004) Stress and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 33, S40-S42.
6. Ashton D, Amin HK, Richart RM, and Neuwirth RS (1988) The incidence of asymptomatic uterine anomalies in women undergoing transcervical tubal sterilization. *Obstet Gynecol*, 72, 28-30.
7. Augood C, Duckitt K, and Templeton AA (1998) Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 13, 1532-1539.
8. Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JW, and Haines RF (1981) Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. *Am J Obstet Gynecol*, 141, 987-999.
9. Beer AE, Semprini AE, Zhu XY, and Quebbeman JF (1985) Pregnancy outcome in human couples with recurrent spontaneous abortions: HLA antigen profiles; HLA antigen sharing; female serum MLR blocking factors; and paternal leukocyte immunization. *Exp Clin Immunogenet*, 2, 137-153.
10. Beever CL, Stephenson MD, Penaherrera MS, Jiang RH, Kalousek DK, Hayden M, Field L, Brown CJ, and Robinson WP (2003) Skewed X-chromosome inactivation is associated with trisomy in women ascertained on the basis of recurrent spontaneous abortion or chromosomally abnormal pregnancies. *Am J Hum Genet*, 72, 399-407.
11. Blumenfeld Z and Brenner B (1999) Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril*, 72, 765-774.
12. Boue J, Bou A, and Lazar P (1975) Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, 12, 11-26.
13. Brigham SA, Conlon C, and Farquharson RG (1999) A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 14, 2868-2871.

14. Burgoyne PS, Holland K, and Stephens R (1991) Incidence of numerical chromosome anomalies in human pregnancy estimation from induced and spontaneous abortion data. *Hum Reprod*, 6, 555-565.
15. Burton GJ and Jauniaux E (2004) Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 11, 342-352.
16. Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Blais N, Lalonde Y, Maragh M, and Gilliland DG (1996) Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood*, 88, 59-65.
17. Buttram VC, Jr. (1983) Mullerian anomalies and their management. *Fertil Steril*, 40, 159-163.
18. Capella-Allouc S, Morsad F, Rongieres-Bertrand C, Taylor S, and Fernandez H (1999) Hysteroscopic treatment of severe Asherman's syndrome and subsequent fertility. *Hum Reprod*, 14, 1230-1233.
19. Carp H, Dardik R, Lubetsky A, Salomon O, Eskaraev R, Rosenthal E, and Inbal A (2004) Prevalence of circulating procoagulant microparticles in women with recurrent miscarriage: a case-controlled study. *Hum Reprod*, 19, 191-195.
20. Carp H, Dolitzky M, and Inbal A (2003) Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. *J Thromb Haemost*, 1, 433-438.
21. Carp HJ, Toder V, Torchinsky A, Portuguese S, Lipitz S, Gazit E, and Mashiach S (1997) Allogenic leukocyte immunization after five or more miscarriages. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Hum Reprod*, 12, 250-255.
22. Cauchi MN, Lim D, Young DE, Kloss M, and Pepperell RJ (1991) Treatment of recurrent aborters by immunization with paternal cells--controlled trial. *Am J Reprod Immunol*, 25, 16-17.
23. Cella M, Salio M, Sakakibara Y, Langen H, Julkunen I, and Lanzavecchia A (1999) Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA. *J Exp Med*, 189, 821-829.
24. Chaichian S, Shoaee S, Saremi A, Pedar S, and Firouzi F (2007) Factors influencing success rate of leukocyte immunization and anti-paternal antibodies in spontaneous recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 57, 169-176.
25. Chaouat G, Zourbas S, Ostojic S, Lappree-Delage G, Dubanchet S, Ledee N, and Martal J (2002) A brief review of recent data on some cytokine expressions at the materno-foetal interface which might challenge the classical Th1/Th2 dichotomy. *J Reprod Immunol*, 53, 241-256.
26. Check JH, Arwitz M, Gross J, Peymer M, and Szekeres-Bartho J (1997) Lymphocyte immunotherapy (LI) increases serum levels of progesterone induced blocking factor (PIBF). *Am J Reprod Immunol*, 37, 17-20.

