

Aus der Frauenklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Dietl

**Therapie des immunologisch bedingten habituellen Aborts mit LeukoNorm
CytoChemia®**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Manuela Reischl

aus Straubing

Straubing, Juli 2013



Referent: Prof. Dr. med. Wolfgang Würfel

Koreferent: Prof. Dr. med. Bruno Allolio

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

17.02.2014

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Definitionen	2
1.2	Häufigkeit des spontanen Aborts	3
1.3	Häufigkeit wiederholter Spontanaborte	3
1.4	Häufigkeit von Totgeburten	4
1.2	Klinische Formen des Aborts	8
1.2.1	Drohender Abort - Abortus imminens	8
1.2.2	Beginnender Abort - Abortus incipiens	8
1.2.3	Unvollständiger Abort - Abortus incompletus	9
1.2.4	Vollständiger Abort - Abortus completus	9
1.2.5	Verhaltener Abort - Missed Abortion	9
1.2.6	Febriler Abort / Septischer Abort	10
1.3.	Abortursachen	10
1.3.1	Chromosomale Veränderungen	10
1.3.2	Uterusanomalien	11
1.3.3	Endokrine Störungen	12
1.3.3.1	Corpus-luteum-Insuffizienz	12
1.3.3.2	PCO-Syndrom	12
1.3.3.3	Diabetes mellitus	12
1.3.3.4	Schilddrüsendysfunktion	13
1.3.4	Thrombophile Diathesen	14
1.3.5	Immunologische Abortursachen	15
1.3.6	Nikotin	16
1.3.7	Psychische Faktoren	16
1.4	Vorstellung des Medikamentes LeukoNorm CytoChemia®	17
1.4.1	Herstellung	17
1.4.2	Arzneimittelsicherheit	18
1.4.3	Zulassung und Vertriebsstopp	18
1.5	Fragestellung und Zielsetzung	19

2.	Patientengut	20
2.1	Patientenselektion	20
2.2	Diagnostik	20
2.3	Einschlußkriterien	22
2.4	Ausschlußkriterien	22
2.5	Patientenkollektiv	22
2.6	Verabreichung von LeukoNorm CytoChemia®	23
2.7	Begleitmedikationen	23
	2.7.1 Progesteron	23
	2.7.2 Antikoagulantien (Heparin, ASS)	23
	2.7.3 Folsäure	23
2.8	Schwangerschaftsbetreuung	24
3.	Methoden	25
3.1	Datenerfassung	25
4.	Ergebnisse	28
4.1.	Vergleich der Geburten- und Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften	28
4.2	Vergleich der Geburtenzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf Patientinnen	30
4.3	Vergleich der Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf Patientinnen	32
4.4	Vergleich der Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf Schwangerschaften	33
4.5	Vergleich der Gestationswochen der Aborte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	34
4.6	Vergleich der Entbindungszeitpunkte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	38
4.7	Vergleich Mehrlingsgeburten mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	42

4.8	Vergleich der Geburtsparameter	43
4.8.1	Geburtsgewichte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	43
4.8.2	Kindsgrößen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	44
4.8.3	Kopfumfänge mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung	46
4.9	Einfluss von Begleitmedikationen	47
4.9.1	Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne ASS- Behandlung	47
4.9.2	Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Behandlung mit niedermolekularem Heparin	49
4.9.3	Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Progesteron-Substitution	51
4.9.4	Schwangerschaftsausgang unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Folsäure-Behandlung	53
4.9.5	Begleitmedikationen - ausgewählte Kombinationen	55
4.9.5.1	Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und ASS und niedermolekularem Heparin und Folsäure	58
4.9.5.2	Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin und Folsäure	60
4.9.5.3	Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin	62
4.9.5.4	Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure	64
4.9.5.5	Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin und Progesteron	66

5.	Diskussion	68
5.1	Studiendesign	68
5.2	Patientenauswahl	71
5.3	Häufigkeit von Aborten	71
5.4	Häufigkeit von Geburten ("Baby-take-home-rate (BTHR)")	75
5.5	Mehrlingsgeburten	78
5.6	Zeitpunkt der Aborte	79
5.7	Zeitpunkt der Geburten	79
5.8	Geburtsparameter	80
5.8.1	Geburtsgewicht	80
5.8.2	Kopfumfang	81
5.8.3	Geburtsgröße	81
5.9	Einfluss von Tender Loving Care (TLC)	83
5.10	Einfluss von Stress auf das Immunsystem	88
5.11	Immunologische Abortursachen	89
5.12	Einfluss der Begleitmedikationen	94
5.12.1	ASS und niedermolekulares Heparin	94
5.12.2	Progesteron	96
5.12.3	Folsäure	97
5.12.4	Ausgewählte Kombinationen	97
5.13	Abschließende Bewertung	98
6.	Zusammenfassung	99
7.	Literaturverzeichnis	101

Danksagung

Lebenslauf

Veröffentlichung der Ergebnisse

1. Einleitung

Die Fortschritte der heutigen Medizin ermöglichen es den Eltern schon sehr früh, eine emotionale Bindung zu ihrem Kind aufzubauen. Schon ab der 6. Schwangerschaftswoche können die Eltern den Herzschlag ihres Kindes sehen und es auf dem Monitor des Sonographiegerätes live beobachten. Ab etwa der 12. Schwangerschaftswoche können dank der 3D-Sonographie regelrechte "Fotos" von den Kindern in spe gemacht werden.

Nicht nur aufgrund dieser emotionalen Bindung stellt eine Fehlgeburt für viele Frauen eine regelrechte Katastrophe dar. Der Tod ihres Kindes – ob geboren oder noch nicht – ist für viele Eltern eines der schlimmsten Ereignisse, das sie sich vorstellen können. Trauer, Verzweiflung, Wut und Schuldgefühle sind eine häufige Folge. Nicht selten belasten solche einschneidenden Ereignisse auch die Partnerschaft. Es ist für den Außenstehenden nur schwer vorstellbar, was Frauen und deren Partner durchmachen, wenn sie ein solcher Schicksalsschlag mehrmals trifft.

Unter anderem aus diesen Gründen heraus entstanden in der modernen Medizin zahlreiche - und oft verzweifelte - Bemühungen, die Zahl der Aborte zu reduzieren und so vielen Menschen Leid zu ersparen. Aus dieser Bemühung heraus wurde auch die Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® entwickelt. Die Wirksamkeit dieses Therapieansatzes wurde freilich bislang nicht durch Studien belegt. Auch fehlten bisher grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen zum möglichen Wirkmechanismus.

In dieser Arbeit wurden insgesamt 616 Schwangerschaften von 108 Frauen untersucht, die in mindestens einer Schwangerschaft mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden.

1.1 Definitionen

Es ist zunächst notwendig, die verschiedenen Begriffe Abort, wiederholte Spontanaborte (habituelle Aborte), Totgeburt und Frühgeburt voneinander exakt abzugrenzen.

Bei einem Abort, zu deutsch Fehlgeburt, endet die Schwangerschaft vorzeitig mit dem Absterben eines nicht lebensfähigen Embryos oder Fetus. Dieser darf definitionsgemäß ein Körpergewicht von 500g nicht überschreiten (Feige et al. 2005).

Laut der Definition der WHO handelt es sich um wiederholte Spontanaborte bzw. habituelle Aborte dann, wenn "drei oder mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche" auftreten (WHO 1976).

Eine solche Abortneigung kann klinisch in eine primäre und in eine sekundäre habituelle Abortneigung eingeteilt werden. Erfolgen die drei Aborte in Folge, ohne eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft dazwischen, handelt es sich um eine primäre habituelle Abortneigung. Wird demgegenüber die Serie von Aborten durch eine erfolgreich ausgetragene Schwangerschaft "unterbrochen", handelt es sich definitionsgemäß um eine sekundäre habituelle Abortneigung (Feige et al. 2005).

Bei einer Totgeburt wird ein abgestorbener Fetus ausgestoßen, der im Gegensatz zu einem Abort ein Körpergewicht von 500 g überschreitet. (Krimmel 2003).

Eine Frühgeburt liegt vor, wenn ein Kind nach der Geburt Lebenszeichen wie Atmung, Herzschlag und/oder eine pulsierende Nabelschnur zeigt und vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche geboren wird (Feige et al. 2005).

1.2 Häufigkeit des spontanen Aborts

Über die Häufigkeit von Aborten lassen sich keine genauen Angaben finden. Fehlgeburten werden in den Personenstandsbüchern nicht beurkundet, denn in Deutschland gibt es keine Meldepflicht für Aborte. Außerdem muss von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden, denn häufig werden Aborte - insbesondere in der Frühestschwangerschaft - nicht bemerkt oder als Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus fehlinterpretiert (Edmonds al. 1982).

So ist es zu erklären, dass Schätzungen über die Häufigkeit von Spontanaborten zwischen 10 % und 22 % schwanken (Brigham et al. 1999, Steck 2001, Warburton und Fraser 1964, Wilcox et al. 1988, Wilcox et al. 1999). Einige Autoren vermuten sogar, dass mehr als 60 % aller begonnenen Schwangerschaften in einem Abort enden würden (Edmonds et al. 1982).

Die Hypothese einer hohen Dunkelziffer wird durch eine Studie von Miller et al. unterstützt. Sie untersuchten bei insgesamt 197 Frauen das Schwangerschaftshormon HCG in der späten Lutealphase von 623 Zyklen. Dabei konnten sie 152 Erhöhungen, also Implantationen, feststellen. Von diesen 152 begonnenen Schwangerschaften wurden jedoch nur 87 Schwangerschaften mit der Geburt eines lebensfähigen Kindes beendet, was einer Misserfolgsrate von ca. 43 % entspricht. Allerdings wurde in nur 14 Fällen (21,5 %) ein Abort klinisch diagnostiziert (Miller et al. 1981). Es wurden also 51 Aborte von den Müttern nicht bemerkt und wären außerhalb dieser Studie unentdeckt geblieben.

1.3 Häufigkeit wiederholter Spontanaborte

Zu der Häufigkeit von habituellen Aborten – auch wiederholte Spontanaborte - findet man in der Literatur deutlich weniger und zum Teil sehr kontroverse Aussagen. Stern und Coulam gehen davon aus, dass 2 – 5 % aller Schwangeren von einer habituellen

Abortneigung betroffen sind (Stern und Coulam 1993). Andere Autoren gehen basierend auf klinischer Erfahrung von einer Häufigkeit von etwa 0,4 - 0,8 % aller Schwangerschaften aus (Feige et al. 2005). Wieder andere Autoren schätzen die Häufigkeit auf etwa 0,5 – 1 % ein (Holzgreve et al. 2007, S. 521f). Bezogen auf die Anzahl der Geburten finden sich in der Literatur Angaben von Fehlgeburtsraten von 10 - 15 % (Dudenhausen J. 2003, S. 162).

In der speziellen Population von Frauen bzw. Paaren mit unerfüllten Kinderwunsch gehen Baltzer et al. davon aus, dass der Anteil an habituellen Aborten lediglich bei ca. 1 – 3 % liegt (Baltzer et al. 2006).

Weitgehend Einigkeit herrscht darüber, dass die Wahrscheinlichkeit, einen erneuten Abort zu erleiden, mit der Anzahl der bisher stattgehabten Aborte steigt. (Dadak 2011, Stirrat 1990, Warburton und Fraser 1964, Tietze et al. 1950.) Das Wiederholungsrisiko, nach drei Aborten in Folge einen erneuten Abort zu erleiden, beträgt etwa 35 – 50 % (Feige et al. 2005).

1.4 Häufigkeit von Totgeburten

Im Gegensatz zu Aborten unterliegt eine Totgeburt in Deutschland der Meldepflicht. Die Zahl der Totgeburten wird seit 1950 vom Statistischen Bundesamt erfasst und ist in Tabelle 1 dargestellt. Anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes lässt sich für das Jahr 2010 eine Totgeburtenrate von 0,36 % ableiten. Insgesamt scheint die Rate von Totgeburten in Deutschland seit 1950 stark zurück gegangen zu sein. Allerdings ist zu beachten, dass sich die Definition von Fehl- bzw. Totgeburten geändert hat. Bis zum 30. Juni 1979 galten Kinder als Fehlgeburt, wenn sie weniger als 35 cm groß waren. Waren sie größer als 35 cm, wurden sie als Totgeburt klassifiziert. Ein weiteres Mal wurde die Definition am 31. März 1994 geändert. Bis zu diesem Zeitpunkt galten Kinder bis zu 1000 g als Fehlgeburt und erst bei über 1000 g als Totgeburt und erscheinen somit nicht

in der Statistik. Erst seit diesem Zeitpunkt gehen Kinder bereits mit einem Körpergewicht von 500 g als Totgeburt in die Statistik ein (Statistisches Bundesamt).

Die Zeilen der Jahreszahlen mit wechselnder Definition der Totgeburten sind in Tabelle 1 farblich markiert.

Tabelle 1: Anzahl der Lebendgeborenen, Totgeborenen und Gesamtzahl der Schwangerschaften in Deutschland von 1950 bis 2010 (vgl. Statistisches Bundesamt).

Jahr	Lebend- Geborene männlich (Anzahl)	Lebend- Geborene weiblich (Anzahl)	Lebend- Geborene insgesamt (Anzahl)	Totgeborene (Anzahl)	Schwangerschaften insgesamt (Anzahl)	Prozentualer Teil der Totgeburten
1950	578191	538510	1116701	24857	1141558	2,18%
1951	571699	534681	1106380	24698	1131078	2,18%
1952	571152	533932	1105084	23768	1128852	2,11%
1953	564929	530100	1095029	22382	1117411	2,00%
1954	572559	537184	1109743	22512	1132255	1,99%
1955	575079	538329	1113408	22060	1135468	1,94%
1956	586127	551042	1137169	21309	1158478	1,84%
1957	602041	563514	1165555	20448	1186003	1,72%
1958	607095	568775	1175870	19470	1195340	1,63%
1959	641377	602545	1243922	19741	1263663	1,56%
1960	648928	612686	1261614	19814	1281428	1,55%
1961	675417	638088	1313505	19387	1332892	1,45%
1962	677283	639251	1316534	18748	1335282	1,40%
1963	696986	658609	1355595	18276	1373871	1,33%
1964	698046	659258	1357304	17565	1374869	1,28%
1965	682200	643186	1325386	16566	1341952	1,23%
1966	677053	641250	1318303	15569	1333872	1,17%
1967	653649	618627	1272276	14364	1286640	1,12%
1968	624373	590595	1214968	13505	1228473	1,10%
1969	587443	554923	1142366	12302	1154668	1,07%
1970	537922	509815	1047737	10853	1058590	1,03%
1971	521361	492035	1013396	10010	1023406	0,98%
1972	463472	438185	901657	8415	910072	0,92%
1973	418899	397070	815969	7324	823293	0,89%
1974	413510	391990	805500	6848	812348	0,84%
1975	402790	379520	782310	6120	788430	0,78%
1976	409749	388585	798334	5882	804216	0,73%
1977	414649	390847	805496	5486	810982	0,68%
1978	415866	392753	808619	5297	813916	0,65%
1979	419590	397627	817217	4972	822189	0,60%
1980	444148	421641	865789	4954	870743	0,57%