27. Christiansen OB, Nielsen HS, and Pedersen B (2004) Active or passive immunization in unexplained recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*, 62, 41-52.
28. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TV, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, and van der Ven K (2005) Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 83, 821-839.
29. Christiansen OB, Pedersen B, Rosgaard A, and Husth M (2002) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 17, 809-816.
30. Clark DA (2003) Is there any evidence for immunologically mediated or immunologically modifiable early pregnancy failure? *J Assist Reprod Genet*, 20, 63-72.
31. Clark DA (2004) Shall we properly re-examine the status of allogeneic lymphocyte therapy for recurrent early pregnancy failure? *Am J Reprod Immunol*, 51, 7-15.
32. Clark DA, Coulam CB, Daya S, and Chaouat G (2001) Unexplained sporadic and recurrent miscarriage in the new millennium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod Update*, 7, 501-511.
33. Clifford K, Rai R, Watson H, and Regan L (1994) An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod*, 9, 1328-1332.
34. Cosmi L, Liotta F, Angeli R, Mazzinghi B, Santarlasci V, Manetti R, Lasagni L, Vanini V, Romagnani P, Maggi E *et al* (2004) Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25+ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines. *Blood*, 103, 3117-3121.
35. Coulam CB (1991) Epidemiology of recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, 26, 23-27.
36. Coulam CB (1992) Association between infertility and spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, 27, 128-129.
37. Coulam CB, Clark DA, Beer AE, Kutteh WH, Silver R, Kwak J, and Stephenson M (1997) Current clinical options for diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion. Clinical Guidelines Recommendation Committee for Diagnosis and Treatment of Recurrent Spontaneous Abortion. *Am J Reprod Immunol*, 38, 57-74.
38. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, and Roussev R (2006) Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 55, 360-368.
39. Coulam CB, Stephenson M, Stern JJ, and Clark DA (1996) Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol*, 35, 352-359.

40. Daya S and Gunby J (1994) The effectiveness of allogeneic leukocyte immunization in unexplained primary recurrent spontaneous abortion. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group. *Am J Reprod Immunol*, 32, 294-302.
41. Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmer R *et al* (1990) Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet*, 47, 656-663.
42. Eldor A (2001) Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. *Thromb Haemost*, 86, 104-111.
43. Eroglu G, Betz G, and Torregano C (1992) Impact of histocompatibility antigens on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 166, 1364-1369.
44. Federenko IS, Nagamine M, Hellhammer DH, Wadhwa PD, and Wust S (2004) The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 6244-6250.
45. Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, and Yaffe H (1993) Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy--a prospective study. *Hum Reprod*, 8, 442-444.
46. Fuzzi B, Rizzo R, Criscuoli L, Noci I, Melchiorri L, Scarselli B, Bencini E, Menicucci A, and Baricordi OR (2002) HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. *Eur J Immunol*, 32, 311-315.
47. Gardella JR and Hill JA, III (2000) Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 18, 407-424.
48. Gatenby PA, Cameron K, Simes RJ, Adelstein S, Bennett MJ, Jansen RP, Shearman RP, Stewart GJ, Whittle M, and Doran TJ (1993) Treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with paternal lymphocytes: results of a controlled trial. *Am J Reprod Immunol*, 29, 88-94.
49. Gerhard I, Daniel V, and Runnebaum B. (1996) Habituelles Abort. *Gynäkologische Praxis*, 20, 13-24.
50. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, and Samsami DA (2007) Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA). *Iran J Immunol*, 4, 173-178.
51. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, and Kamali-Sarvestani E (2008) Effect of leukocyte therapy on tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production in patients with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, 59, 242-250.
52. Gilman-Sachs A, Luo SP, Beer AE, and Beaman KD (1989) Analysis of anti-lymphocyte antibodies by flow cytometry or microlymphocytotoxicity in women with recurrent spontaneous abortions immunized with paternal leukocytes. *J Clin Lab Immunol*, 30, 53-59.

53. Goldenberg RL, Hauth JC, and Andrews WW (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*, 342, 1500-1507.
54. Gray RH and Wu LY (2000) Subfertility and risk of spontaneous abortion. *Am J Public Health*, 90, 1452-1454.
55. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, and Devroey P (2001) Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update*, 7, 161-174.
56. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, and Mares P (2004) Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103, 3695-3699.
57. Gu F (1993) [Effect of serum prolactin levels on luteal function in patients with recurrent abortions]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 28, 34-7, 60.
58. Hakim RB, Gray RH, and Zacur H (1995) Infertility and early pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*, 172, 1510-1517.
59. Hansen JP (1986) Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 41, 726-742.
60. Hara N, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, and Taketani Y (1996) Altered expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) on extravillous trophoblasts in preeclampsia: immunohistological demonstration with anti-HLA-G specific antibody "87G" and anti-cytokeratin antibody "CAM5.2". *Am J Reprod Immunol*, 36, 349-358.
61. Hasegawa I, Tani H, Takakuwa K, Yamada K, Kanazawa K, and Tanaka K (1992) Immunotherapy with paternal lymphocytes preceding in vitro fertilization-embryo transfer for patients with repeated failure of embryo transfer. *Fertil Steril*, 57, 445-447.
62. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, and Jacobs PA (1980) A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet*, 44, 151-178.
63. Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, Takahashi-Yamamoto N, Tochigi M, Chishima F, Fujii TK *et al* (2000) Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*, 43, 107-115.
64. Heilmann L, Rath W, Harenberg J, Breddin HK, and Schramm W (2001) Die Anwendung von niedermolekularem Heparin in der Schwangerschaft. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 61, 355-363.
65. Hickok LR (2000) Hysteroscopic treatment of the uterine septum: a clinician's experience. *Am J Obstet Gynecol*, 182, 1414-1420.
66. Hinney B (2001) Habituelle Abortneigung. *Der Gynäkologe*, 4, 339-353.

67. Hirahara F, Andoh N, Sawai K, Hirabuki T, Uemura T, and Minaguchi H (1998) Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*, 70, 246-252.
68. Homonnai ZT, Paz GF, Weiss JN, and David MP (1980) Relation between semen quality and fate of pregnancy: retrospective study on 534 pregnancies. *Int J Androl*, 3, 574-584.
69. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, and Ober C (2005) HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J*, 19, 681-693.
70. Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, and Schnedl W (1982) Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil Steril*, 37, 379-383.
71. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, and Nestler JE (2002) Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 524-529.
72. Jeng GT, Scott JR, and Burmeister LF (1995) A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA*, 274, 830-836.
73. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, Douglas AJ, Fest S, Knackstedt M, Klapp BF, and Arck PC (2003) The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids*, 68, 931-940.
74. Katano K, Aoki K, Ogasawara MS, and Suzumori K (2000) Adverse influence of numbers of previous miscarriages on results of paternal lymphocyte immunization in patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*, 44, 289-292.
75. Katz I, Fisch B, Amit S, Ovadia J, and Tadir Y (1992) Cutaneous graft-versus-host-like reaction after paternal lymphocyte immunization for prevention of recurrent abortion. *Fertil Steril*, 57, 927-929.
76. Kilpatrick DC and Liston WA (1993) Parental HLA sharing, feto-maternal compatibility and neonatal birthweight in families with a history of recurrent spontaneous abortion. *Dis Markers*, 11, 125-130.
77. Kling C., Magez J, Jenisch S, and Kabelitz D (2002a) Einfluss der aktiven Lymphozyten-Immunisierung bei Paaren mit wiederholtem Implantationsversagen. *Geburtsh Frauenheilk*, 62, 661-667.
78. Kling C., Magez J, Jenisch S, and Kabelitz D (2002b) Experience with allogeneic leukocyte immunization for implantation failure in the in-vitro fertilization program. *Am J Reprod Immunol*, 48, 147-147(1)
79. Kling C., Steinmann J, Magez J, Westphal E, and Kabelitz D. Akute Nebenwirkungen der allogenen Lymphozyten-Immunisierung. *Geburtsh Frauenheilk* 65, 404-413. 2005.

80. Kling C, Steinmann J, Flesch B, Westphal E, and Kabelitz D (2006a) Transfusion-related risks of intradermal lymphocyte immunotherapy: Single cases in a large cohort and review of the literature. *Am J Reprod Immunol*, 56, 157-171.
81. Kling C, Steinmann J, Westphal E, Magez J, and Kabelitz D (2006b) Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: acute reactions and role of autoimmunity. *Hum Reprod*, 21, 429-435.
82. Komlos L, Zamir R, Joshua H, and Halbrecht I (1977) Common Hla Antigens in Couples with Repeated Abortions. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 7, 330-335.
83. Koopman LA, Kopcow HD, Rybalov B, Boyson JE, Orange JS, Schatz F, Masch R, Lockwood CJ, Schachter AD, Park PJ *et al* (2003) Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med*, 198, 1201-1212.
84. Kovats S, Main EK, Librach C, Stubblebine M, Fisher SJ, and DeMars R (1990) A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. *Science*, 248, 220-223.
85. Kuhn U, Campo R, Hinney B, Neumeyer H, Criel A, Gordts S, and Kuhn W (1993) Immunisierung mit Partner- Lymphozyten: Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei Sterilitätspatienten. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 197, 209-214.
86. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, Beer AE, and Gilman-Sachs A (2003) Increased T helper 1 cytokine responses by circulating T cells are present in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple implantation failures after IVF. *Hum Reprod*, 18, 767-773.
87. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, and Laird S (2002) Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*, 8, 463-481.
88. Li TC, Mortimer R, and Cooke ID (1999) Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod*, 14, 1735-1740.
89. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weetman AP, and Cooke ID (2000) The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril*, 73, 136-142.
90. M Wolff (2005) Habituelle Aborte - ein multifaktorielles Krankheitsbild. *Gynäkologische Endokrinologie*, 3, 7-17.
91. Maconochie N, Doyle P, Prior S, and Simmons R (2007) Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*, 114, 170-186.
92. Maruyama T, Makino T, Sugi T, Iwasaki K, Ozawa N, Matsubayashi H, and Nozawa S (1993) Flow cytometric crossmatch and early pregnancy loss in women with a history of recurrent spontaneous abortions who underwent paternal leukocyte immunotherapy. *Am J Obstet Gynecol*, 168, 1528-1536.