1981	442540	419560	862100	4855	866955	0,56%
1982	442759	418516	861275	4409	865684	0,51%
1983	425439	402494	827933	4107	832040	0,49%
1984	417247	395045	812292	3803	816095	0,47%
1985	417248	396555	813803	3601	817404	0,44%
1986	434901	413331	848232	3547	851779	0,42%
1987	446671	421298	867969	3602	871571	0,41%
1988	459051	433942	892993	3474	896467	0,39%
1989	451586	428873	880459	3247	883706	0,37%
1990	465379	440296	905675	3202	908877	0,35%
1991	426098	403921	830019	2741	832760	0,33%
1992	414807	394307	809114	2660	811774	0,33%
1993	410071	388376	798447	2467	800914	0,31%
1994	395869	373734	769603	3113	772716	0,40%
1995	392729	372492	765221	3405	768626	0,44%
1996	409213	386800	796013	3573	799586	0,45%
1997	417006	395167	812173	3510	815683	0,43%
1998	402865	382169	785034	3190	788224	0,40%
1999	396296	374448	770744	3118	773862	0,40%
2000	393323	373676	766999	3084	770083	0,40%
2001	377586	356889	734475	2881	737356	0,39%
2002	369277	349973	719250	2700	721950	0,37%
2003	362709	344012	706721	2699	709420	0,38%
2004	362017	343605	705622	2728	708350	0,39%
2005	351757	334038	685795	2487	688282	0,36%
2006	345816	326908	672724	2420	675144	0,36%
2007	351839	333023	684862	2371	687233	0,35%
2008	349862	332652	682514	2412	684926	0,35%
2009	341249	323877	665126	2338	667464	0,35%
2010	347237	330710	677947	2466	680413	0,36%
Mittelwert alle Jahre	481541,475	454849,836	936391,311	9142,81967	945534,131	0,97%
Mittelwert seit 1995	373173,813	353777,438	726951,25	2836,375	729787,625	0,39%

1.2 Klinische Formen des Aborts

Aborte werden nach ihrer entsprechenden klinischen Verlaufsform in verschiedene Stadien eingeteilt.

1.2.1 Drohender Abort - Abortus imminens

Die Leitsymptome eines Abortus imminens bestehen aus leichten bis mittelgradigen vaginalen Blutungen, weiterhin können ziehende Unterleibsschmerzen auftreten. In der körperlichen Untersuchung zeigt sich der Muttermund geschlossen. Die Differentialdiagnose ist durch die Bestimmung der HCG-Konzentration im Blut (Verlaufskontrolle) sowie mittels sonographischer Untersuchung möglich. Sonographische Hinweise auf einen Abortus imminens sind eine zu kleine oder entrundete Chorionhöhle oder fehlende Nachweise embryonaler Anteile (Holzgreve et al. 2007, Baltzer et al. 2006).

Derzeitige therapeutische Empfehlungen beschränken sich auf körperliche Schonung und gegebenenfalls Bettruhe, allerdings mit zweifelhaftem Erfolg.

1.2.2 Beginnender Abort – Abortus incipiens

Die Symptome eines Abortus incipiens sind ähnlich den des Abortus imminens, die Blutungen und die Schmerzen können lediglich etwas stärker ausfallen. Der Muttermund ist jedoch bereits geöffnet. In diesem Stadium ist die Schwangerschaft meist nicht mehr zu retten (Baltzer et al. 2006).

1.2.3 Unvollständiger Abort - Abortus incompletus

Bei einem Abortus incompletus wurde ein Teil des Schwangerschaftsprodukts ausgestoßen, ein anderer Teil ist jedoch in der Gebärmutter zurück geblieben. Handelt es sich hierbei um Reste der Plazenta, kann dies zu starken und persistierenden Blutungen der Mutter führen. Die Infektionsgefahr ist erhöht. Um diese Risiken zu minimieren, wird eine Kürettage empfohlen (Baltzer et al. 2006).

1.2.4 Vollständiger Abort - Abortus completus

Im Gegensatz zu einem Abortus incompletus wird hier das Schwangerschaftsprodukt komplett ausgestoßen. Das ausgestoßene Material ist auf Vollständigkeit zu prüfen, im Zweifelsfall sollte immer von einem Abortus incompletus ausgegangen werden (Baltzer et al. 2006). Hilfreich ist eine Ultraschalluntersuchung oder die Bestimmung der HCG-Werte. Von einem kompletten Abort ist auszugehen, wenn das Uterus cavum völlig leer oder wenn die Werte unter 5 IU/ml liegen. Ist die Differentialdiagnose eines Abortus incompletus sicher ausgeschlossen, kann auf die Durchführung einer Kürettage verzichtet werden (Dudenhausen 2003).

1.2.5 Verhaltener Abort - Missed Abortion

Bei einer missed Abortion ist der Embryo/Fetus bereits abgestorben, wurde jedoch nicht ausgestoßen. Symptome bestehen zunächst keine oder sehr geringe. Allenfalls können der Mutter fehlende Kindsbewegungen oder ein Rückgang der schwangerschaftstypischen Übelkeit auffallen. Sonographisch können keine Vitalitätszeichen wie kindliche Herzaktionen oder Kindsbewegungen mehr nachgewiesen werden. Bis zur 12. Schwangerschaftswoche wird der verhaltene Abort wie ein Abortus incompletus behandelt, also mittels Kürettage. Bei späteren Schwangerschaftswochen wird zunächst mit Oxytocin oder mit Prostaglandinen eine "kleine" Geburt eingeleitet. Erst hiernach erfolgt eine Kürettage (Dudenhausen 2003).

1.2.6 Febriler Abort / Septischer Abort

Begleitend zum Abortgeschehen besteht Fieber, also erhöhte Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$, ursächlich ist eine Entzündung des Endometriums bzw. Endomyometriums, auch eventuell zurückgebliebenes Abortgewebe. Die Infektion kann sich allerdings auch auf die Adnexe ausbreiten und auf die Beckenorgane übergreifen (Peritonitis). Bei der klinischen Untersuchung findet sich häufig ein putrider bzw. foetider Fluor. Die Therapie richtet sich nach dem Ausmaß des Krankheitsbildes. Eine Fokussanierung, also eine vollständige Entleerung des Uterus, ist anzustreben, eine Antibiose ist obligat (Holzgreve et al. 2007).

1.3 Abortursachen

1.3.1 Chromosomale Veränderungen

Eine der häufigsten Ursachen für einen Abort sind chromosomale Veränderungen des Embryos. Diese können in numerische und in strukturelle Mutationen unterteilt werden (Dadak 2011). So werden in der internationalen Literatur ca. 50 – 70 % der Spontanaborte einem pathologischen fetalen Karyotyp zugeordnet (Kwinecka-Dmitriew et al. 2010, Lathi et al. 2011, Hodes-Wertz et al. 2012).

Untersucht man dagegen Eltern, zeigt sich bei ca. 0,5 % der Eltern mit erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften, dass eine chromosomale Veränderung vorliegt, während etwa 6 – 12 % der Paare mit habituellen Aborten eine solche Veränderung zeigen (Feige et al. 2005, S. 346).

Interessant ist hierbei, dass mit zunehmender Anzahl der Aborte eine Chromosomenaberration als Ursache immer seltener wird. Ogasawara et al. beobachteten Chromosomenaberrationen bei 63 % der Feten von Frauen mit bisher

maximal zwei Aborten. Hatten Frauen allerdings bereits 10 oder mehr Aborte, lag der Anteil der Chromosomenaberrationen bei nur mehr 11 % (Ogasawara 2000).

Liegt bei einem oder beiden Elternteilen eine Veränderung in Form einer balancierten Translokation vor, kann dies beim Embryo zu Trisomien oder Monosomien führen. Die überwiegende Zahl der Trisomien verursachen schwerwiegende körperliche Entwicklungsstörungen des Embryos, sodass sie in der Regel nicht mit dem Leben vereinbar sind. Sie führen normalerweise schon in der Frühschwangerschaft zu einem Abortgeschehen (Tempfer 2009).

1.3.2 Uterusanomalien

Unter den Uterusanomalien ist der Uterus septus die häufigste Fehlbildung. Zugleich besitzt sie die größte Relevanz bezüglich der Abortgeschehen. Frauen mit dieser Fehlbildung hatten einer Studie zufolge eine Abortrate von 79 % (Hornemann et al. 2009). Man vermutet, dass eine reduzierte Durchblutung des Septums für das Abortgeschehen verantwortlich ist (Hornemann et al. 2009).