93. Matsubayashi H, Maruyama T, Ozawa N, Izumi SI, Sugi T, Yoshikata K, Yoshimura Y, and Makino T (2000) Anti-paternal antibodies by flow cytometry in the management of alloimmunization on recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*, 44, 284-288.
94. Medawar PB (1953) Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 7, 320-338.
95. Miki A, Fujii T, Ishikawa Y, Hamai Y, Yamashita T, Tadokoro K, Kozuma S, Juji T, and Taketani Y (2000) Immunotherapy prevents recurrent abortion without influencing natural killer receptor status. *Am J Reprod Immunol*, 43, 98-106.
96. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, Metzger B, Bieber FR, Knopp RH, Holmes LB *et al* (1988) Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*, 319, 1617-1623.
97. Mincheva-Nilsson L (2003) Pregnancy and gamma/delta T cells: taking on the hard questions. *Reprod Biol Endocrinol*, 1, 120.
98. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL *et al* (2006) International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 4, 295-306.
99. Moffett A, Regan L, and Braude P (2004) Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ*, 329, 1283-1285.
100. Moffett-King A (2002) Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 2, 656-663.
101. Moncayo R, Moncayo H, Steffens U, Soelder E, Kersting A, and Dapunt O (1990) Serum levels of anticardiolipin antibodies are pathologically increased after active immunization of patients with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*, 54, 619-623.
102. Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Yamada T, and Minakami H (2004) Embryo loss pattern is predominant in miscarriages with normal chromosome karyotype among women with repeated miscarriage. *Hum Reprod*, 19, 2644-2647.
103. Morin-Papunen L, Tiilikainen A, and Hartikainen-Sorri AL (1984) Maternal HLA immunization during pregnancy: presence of anti HLA antibodies in half of multigravidous women. *Med Biol*, 62, 323-325.
104. Moser M and Murphy KM (2000) Dendritic cell regulation of TH1-TH2 development. *Nat Immunol*, 1, 199-205.
105. Mousa HA and Alfirevic Z (2001) Thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Croat Med J*, 42, 135-145.

106. Mowbray JF, Gibbings C, Liddell H, Reginald PW, Underwood JL, and Beard RW (1985) Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunisation with paternal cells. *Lancet*, 1, 941-943.
107. Neugebauer R, Kline J, Stein Z, Shrout P, Warburton D, and Susser M (1996) Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*, 143, 588-596.
108. Neulen J (2000) Intrakutane Immunisierung mit paternalen oder Spender-Lymphozyten nach wiederholten frustranen IVF- Behandlungen. *Geburtsh Frauenheilk*, 60, 76-78.
109. Norwitz ER, Schust DJ, and Fisher SJ (2001) Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med*, 345, 1400-1408.
110. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, and Beer AE (2001) Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod*, 16, 855-861.
111. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, and Melbye M (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*, 320, 1708-1712.
112. O'Hare T and Creed F (1995) Life events and miscarriage. *Br J Psychiatry*, 167, 799-805.
113. Oates-Whitehead RM, Haas DM, and Carrier JA (2003) Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003511.
114. Ober C and van der Ven, K (1997) Immunogenetics of reproduction: an overview. *Curr Top Microbiol Immunol*, 222, 1-23.
115. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, and Suzumori K (2000) Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril*, 73, 300-304.
116. Orgad S, Loewenthal R, Gazit E, Sadetzki S, Novikov I, and Carp H (1999) The prognostic value of anti-paternal antibodies and leukocyte immunizations on the proportion of live births in couples with consecutive recurrent miscarriages. *Hum Reprod*, 14, 2974-2979.
117. Ozkan S, Murk W, and Arici A (2008) Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci*, 1127, 92-100.
118. Pandey MK, Thakur S, and Agrawal S (2004) Lymphocyte immunotherapy and its probable mechanism in the maintenance of pregnancy in women with recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet*, 269, 161-172.
119. Pegoraro E, Whitaker J, Mowery-Rushton P, Surti U, Lanasa M, and Hoffman EP (1997) Familial skewed X inactivation: a molecular trait associated with high spontaneous-abortion rate maps to Xq28. *Am J Hum Genet*, 61, 160-170.

120. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, Garrido N, Garcia-Velasco JA, Remohi J, and Simon C (2001) Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*, 943, 122-130.
121. Pfeiffer KA, Rebmann V, Passler M, van d, V, van d, V, Krebs D, and Grosse-Wilde H (2000) Soluble HLA levels in early pregnancy after in vitro fertilization. *Hum Immunol*, 61, 559-564.
122. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, and Romagnani S (1998) Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T- helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med*, 4, 1020-1024.
123. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronchi P, Manetti R, Annunziato F, Livi C *et al* (1995) Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. *J Immunol*, 155, 128-133.
124. Power DA, Catto GR, Mason RJ, MacLeod AM, Stewart GM, Stewart KN, and Shewan WG (1983) The fetus as an allograft: evidence for protective antibodies to HLA-linked paternal antigens. *Lancet*, 2, 701-704.
125. Quenby S, Vince G, Farquharson R, and Aplin J (2002) Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod*, 17, 1959-1963.
126. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simon C, and Pellicer A (1997) Reproductive impact of congenital Mullerian anomalies. *Hum Reprod*, 12, 2277-2281.
127. Raghupathy R (1997a) Maternal anti-placental cell-mediated reactivity and spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*, 37, 478-484.
128. Raghupathy R (1997b) Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*, 18, 478-482.
129. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Hassan N, Al Azemi M, and Al Shamali E (1999) Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol*, 196, 122-130.
130. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, and Regan L (2000) Recurrent miscarriage--an aspirin a day? *Hum Reprod*, 15, 2220-2223.
131. Rai R, Cohen H, Dave M, and Regan L (1997) Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ*, 314, 253-257.
132. Rai R, Sacks G, and Trew G (2005) Natural killer cells and reproductive failure--theory, practice and prejudice. *Hum Reprod*, 20, 1123-1126.
133. Ramhorst R, Agriello E, Zittermann S, Pando M, Larriba J, Irigoyen M, Cortelezzi M, Auge L, Lombardi E, Etchepareborda JJ *et al* (2000) Is the paternal mononuclear cells'

- immunization a successful treatment for recurrent spontaneous abortion? *Am J Reprod Immunol*, 44, 129-135.
134. Rasch V (2003) Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82, 182-188.
 135. Raziel A, Herman A, Strassburger D, Soffer Y, Bukovsky I, and Ron-El R (1997) The outcome of in vitro fertilization in unexplained habitual aborters concurrent with secondary infertility. *Fertil Steril*, 67, 88-92.
 136. Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group (1994) Worldwide collaborative observational study and meta-analysis on allogenic leukocyte immunotherapy for recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, 32, 55-72.
 137. Regan L, Braude PR, and Hill DP (1991) A prospective study of the incidence, time of appearance and significance of anti-paternal lymphocytotoxic antibodies in human pregnancy. *Hum Reprod*, 6, 294-298.
 138. Regan L, Braude PR, and Trembath PL (1989) Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*, 299, 541-545.
 139. Regan L and Rai R (2002) Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol*, 55, 163-180.
 140. Rey E, Kahn SR, David M, and Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 361, 901-908.
 141. Rieger L, Hofmeister V, Probe C, Dietl J, Weiss EH, Steck T, and Kammerer U (2002) Th1- and Th2-like cytokine production by first trimester decidual large granular lymphocytes is influenced by HLA-G and HLA-E. *Mol Hum Reprod*, 8, 255-261.
 142. Roberts CP and Murphy AA (2000) Endocrinopathies associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 18, 357-362.
 143. Rocklin RE, Kitzmiller JL, Carpenter CB, Garovoy MR, and David JR (1976) Maternal-fetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions. *N Engl J Med*, 295, 1209-1213.
 144. Sangha KK, Stephenson MD, Brown CJ, and Robinson WP (1999) Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet*, 65, 913-917.
 145. Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, Higuma S, Shiozaki A, and Saito S (2004) Decidual and peripheral blood CD4+CD25+ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod*, 10, 347-353.
 146. Schill WB (1990) Mögliche andrologische Ursachen von Spontanaborten. In Tinneberg HR und Hirsch A (ed), *Die gestörte Frühschwangerschaft*. pp. 35-43.
 147. Scott JR (2000) Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000112.

148. Scott JR (2003) Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000112.
149. Sebire NJ, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, and Regan L (2002) Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod*, 17, 1067-1071.
150. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, and Drayson MT (2004) Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology*, 112, 38-43.
151. Sorensen HT, Johnsen SP, Larsen H, Pedersen L, Nielsen GL, and Moller M (2000) Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79, 655-659.
152. Stein ZA (1985) A woman's age: childbearing and child rearing. *Am J Epidemiol*, 121, 327-342.
153. Steinman RM (2003) Some interfaces of dendritic cell biology. *APMIS*, 111, 675-697.
154. Stephenson MD (1996) Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*, 66, 24-29.
155. Stirrat GM (1990) Recurrent miscarriage. *Lancet*, 336, 673-675.
156. Stray-Pedersen B and Stray-Pedersen S (1984) Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 148, 140-146.
157. Szekeres-Bartho J, Faust Z, and Varga P (1995) The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol*, 34, 342-348.
158. Szekeres-Bartho J and Wegmann TG (1996) A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the Th1/Th2 balance. *J Reprod Immunol*, 31, 81-95.
159. Szereday L, Barakonyi A, Miko E, Varga P, and Szekeres-Bartho J (2003) Gamma/delta T-cell subsets, NKG2A expression and apoptosis of Vbeta2+ T cells in pregnant women with or without risk of premature pregnancy termination. *Am J Reprod Immunol*, 50, 490-496.
160. Taylor C and Faulk WP (1981) Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusions. *Lancet*, 2, 68-70.
161. Templeton A, Morris JK, and Parslow W (1996) Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet*, 348, 1402-1406.
162. Terasaki PI and Park MS (1977) Microdroplet Lymphocyte Cytotoxicity Test. In Ray J.G., Hare D.B., Pedersen P.D. *et al* (eds), *NIAID Manual of Tissue Typing Techniques*. National Institute of Health, DHEW Publication No.(NIH) 76-545.