Uterusmyome stellen eine häufige Diagnose bei Frauen mit habituellen Aborten dar. Jedoch ist die Relevanz bezüglich des Abortgeschehens als eher niedrig einzustufen. Hier kommt es auf die Lokalisation an: Von Bedeutung sind intracavitäre Myome sowie intramurale Myome, vor allem wenn sie cavumnah liegen und/oder fundal, also dort, wo die meisten Nidationen stattfinden. Pathognomisch spielen hier zum Einen eine Endometriumhypoplasie über dem Myom und zum Anderen eine Einschränkung der Durchblutung der Uteruswand eine Rolle (Feige et al. 2005, S. 248).

1.3.3 Endokrine Störungen

1.3.3.1 Corpus-luteum-Insuffizienz

Vor der 8. bis 9. Schwangerschaftswoche ist das Corpus luteum für die Synthese von Progesteron verantwortlich. Kommt es durch eine Störung zu einer Insuffizienz und folglich zu einem Progesteronmangel, ist die Schwangerschaft gefährdet (Holzgreve et al. 2007). Meist ist der niedrige Progesteronspiegel aber Ausdruck der gestörten Schwangerschaft und nicht umgekehrt.

1.3.3.2 PCO-Syndrom

Das PCO-Syndrom (PCO-S), also das Syndrom der polycystischen Ovarien, muss als Ursache für rezidivierende Spontanaborte angesehen werden. Schätzungen ergeben, dass ca. 20 – 40 % der Frauen mit diagnostiziertem PCO-Syndrom eine oder mehrere Fehlgeburten erleiden (Speer und Dudenhausen 2009), also häufiger abortieren als Frauen ohne PCO-Syndrom.

Dabei scheint PCO-S keine direkte Ursache der Aborte zu sein, sondern die durch das PCO-Syndrom ausgelösten Endokrinopathien, wie z. B. die Insulinresistenz, die wiederum zu Hyperandrogenämien führt. In zahlreichen Studien konnte eine Verminderung der Abortraten durch Metformin, einem Biguanid, nachgewiesen werden, das als Insulinsensitizer die metabolische Stoffwechsellage der Frauen verbessert (Ghazeeri et al. 2012).

1.3.3.3 Diabetes mellitus

Auch die schlechte Stoffwechsellage beim Diabetes mellitus trägt zu einer erhöhten Abortrate bei. In einer kürzlich veröffentlichten Studie zeigten sich bei Patientinnen mit

einem HbA1c-Wert von über 7,5 % ein dreifach erhöhtes Risiko, eine Fehlgeburt zu erleiden (Inkster et al. 2009).

1.3.3.4 Schilddrüsendysfunktion

Es wird vermutet, dass ca. 8 – 12 % der Abortursachen endokriner Natur sind. Schilddrüsenfunktionsstörungen sollen hierbei einen Anteil von ca. 2 % haben (Speer und Dudenhausen 2009).

Schilddrüsenfunktionsstörungen können auf vielerlei Arten zu Aborten führen. Eine Hypothyreose führt zu einer erhöhten Bildung und Ausschüttung von TSH. TSH erhöht zum Einen die Synthese und Ausschüttung von Schilddrüsenhormonen und zum Anderen vermindert es die Ausschüttung von HCG aus dem Trophoblasten (Feige et al. 2005).

Dabei ist jedoch zu beachten, dass sogar ein TSH-Wert, der noch im oberen Normbereich liegt, schon die Ursache für eine Abortneigung sein kann. Obwohl laut Definition noch keine (latente) Hypothyreose vorliegt und die Patientinnen symptomlos sind, sollten betroffene Frauen mit L-Thyroxin substituiert werden (Speer und Dudenhausen 2009).

Auch die Antikörper, die vor allem bei autoimmunen Entzündungen der Schilddrüse gebildet werden, sind mit einer erhöhten Abortrate assoziiert. In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass das Vorhandensein von Thyreoperoxidase–Antikörpern (anti-TPO), die vor allem im Rahmen einer Hashimoto-Thyreoiditis auftreten können, ein signifikanter Faktor für die Erhöhung des Abortrisikos darstellt (Speer und Dudenhausen 2009). Dasselbe gilt für Antikörper gegen Thyroglobulin (TAK).

Negro et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass Frauen mit positiven TPO-Antikörpern eine signifikant erhöhte Abortrate gegenüber Frauen mit negativem TPO-Antikörper-Nachweis zeigten. Weiterhin konnten sie zeigen, dass sich durch die Gabe

von L-Thyroxin bei den Frauen mit positivem Antikörpernachweis und normwertigen TSH die Abortrate vergleichbar zu den AK-negativen Frauen senken lässt (Negro et al. 2006).

Ebenfalls zeigten in einer Studie Mäuse, die so immunisiert wurden, dass sie Thyreoperoxidase-Antikörper bildeten, eine erhöhte Abortrate gegenüber der Kontrollgruppe (Lee et al. 2009).

1.3.4 Thrombophile Diathesen

Erkrankungen, die mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen, können auch für habituelle Aborte verantwortlich sein. Hier sind insbesondere die Faktor-V-Leiden-Mutation, die Prothrombin- (Faktor-II-) Mutation, das Antiphospholipidsyndrom, der Protein-C-Mangel, der Protein-S-Mangel und der Antithrombin- (AT-III-) Mangel zu nennen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Thrombophilien das Abortrisiko signifikant steigern. Demnach lässt sich bei nur 15 % der Schwangeren mit unauffälligem Schwangerschaftsverlauf eine Thrombophilie nachweisen, während 50 – 65% der Patientinnen mit pathologischem Schwangerschaftsverlauf betroffen sind (Kujovich 2004 und Kupferminc et al. 1999).

Bohlmann et al. schlüsseln die einzelnen Thrombophilien weiter auf. Demnach liegt eine APC-Resistenz bei 3 – 7 % der symptomlosen Normalbevölkerung vor, während diese bei 9-38 % der Patientinnen mit habituellen Aborten nachgewiesen werden kann. Ein Protein-C-Mangel findet sich bei 0,2 % der Normalbevölkerung, wohingegen 6 % aller Patientinnen mit Aborten betroffen sind (Bohlmann et al. 2009).

Pathognomonisch vermutet man bei thrombophilen Diathesen eine lokale Hyperkoagulation mit Thrombosierungsneigung an den Stellen, an denen während der

Implantation mütterliche Blutgefäße eröffnet werden. Der Embryo kann also nicht ungestört mit Blut und Nährstoffen versorgt werden (Feige et al. 2005).

Erst vor wenigen Jahren wurde ein weiterer Risikofaktor für Abortgeschehen gefunden. Annexin-V ist ein Protein, das vom Synzytiotrophoblasten gebildet wird und aufgrund der potenten antikoagulierenden Wirkung entscheidend zur Aufrechterhaltung des intervillösen Blutflusses beiträgt (Rand et al. 1994).

Gen-Mutationen können zu einem verminderten Spiegel von Annexin-V in der Plazenta führen. Ein Mangel an Annexin-V ist mit zahlreichen thrombophilen Diathesen assoziiert und wurde bei Patienten mit Antiphospholipidsyndrom, Eklampsie oder habituellen Aborten nachgewiesen. Interessanterweise konnte laut Thaler et al. in heterozygoten Geweben eine mangelnde Expression von Annexin-V nicht durch das Vorhandensein des gesunden Gens kompensiert werden (Rogenhofer et al. 2012), wobei es keinen Unterschied machte, ob das Wildtyp-Allel mütterlichen oder väterlichen Ursprungs war (Markoff et al. 2010).

1.3.5 Immunologische Abortursachen

Der Großteil der Abortursachen ist immer noch nicht klar definiert. Man darf jedoch davon ausgehen, dass immunologische Prozesse eine wesentliche Rolle spielen. Am besten definiert ist das bereits erwähnte Antiphospholipidsyndrom. Auch scheint das HLA-Sharing beider Partner dabei eine Rolle zu spielen. Dabei üben die paternalen HLA-Antigene, vor allem HLA-C (Hiby et al. 2008) eine aktivierende Funktion auf die uterinen NK-Zellen (uNK-Zellen) aus. Auch die HLA-Gruppen E, F, G, die auf der Oberfläche des Trophoblasten einen protektiven und aktivierenden Effekt auf die NK-Zellen ausüben, können über- und unterexprimiert werden. Im Mittelpunkt des Interesses sind derzeit die Killerimmunglobulin-ähnlichen Rezeptoren (KIR) auf den NK-Zellen, aber auch die Expression anderer Rezeptoren wie NKG2 oder Killer-Lecithin-ähnliche Rezeptoren (KLR), die vor allem auf den Lymphozyten anzutreffen sind. Von Bedeutung ist auch das lokale Zytokinmilieu, als ungünstig gilt eine

entzündliche Aktivierung des Immunsystems mit Sekretion entzündlicher Zytokine, wie zum Beispiel des TNF- α (Winger und Reed 2008). TNF- α -Blocker wie Etanercept oder Adalimumab sind hier neuerdings en vogue. Ein örtlicher Mangel von Wachstumsfaktoren (CSF,) wie zum Beispiel des G-CSF scheint signifikant häufig zu Aborten zu führen und kann durch eine entsprechende Medikation überwunden werden (Scapinelli und Sbracia 2009, Würfel 2010).

Die genauen Interaktionen sind komplex, vieles bedarf noch der Evaluierung, wie zum Beispiel der PIBF (Progesterone-induced-blocking-factor), der in der Schwangerschaft stark ansteigt, von den Delta-Lymphozyten synthetisiert wird und die spezifische Immunabwehr blockiert (Würfel 2010).

1.3.6 Nikotin

Es ist allgemein bekannt, dass Genussgifte wie z.B. Nikotin negative Auswirkungen auf die Schwangerschaft haben. So kann Nikotin auch die Abortneigung erhöhen. Bis heute ist der genaue Wirkmechanismus nicht bekannt. Belegt ist aber, dass Nikotin und Begleitstoffe die placentaren Blutgefäße verengt und über nikotinische Acetylcholinrezeptoren die Membranen des Fetus beeinflusst. Dadurch wird unter anderem eine Kaskade in Gang gesetzt, die nikotinische und muskarinische Rezeptoren sowie Katecholamin- und Serotonin-Rezeptoren stört (Shea und Steiner 2008).

1.3.7 Psychische Faktoren

Eine psychische Beteiligung an habituellen Aborten scheint als gesichert. In der Literatur ergeben sich verschiedene Hinweise darauf, dass Patientinnen, die unter negativen psychischen Einflüssen wie Depressionen, Ängstlichkeit und Reizbarkeit leiden, eine signifikant höhere Abortrate aufweisen (Sugiura-Ogasawara et al. 2002, Grimm ER 1962, Nakano Y et al. 2004).

1.4 Vorstellung des Medikamentes LeukoNorm CytoChemia®

Bei dem Medikament LeukoNorm CytoChemia® handelt es sich um ein humanes Leukozyten-Ultrafiltrat. Es gehört zur Gruppe der Immuntherapeutika/Immunmodulatoren und enthält als aktiven Hauptbestandteil Ribonukleopeptide (Fachinfo 2008).

Es enthält sämtliche leukozytären Varianten und deren sezernierte Wachstumsfaktoren und Zytokine mit einem Molekulargewicht unter 10.000 (Würfel et al. 2001). Zum derzeitigen Zeitpunkt ist die exakte biochemische Zusammensetzung nicht definiert. Es handelt sich um ein Blutprodukt (Fachinfo 2008).

1.4.1 Herstellung

LeukoNorm CytoChemia® wird aus den Leukozyten von ca. 2500 bis 3000 gesunden Blutspendern gewonnen. Um die Leukozyten zu isolieren und von Erythrozyten und Plasmaproteinen zu trennen, wird das Spenderblut (Vollblut) mit einem Gerinnungshemmer versetzt und zentrifugiert. Dadurch entsteht ein Leukozytenfilm, der sogenannten Buffy-Coat, der sich zwischen den Erythrozyten und dem Blutplasma findet. In dieser Schicht befinden sich jedoch auch noch Thrombozyten. Es erfolgt eine 10-fache Kaskade von Gefrieren und Auftauen, um die Zellmischung aufzuschließen. Das Extrakt wird schließlich von "Zelltrümmern" gesäubert, so dass ein reiner Leukozytenextrakt übrig bleibt. Um die Arzneimittelsicherheit zu gewähren, wird dieser Leukozytenextrakt mit einer Molekulargewichtsgrenze von 10.000 Dalton ultrafiltriert, pasteurisiert, portioniert und anschließend erneut gefriergetrocknet (Lyophilisation) (Würfel et al. 2009, Fachinfo).

1.4.2 Arzneimittelsicherheit

Mit dem so gewonnenen Medikament kann keine Übertragung von Viren stattfinden, auch nicht von HIV-1 mit einem Molekulargewicht von 25000 - 27000 Dalton oder HIV-2 mit einem Molekulargewicht von etwa 10.000 Dalton (Modrow et al. 2010, S. 429).

Da es sich um ein "physiologisches, von humanen Blutzellen abgeleitetes, immunbiologisches Arzneimittel" (Fachinfo 2008) handelt, wird eine klassische toxikologische Reaktion als unwahrscheinlich angesehen (Fachinfo 2008).

1.4.3 Zulassung und Vertriebsstopp

LeukoNorm war in der DDR als Arzneimittel zugelassen. LeukoNorm CytoChemia® hat in der BRD jedoch kein Arzneimittelzulassungsverfahren durchlaufen und hatte deshalb nach der Wiedervereinigung über eine sogenannte Altzulassung eine befristete Zulassung erhalten. Diese bedurfte jedoch einer Verlängerung (Vgl. SG Detmold · Urteil vom 5. März 2010 · S 3 KR 70/08).

Die Indikation erstreckte sich unter anderem auf immunologisch bedingte habituelle Aborte. Der Antrag auf eine Verlängerung/Nachzulassung wurde mit Bescheid vom 22.12.2006 vom Paul-Ehrlich-Institut versagt. CytoChemia® hat daraufhin am 03.01.2007 Klage vor dem Verwaltungsgericht Darmstadt erhoben. Bis zur endgültigen Gerichtsentscheidung war das Medikament weiterhin zugelassen und wurde weiterhin über Apotheken vertrieben. "Inzwischen ist die Zulassung gemäß § 31 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG) erloschen (Bekanntmachung des Paul-Ehrlich-Instituts, Bundesanzeiger Nr. 143 vom 09.09.2009, Seite 3202)" (Landessozialgericht Nordrhein-Westfalen - L 5 KR 177/10 - Urteil vom 10.03.2011). Des Weiteren wurde der Vertrieb gestoppt.

Die Patente wurden schließlich von Holsten Pharma übernommen. Zu beachten ist jedoch, dass die CytoChemia® AG und die Holsten Pharma GmbH zusammen mit zwei weiteren GmbHs zu einer Unternehmensgruppe gehören (CytoChemia® AG).

Zum aktuellen Zeitpunkt (Oktober 2012) läuft ein Zulassungsverfahren bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMA. Eine Entscheidung liegt derzeit noch nicht vor.

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob eine Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® zu einem geringeren Abortaufkommen bei Patientinnen mit habituellen Aborten führt.

Dazu wurden die Schwangerschaftsverläufe von Patientinnen verglichen, die in den ersten (Abortiv-)Schwangerschaften nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden, in den nachfolgenden Schwangerschaften das Medikament jedoch erhielten.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

- Kann die Häufigkeit von Aborten durch den Einsatz von LeukoNorm CytoChemia® effektiv reduziert werden bzw. die Geburtenrate erhöht werden?
- Unterscheiden sich die geborenen Kinder bezüglich Entbindungszeitpunkt, Geburtsgewicht, Geburtsgröße oder Kopfumfang, wenn die Schwangerschaft mit bzw. nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde?
- Hat die Gabe von weiteren Medikamenten wie ASS, Heparin, Progesteron, Folsäure positiven Einfluss auf das Ergebnis?