163. Trundley A and Moffett A (2004) Human uterine leukocytes and pregnancy. *Tissue Antigens*, 63, 1-12.
164. van den Heuvel MJ, Peralta CG, Hatta K, Han VK, and Clark DA (2007) Decline in number of elevated blood CD3(+) CD56(+) NKT cells in response to intravenous immunoglobulin treatment correlates with successful pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 58, 447-459.
165. Van Rood JJ, Eernisse JG, and Van Leeuwen A (1958) Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*, 181, 1735-1736.
166. Warburton D, Kline J, Stein Z, Hutzler M, Chin A, and Hassold T (1987) Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet*, 41, 465-483.
167. Westphal E, Hühn A, Olofsson L, and Müller-Ruchholtz W (1987) Leukozytentransfusionen zur Immunisierung von Patientinnen mit multiplen habituellen Frühaborten. *Ärztl Lab*, 33, 307-310.
168. Westphal E and Kling C (2000) Leserbrief: Bewertung der Risiken der aktiven Immunisierungstherapie. *Geburtsh Frauenheilk*, 60, M 179-M 180.
169. Whitley E, Doyle P, Roman E, and De Stavola B (1999) The effect of reproductive history on future pregnancy outcomes. *Hum Reprod*, 14, 2863-2867.
170. Wieacker P., Jakubiczka S., and Volleth M. (2002) Genetische Aspekte von Aborten. *Reproduktionsmedizin*, 18, 83-87.
171. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, and Nisula BC (1988) Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319, 189-194.
172. Würfel W., Fiedler K., Krüsmann G., Smolka B., and von Hretwig I. (2001) Verbesserung der Behandlungsergebnisse durch LeukoNorm Cytochemia®. *Zentralblatt für Gynäkologie*, 123, 361-365.
173. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Sollwedel A, Bertoja AZ, Ritter T, Kotsch K, Leber J, and Volk HD (2005) Abnormal T-cell reactivity against paternal antigens in spontaneous abortion: adoptive transfer of pregnancy-induced CD4+CD25+ T regulatory cells prevents fetal rejection in a murine abortion model. *Am J Pathol*, 166, 811-822.
174. Zenzes MT and Casper RF (1992) Cytogenetics of human oocytes, zygotes, and embryos after in vitro fertilization. *Hum Genet*, 88, 367-375.

7. Anhang

Fragebogen an das Paar: Habituelle Aborte

Patientin:

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____

Partner:

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____

Erst – Immunisierung in unserer Ambulanz am: _____ II er Nummer: _____

A (Angaben zur Partnerschaft)

1.) Seit wann haben Sie einen gemeinsamen Kinderwunsch? _____(Jahr)

2.) Wann trat die erste Schwangerschaft ein? ____/____(Monat/Jahr)

3.) Wie viele Schwangerschaften hatten Sie bisher? _____

4.) Wie sind die Schwangerschaften entstanden?

Spontan Hormonbehandlung Insemination

5.) Bei wie vielen Schwangerschaften kam es zur Fehlgeburt? _____

Bitte genaue Angaben (sofern erinnerlich):

	Monat/Jahr	Schwangerschaftswoche/Nachweis von Herzaktionen +/-
1.	____/____	_____
2.	____/____	_____
3.	____/____	_____
4.	____/____	_____
5.	____/____	_____

6.) Wurden Schwangerschaften vor der Immunisierung ausgetragen? (Bitte genaue Angaben)

B (Untersuchungen und Behandlungen)

Welche Untersuchungen und Behandlungen wurden durchgeführt?

Beim Mann:

	Ja	Nein	Wann	Normalbefund:	Ja	Nein
Spermiogramm			_____ (Jahr)			
Humangenet. Beratung und/oder Chromosomenuntersuchung?			_____ (Jahr)			

Bei der Frau:

	Ja	Nein	Wann	Normalbefund:	Ja	Nein
Hormonprofil			_____ (Jahr)			
Hormonbehandlung?			_____ (Jahr)			
Gebärmutter Spiegelung?			_____ (Jahr)			
Humangenetische Beratung und/oder Chromosomenuntersuchung?			_____ (Jahr)			

Operationen an der Gebärmutter (z.B. Septum-, Cysten-, Myom-, Endometrioseentfernung)?

Welche? _____ / _____ (Jahr)

Testung auf Hereditäre Störungen im Gerinnungssystem?