2. Patientengut

Um diese Fragestellungen zu beantworten, wurden die Daten von 108 Patientinnen mit habituellen Aborten miteinander und mit Daten aus der Literatur verglichen. Die Studiengruppen sind wie folgt definiert: In 170 Schwangerschaften erfolgte keine Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® ("Gruppe 1"), demgegenüber wurden von September 2003 bis September 2008 446 (Folge-)Schwangerschaften dieser Patientinnen mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt ("Gruppe 2").

2.1 Patientenselektion

Für diese Studie wurden retrospektiv diejenigen Patientinnen mit habituellen Aborten ermittelt, die im Kinderwunsch Centrum München mit dem Medikament LeukoNorm CytoChemia® therapiert wurden.

Das Kinderwunsch Centrum München bietet seit 1995 eine Spezialsprechstunde für Paare an, die unter wiederholten Spontanaborten leiden. Pro Jahr nehmen ca. 150 - 200 solcher Patientenpaare das Angebot wahr.

2.2 Diagnostik

Es erhielten ausschließlich Patientinnen, bei denen eine immunologische Fehlfunktion als Abortursache vermutet wurde, LeukoNorm CytoChemia®. Dazu wurde dieses Patientenkollektiv zunächst einer ausführlichen Diagnostik unterzogen. Diese Diagnostik richtete sich nach den Empfehlungen der DGGG (Tabelle 2). Sie umfassten neben der Diagnostik genetischer Faktoren (z.B. balancierte Translokationen der beiden betroffenen Partner) auch andere mögliche Ursachen von Aborten, wie anatomische Faktoren, hormonelle Faktoren, Gerinnungsstörungen und metabolische Faktoren.

Konnten durch diese Untersuchungsergebnisse die stattgehabten Aborte nicht ausreichend erklärt werden, wurde die Diagnostik erweitert. Hierbei wurde besonders Wert gelegt auf den Ausschluss einer chronischen Aktivierung des Immunsystems, wie es z.B. bei Autoimmunerkrankungen des rheumatischen Formenkreises der Fall ist. Außerdem wurde ein Immunstatus mit relevanten lymphozytären Subpopulationen inklusive der NK-Zellen erhoben. In den Fällen, in denen der letzte Abort weniger als 6 Monate in der Vergangenheit lag, wurde ein Cross-Match erstellt.

Tabelle 2: Folgende Diagnostik sollte bei wiederholt auftretenden Spontanaborten durchgeführt werden (vgl. Leitlinien der DGGG 2008).

Abortursachen	Beispiele für Erkrankungen
Thrombophile Faktoren	Faktor-V-Leiden-Mutation, Antiphospholipid-Syndrom, Protein-C- und -S-Mangel, Antithrombin-Mangel, Prothrombin
Autoimmunologische Erkrankungen	Antiphospholipid-Syndrom
Endokrine Ursachen	Schilddrüsenüber- oder -unterfunktion, Hashimoto-Thyreoiditis, Insulinresistenz
Genetische Ursachen	numerische oder strukturelle Chromosomenaberrationen
Anatomische Ursachen	Uterus septus, Uterusmyome
Vaginale Infektionen	Bakterielle Vaginose

Unter folgenden Voraussetzungen wurde die Indikation für den Einsatz von LeukoNorm CytoChemia® als gegeben erachtet:

- Patientin im gebärfähigem Alter und
- der Diagnose "habituelle Aborte"

und eine der folgenden Befunde bzw. anatomischen Gegebenheiten:

- Th1/Th2 Index > 2,3 oder
- TNF-alpha wiederholt > 25 pg/ml oder
- stattgehabte Aborte bei bekanntem Antiphospholipid-Syndrom trotz Therapie mit ASS und Heparin während der Schwangerschaft oder
- ein nach oben genannten Voraussetzungen durchgeführter Cross-Match mit negativem Ergebnis.

2.3 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen, die im Zeitraum September 2003 bis September 2008 im Kinderwunsch Centrum München (KCM) zumindest während einer Schwangerschaft mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden.

2.4 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patientinnen, die nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden, da bei diesen Patientinnen keine immunologische Abortursache vermutet wurde.

2.5 Patientenkollektiv

Zwischen September 2003 bis September 2008 erfüllten 108 Patientinnen in 616 Schwangerschaften die oben genannten Voraussetzungen.

Die durchschnittliche Anzahl der Aborte vor der ersten Behandlung mit LeukoNorm beträgt 4,047. Die geringste Anzahl vorausgegangener Aborte beträgt 3, die höchste 14.

2.6 Verabreichung von LeukoNorm CytoChemia®

Patientinnen unterhalb des 40. Lebensjahres und mit vier oder weniger Aborten in der Vorgeschichte wurden bis zur 12./13. Schwangerschaftswoche mit dem Medikament LeukoNorm CytoChemia® einmal in der Woche behandelt. Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Schwangerschaft älter als 40 Jahre alt waren oder mehr als vier Aborte in der Vorgeschichte hatten, wurden solange zweimal in der Woche mit dem Medikament behandelt, bis eine eindeutig positive Herzaktion des Kindes nachgewiesen werden konnte. Ab diesem Zeitpunkt erfolgte die Medikamentengabe nur mehr einmal wöchentlich bis etwa zur 12./13. Schwangerschaftswoche. Die Dosis wurde dabei nicht an das Körpergewicht adaptiert, die Applikation erfolgte intramuskulär.

2.7 Begleitmedikationen

2.7.1 Progesteron

Patientinnen, die in der betreffenden Schwangerschaft einen zu niedrigen Progesteronwert (< 20ng/ml) aufwiesen, wurden zusätzlich mit Progesteron (Utrogest) 3x 200 mg intravaginal behandelt.

2.7.2 Antikoagulantien (Heparin, ASS)

Bei Patientinnen mit einem nachgewiesenen Antiphospholipidsyndrom wurde eine Therapie mit einem niedermolekularen Heparin (z.B. Fragmin® P forte oder Clexane®40) und ASS 100mg durchgeführt.

2.7.3 Folsäure

Allen Patientinnen wurde die Einnahme von Folsäure empfohlen.

2.8 Schwangerschaftsbetreuung

Allen Paaren, die sich in der Sprechstunde wegen habitueller Aborte vorstellten, wurde empfohlen, wieder in die Sprechstunde zu kommen, sollte der Verdacht auf eine eingetretene Schwangerschaft bestehen. Es wurde dann unverzüglich eine Diagnostik mittels HCG- und Progesteron-Bestimmung und Ultraschall eingeleitet, um eine vermutete Schwangerschaft zu bestätigen oder auszuschließen. Wurde eine Schwangerschaft bestätigt, erging die Empfehlung, weiterhin wöchentlich Blutkontrollen und Ultraschalluntersuchungen im Kinderwunsch Centrum München (KCM) durchführen zu lassen. Dabei sollten auch immunologische Parameter wie z. B. der Th1/Th2 Index kontrolliert werden. Da das Einzugsgebiet des Kinderwunsch Centrums sehr groß ist und sogar manche Patienten aus dem Ausland anreisen, konnte diese Empfehlung nicht immer umgesetzt werden. Diese Patientinnen sollten sich dann mit der weiteren Betreuung der Schwangerschaft an ihren niedergelassenen Frauenarzt wenden.

3. Methoden

3.1 Datenerfassung

Die Daten für diese Studie wurden zu einem großen Teil aus den Patientenakten entnommen. Zusätzlich wurde ein detaillierter Fragebogen zu den Schwangerschaften mit einem frankierten Rückumschlag an alle in diese Studie eingeschlossenen Patientinnen versendet.

Nach etwa 8 Wochen wurden diejenigen Patientinnen erneut angeschrieben, die bisher den Fragebogen nicht zurück geschickt hatten.

Die Rücklaufquote der Fragebögen war mit 96 von 107 sehr hoch. Lediglich sieben Patientinnen antworteten nicht auf den Fragebogen, so dass die Daten komplett aus der Krankenakte entnommen wurden. Zwei weitere Patientinnen, die den Fragebogen nicht zurück schickten, konnten telefonisch nach deren Angaben befragt werden.

Eine nicht deutsch sprechende Patientin aus Dubai wurde aufgrund der zu erwartenden Kommunikationsprobleme nicht angeschrieben – es wurde ausschließlich auf die Daten aus der Patientenakte zurückgegriffen. Dies betraf auch zwei weitere Patientinnen, da diese unbekannt verzogen waren.

In dem Fragebogen wurden neben den persönlichen Daten der Patientinnen, wie Name und Geburtsdatum, Fragen zur Anamnese gestellt. Hierbei wurde besonderer Wert auf die Anzahl der vorangegangenen Aborte und die Schwangerschaftsverläufe sowie die Medikation zu den jeweils begonnenen Schwangerschaften gelegt. Weiterhin wurde abgefragt, in welchen Schwangerschaftswochen die jeweiligen Aborte stattfanden. Außerdem wurde nach Geburten ohne Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und mit Behandlung gefragt sowie nach Aborten unter LeukoNorm CytoChemia® (Tabelle 3).

Im Hinblick darauf, dass einige Patientinnen wenig medizinische und allgemeine Vorbildung besaßen, wurden die Fragen bewusst sehr einfach gehalten, um sicherzustellen, auch valide Antworten zu erhalten.

Bei manchen Frauen widersprachen sich die Angaben in der Patientenakte mit den Angaben im Fragebogen. In den widersprüchlichen Fällen wurden die Angaben aus den Fragebögen übernommen, da zu unterstellen ist, dass die Angaben auf den Fragebögen der tatsächlich durchgeführten Therapie (durch den behandelnden Frauenarzt) entsprechen, während die Dokumentation in den Krankenakten eher Empfehlungen des Kinderwunsch Centrum München wiedergab.

Tabelle 3: In dem Fragebogen wurden folgende Daten abgefragt:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Name, Vorname, Geburtsdatum- Schwangerschaften <u>ohne</u> LeukoNorm CytoChemia®<ul style="list-style-type: none">- Jahr- Medikamentengabe in den jeweiligen Schwangerschaften- Abort oder Geburt und in welcher Schwangerschaftswoche- Geburtsgröße, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Geschlecht (falls Geburt)- Besonderheiten des Schwangerschaftsverlaufs- Begleiterkrankungen- Schwangerschaften <u>mit</u> LeukoNorm CytoChemia®<ul style="list-style-type: none">- Jahr- Medikamentengabe in den jeweiligen Schwangerschaften- Abort oder Geburt und in welcher Schwangerschaftswoche- Geburtsgröße, Geburtsgewicht, Kopfumfang, Geschlecht (falls Geburt)- Besonderheiten des Schwangerschaftsverlaufs- Begleiterkrankungen |
|--|

Nach Erhalt der ausgefüllten Fragebögen wurden die Daten anonymisiert in Excel-Tabellen (Firma Microsoft) übertragen.

Die statistischen Tests wurden in Anlehnung an Beispielberechnungen des Institut MediStat durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik wurden Median- und Mittelwerte, Standardabweichungen und minimale und maximale Werte bestimmt. Die Signifikanz zwischen den Gruppen wurde berechnet. Zur Berechnung wurden die Programme SPSS, Stata, BiAs und R. verwendet. Als statistische Testverfahren kamen zum Einsatz:

- Kreuztabellen
- Fisher's exact Test
- Chi-Quadrat-Test
- Wilcoxon-Test für Paardifferenzen
- Wilcoxon Rangsummentest
- Tests auf Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov
- Friedman-Test

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Testverfahren jeweils mit $p = 0,05$ festgelegt, damit werden p -Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

Die statistischen Tests wurden mit dem Programm Prism 5 der Firma Graphpad durchgeführt. Die Grafiken wurden ebenfalls mit diesem Programm erstellt.

Die Schwangerschaften, in denen LeukoNorm CytoChemia® eingesetzt wurde, werden in den Tabellen und graphischen Darstellungen lediglich mit dem Ausdruck "mit LeukoNorm" bezeichnet und die Schwangerschaften, bei denen kein LeukoNorm eingesetzt wurde, dementsprechend mit dem Ausdruck "ohne LeukoNorm".

4. Ergebnisse

4.1 Vergleich der Geburten- und Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften

Insgesamt wurden in dieser Studie 616 Schwangerschaften von 108 Frauen ausgewertet.

In 170 Schwangerschaften erfolgte eine Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®, in 446 Schwangerschaften keine.

Von den Schwangerschaften, die nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden (n = 446), endeten 8,3 % (n = 37) mit der Geburt eines Kindes, von den mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften 70 % (n = 170).

Hierbei kam es sechsmal zu einer Zwillingsgeburt; somit wurden insgesamt 125 Kinder geboren.

Unter einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® traten keine Totgeburten auf, während bei den Schwangerschaften ohne LeukoNorm-Therapie sechs Totgeburten zu verzeichnen waren.

Ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® endeten 409 Schwangerschaften (91,70 %) mit einem Abort oder einer Totgeburt. Unter der Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® endeten 51 Schwangerschaften (30,00 %) mit einem Abort. Daraus ergibt sich eine Reduktion der Abortrate um 61,70 %.

Eine Übersicht hierzu ist in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht über den Ausgang der ausgewerteten Schwangerschaften.

Ereignis	Therapie <u>mit</u> LeukoNorm	Therapie <u>ohne</u> LeukoNorm	Anzahl Schwangerschaften gesamt
Mit Geburt beendete Schwangerschaften	119 (70 %)	37 (8,3 %)	156
Aborte	51 (30 %)	403 (90,36 %)	454
Totgeburten	0 (0 %)	6 (1,35 %)	6
gesamt	170	446	616

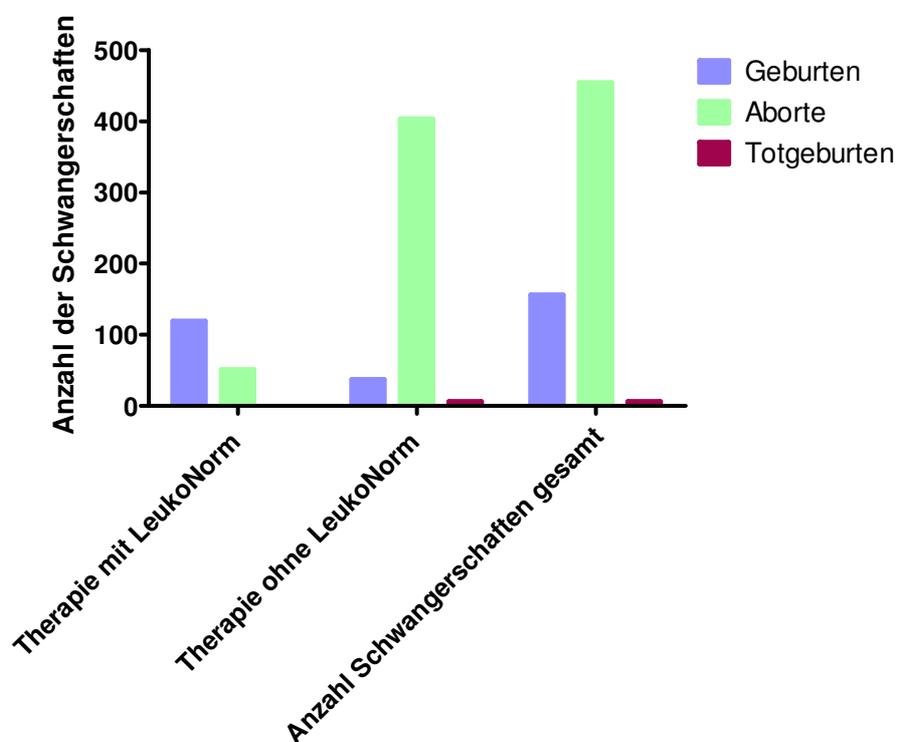


Abbildung 1: graphische Übersicht über den Ausgang der Schwangerschaften mit oder ohne LeukoNorm.