Welche? _____

Testung auf Auto-Antikörper?

Antinukleäre Antikörper	Ergebnis: _____
Ak gegen Schilddrüsenantigene	_____
Ak gegen Spermien	_____
Antiphospholipidantikörper	_____
Andere:	_____

C (Schwangerschaften nach der Immunisierung)

Sind Sie nach der Immunisierung in Kiel schwanger geworden?

Nein Ja

Fragebogen an die Gynäkologische Praxis: Habituelle Aborte

Patientin:

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____

Partner:

Name: _____ Vorname: _____ Geb.Datum: _____

Erst – Immunisierung in unserer Ambulanz am: _____ II er Nummer: _____

A (Angaben zu den Schwangerschaften vor der Immunisierung)

- 1.) Seit wann ist das Ehepaar wegen Kinderwunsch bei Ihnen zur Behandlung? _____ (Jahr)
- 2.) Wie viele Schwangerschaften hatte das Ehepaar vor der Immunisierung?
- 3.) Bei wie vielen Schwangerschaften kam es zum Abort? _____

Bitte genaue Angaben (soweit möglich):

	Monat/Jahr	SSW/ Herzaktionen +/-	Ursache gefunden?	Nein	Ja	Welche?
1.	____/____	_____				_____
2.	____/____	_____				_____
3.	____/____	_____				_____
4.	____/____	_____				_____
5.	____/____	_____				_____

- 4.) Wurden Schwangerschaften vor der Immunisierung ausgetragen? (Bitte genaue Angaben)

B (Untersuchungen und Behandlungen)

Welche Untersuchungen und Behandlungen wurden durchgeführt?

Beim Mann:

	Ja	Nein	Wann	Normalbefund:	Ja	Nein
Spermiogramm			_____ (Jahr)			

Humangenet. Beratung und/oder Chromosomenuntersuchung?			_____ (Jahr)
---	--	--	--------------

Bei der Frau:

	Ja	Nein	Wann	Ergebnis:
Hormonprofil			_____ (Jahr)	_____
Hormonbehandlung?			_____ (Jahr)	
Gebärmutterspiegelung?			_____ (Jahr)	_____
Humangenetische Beratung und/oder Chromosomenuntersuchung?			_____ (Jahr)	_____
Gynäkol. Operationen?			Welche? _____	_____ / _____ (Jahr)
Testung auf Hereditäre Störungen im Gerinnungssystem?			Welche? _____	_____
Testung auf Auto-Antikörper?				
Antinukleäre Antikörper			Ergebnis:	_____
Ak gegen Schilddrüsenantigene				_____
Ak gegen Spermien				_____
Antiphospholipidantikörper				_____
Andere:				_____

C (Schwangerschaften nach der Immunisierung)

Ist Ihre Patientin nach der Immunisierung in Kiel schwanger geworden?

Nein Ja

Gab es weitere Aborte? Nein Ja

	Monat/Jahr	Schwangerschaftswo. Ursache gefunden?	Ja	Nein
1.	_____/____	_____		
2.	_____/____	_____		

Ist Ihre Patientin zur Zeit schwanger?	Nein	Ja
		Voraussichtlicher Termin _____

E (Geburten)

Hat Ihre Patientin ein Kind bekommen?

Nein Ja

1. _____ (Geburtsdatum)

2. _____ (Geburtsdatum)

Gab es Komplikationen/Besonderheiten in der Schwangerschaft/ bei oder nach der Geburt?

Nein Ja

Welche? _____

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. D. Kabelitz danke ich für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit neben meiner Arbeit an seinem Institut die Recherchen für diese Studie zu betreiben, sein Interesse an meiner Dissertation und seine fachlichen Anregungen.

Herrn Dr. med. E. Westphal danke ich für die Durchsicht der Daten für das Kapitel „HLA-sharing“ und das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt Frau Dr. med. Christiane Kling für die gute produktive und harmonische Zusammenarbeit, die vielen anregenden Diskussionen, hilfreichen Gespräche und unermüdlichen Korrekturen.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Kolleginnen des HLA-Labors und des HLA-Sekretariats, die mir bei der Durchführung dieser Arbeit geholfen haben.

Danken möchte ich Herrn Dieter Hinzmann, der mir wertvolle Hilfe beim Layout der Abbildungen und Tabellen geleistet hat und meiner langjährigen Freundin Christina Wulle-Holling für die letzte Durchsicht dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Frauen/Paaren, die an dieser Studie teilgenommen haben, die die Mühe nicht gescheut haben, die zeitaufwendigen Fragebögen zu beantworten, die für die telefonischen Rückfragen zur Verfügung standen und ohne deren Mitarbeit diese Studienergebnisse nicht vorlägen.

Danke sagen möchte ich mit dieser Arbeit meinen Eltern und Geschwistern, meinen Freundinnen und Freunden, die mich entweder finanziell oder in besonderem Maße emotional in den letzten Jahren unterstützt haben.

Inbesondere möchte ich meiner Tochter Lara danken für ihre Geduld und ihr Verständnis.

9. Lebenslauf

Name:	Julia Magez	
Geboren am:	12. April 1962 in Ludwigshafen/Rhein	
Familie:	eine Tochter Lara Sophia Zunker geb. am 22.12.1993 in Münster	
Wohnort:	Holtenauer Str. 177 24118 Kiel	
Schulbildung:	1968 - 1972 1972 - 1981	Grundschule Sausenheim Leininger-Gymnasium Grünstadt, Abschluss: Abitur
Ausbildung:	1981 - 1983	MTA-Schule der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Abschluss: Med. Techn. Laborassistentin
Arbeitsstellen:	1983 - 1984 1984 - 1985 1987 - 1992	MTA im Routinelabor für Hämatologie und Klin. Chemie, Med. Klinik Innenstadt, München MTA im Forschungslabor für Hämostaseologie, Med. Klinik Innenstadt, München Nachtdienste als MTA im Notfall-Labor des Inst. für Klinische Chemie, Gesamtklinikum Ludwigshafen/Rhein
Studium:	1985 - 1991	Humanmedizin, Universität Heidelberg
Prakt. Jahr:	10/90 - 10/91	Innere Medizin (Kardiologie) und Wahlfach Anästhesiologie im KKH Schwetzingen, Chirurgie im Bezirksspital Zofingen/Schweiz
Zweitstudium:	1998 - 1999	Zahnmedizin, Universität Kiel

Arbeitsstellen:	1992 - 1993	AIP an der Anästhesiolog. Klinik der Universität Heidelberg, Vollapprobation 4/94
	1995 - 1996	Dozentin am Institut Münsterland (Ausbildungszentrum f. Ergotherapeuten und Altenpfleger) in Münster, Fächer: Neurologie und Hygiene
	2000 - 2005	Assistenzärztin am Immunologischen Institut UK S-H Campus Kiel
	2006 - 2007	Assistenzärztin an der Kompass Klinik Kiel
	2008	Weiterbildungsassistentin Chirurgie Praxis Dr. Geile, Kiel
	2009 - 2010	Weiterbildungsassistentin Allgemeinmedizin Praxis Dres. Hecker, Spiegel, Neumann, Kiel
Zusatzqualifikation:		Fachkunde Rettungsdienst (1996) in Weiterbildung für die Zusatzbezeichnungen Akupunktur, Naturheilverfahren und Psychotherapie (TP)

10. Veröffentlichung der Ergebnisse

Teile der vorliegenden Arbeit sind wie folgt veröffentlicht worden:

Originalarbeiten:

Kling C, Magez-Zunker J, Jenisch S, Kabelitz D: Einfluß der aktiven Lymphozyten-Immunsierung bei Paaren mit wiederholtem Implantationsversagen. Geburtsh Frauenheilk 2002, 62: 661-667

Kling C, Steinmann J, Magez J, Westphal E, Kabelitz D: Akute Nebenwirkungen der allogenen Lymphozyten-Immunsierung. Geburtsh Frauenheilk 2005; 65: 404-413

Kling C, Steinmann J, Westphal E, Magez J, Kabelitz D: Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: acute reactions and role of autoimmunity. Hum Reprod 2006, 21: 429-435

Publizierte Abstracts:

Kling C, Magez-Zunker J, Jenisch S, Kabelitz D: Experience with Allogeneic leukocyte immunization (AI) for implantation failure in the in vitro fertilization program. Am J Reprod Immunol 2002, 48: 147

Kling C, Steinmann J, Magez J, Westphal E, Kabelitz D: Which are the risks of intradermal lymphocyte immunotherapy? Am J Reprod Immunol 2005, 54: 160

Kling C, Steinmann J, Flesch B, Magez J, Kabelitz D: Which are the risks of intradermal lymphocyte immunotherapy? Immunobiol 2005, 210: 503-504

Vorträge:

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) in Kiel 2002:

Kling C, Magez-Zunker J, Jenisch S, Kabelitz D: Erfahrungen mit der aktiven Lymphozyten-Immunsierung (AI) bei Paaren mit wiederholtem Implantationsversagen im IVF- Programm

20. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren, Kiel 23. - 25.11.2006:

Kling C, Steinmann J, Magez J, Westphal E, Flesch B, Kabelitz D: Nebenwirkungen und Risiken der intrakutanen Lymphozyten-Immunsierung

Poster:

18th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, Sofia / Bulgarien

8. - 11.5.2004:

Jenisch S, Magez-Zunker J, Kling C, Hermann R, Westphal E, Kabelitz D: HLA-A and HLA-B antigen and haplotype frequencies in patients with repeated miscarriages or multiple implantation failure in the IVF program