Mit diesen Daten wurde durch den Fisher's exact Test bezüglich der Abortzahlen ein p-Wert von $<0,0001$ berechnet, sodass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden kann. In der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Gruppe fanden statistisch signifikant weniger Aborte statt als in der Gruppe ohne LeukoNorm CytoChemia® Therapie.

Eine statistische Prüfung im Hinblick auf die Totgeburten ist aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll. Eine Aussage über eine statistische Signifikanz ist somit nicht möglich. Die Darstellung muss demnach lediglich beschreibenden Charakter haben.

Bezüglich der Lebendgeburten ergibt sich mit dem Fisher's exact Test ein p-Wert von $<0,0001$. Somit ist ein signifikanter Anstieg der Anzahl der Lebendgeburten nach LeukoNorm-Gabe nachgewiesen.

4.2 Vergleich der Geburtenzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf Patientinnen

Insgesamt konnten in unserer Studie 30 Patientinnen (27,78 %) ohne eine Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® mindestens ein Kind gebären, während es unter einer Therapie 99 Patientinnen (91,67 %) waren. Dementsprechend konnten 22 Patientinnen (20,37 %) sowohl mit als auch ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® mindestens ein Kind gebären. Eine Patientin blieb ohne Geburt eines Kindes, ohne und mit Therapie durch Leukonorm CytoChemia®. Diese Daten sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die Anzahl Frauen, die mit bzw. ohne LeukoNorm mindestens ein Kind gebären konnten – dargestellt in Abhängigkeit von der Anzahl der vorausgegangenen Aborte.

Anzahl der Aborte <u>ohne</u> LeukoNorm CytoChemia®	Anzahl der Patientinnen mit mindestens einer Geburt <u>ohne</u> LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen mit mindestens einer Geburt mit LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen mit einer Geburt, <u>ohne</u> LeukoNorm und <u>mit</u> LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen
n=3	20 (27,40 %)	68 (93,15 %)	15 (20,54 %)	73
n=4	3 (20 %)	13 (86,67 %)	1 (6,67 %)	15
n=5	2 (28,57 %)	7 (100 %)	2 (28,57 %)	7
n=6	1 (20 %)	5 (100 %)	1 (20 %)	5
n=7	0 (0 %)	1 (100 %)	0 (0 %)	1
n=8	3 (75 %)	4 (100 %)	3 (75 %)	4
n>8	1 (33,33 %)	1 (33,33 %)	0* (0 %)	3
gesamt	30 (27,78 %)	99 (91,67 %)	22 (20,37 %)	108

* Eine Patientin blieb mit noch ohne LeukoNorm CytoChemia® ohne Geburt eines Kindes.

Mittels des Chi-Quadrat-Tests wurde ein p-Wert von 0,0004 ermittelt. Es konnten also signifikant mehr Patientinnen ein Kind gebären, wenn sie mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden.

Weiterhin wurden für jede Patientin die Anzahl der Kinder mit und ohne Behandlung gebildet. Mittels des Wilcoxon-Testes für Paardifferenzen ergab sich ein p-Wert von

<0,0001 und ist somit signifikant. Durch die Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® konnten also signifikant mehr Kinder geboren werden.

4.3 Vergleich der Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf die Anzahl der Patientinnen

Vergleicht man die Anzahl der Aborte, die die jeweiligen Patientinnen ohne bzw. mit einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® aufwiesen, kann man einen deutlichen Rückgang der Abortzahlen unter der Therapie erkennen (Tabelle 6).

64 der Patientinnen, die ohne LeukoNorm CytoChemia® mindestens drei Aborte hatten, hatten unter einer Therapie keinen Abort und 39 Patientinnen hatten unter LeukoNorm CytoChemia® einen Abort. Zwei Aborte mit LeukoNorm CytoChemia® und mindestens drei Aborte ohne LeukoNorm CytoChemia® wiesen vier Patientinnen auf. Lediglich eine Patientin hatte unter LeukoNorm CytoChemia® noch vier Aborte. Dies war in unserer Studie die höchste Anzahl der Aborte die unter LeukoNorm CytoChemia® auftraten.

Mittels des Friedman-Testes wurde ein p -Wert = 0,0038 ermittelt. Der Unterschied ist damit signifikant. Unter einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® traten also signifikant weniger Aborte auf als ohne Therapie.

Weiterhin wurden für jede Patientin die Anzahl der Aborte mit und ohne Behandlung gebildet. Mittels des Wilcoxon-Testes für Paardifferenzen ergab sich ein p -Wert von <0,0001 und ist damit signifikant. Unter bzw. nach einer Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® fanden signifikant weniger Aborte statt als ohne Behandlung.

Tabelle 6: Übersicht über die Anzahl der Patientinnen mit jeweils einer bestimmten Anzahl an Aborten mit bzw. ohne LeukoNorm.

Aborte ohne LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen ohne Abort unter LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen mit <u>einen</u> Abort unter LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen mit 2 Aborten unter LeukoNorm	Anzahl der Patientinnen mit mindestens 3 Aborten unter LeukoNorm
n=3	43	28	2	0
n=4	6	7	2	0
n=5	7	0	0	0
n=6	3	2	0	0
n=7	1	0	0	0
n=8	1	2	0	1*
n>8	3	0	0	0
gesamt	64	39	4	1

* Diese Patientin hatte 4 Aborte.

4.4 Vergleich der Abortzahlen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung bezogen auf Schwangerschaften

Vergleicht man die Ergebnisse der jeweils ersten Schwangerschaft, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde, stellt man fest, dass die Wahrscheinlichkeit, einen erneuten Abort zu erleiden, mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte steigt. So endeten 21 (28,77 %) Schwangerschaften von Patientinnen, die vor einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® drei Aborte hatten, ebenfalls in einem Abort, während 52 (71,23 %) der Schwangerschaften mit einer Geburt endeten. Demgegenüber endeten 12 (60,0 %) Schwangerschaften mit einem Abort, wenn die Patientinnen zuvor fünf oder mehr Aborte vor der Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® hatten (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Schwangerschaften in Abhängigkeit vorausgegangener Aborte vor einer Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia®.

Anzahl vorausgegangener Aborte <u>ohne</u> LeukoNorm	Erste Schwangerschaft <u>mit</u> LeukoNorm, die mit einem Abort endete	Erste Schwangerschaft <u>mit</u> LeukoNorm, die mit einer Geburt endete
n=3	21 (28,77 %)	52 (71,23 %)
n=4	7 (46,67 %)	8 (53,33 %)
n>4	12 (60,0 %)	8 (40 %)

4.5 Vergleich der Gestationswochen der Aborte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Insgesamt traten bei den nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften deutlich mehr Aborte auf als in den mit LeukoNorm behandelten Schwangerschaften. In beiden Gruppen treten die meisten Aborte in einer frühen Phase der Schwangerschaft auf. Der Mittelwert liegt bei beiden Gruppen zwischen der 9. und 10. Schwangerschaftswoche.

Der früheste Abort fand unter einer LeukoNorm CytoChemia® Therapie in der 5. Schwangerschaftswoche statt, der späteste in der 24. Schwangerschaftswoche. Bei den nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften erfolgten ebenfalls der früheste Abort in der 5. Schwangerschaftswoche und der späteste in der 24. Schwangerschaftswoche.

In Tabelle 8 wird aufgeschlüsselt, wie viele Aborte in dieser Studie in einer in der linken Spalte definierten Abortwoche auftraten. In der mittleren Spalte wurden die Aborte aufgetragen, die unter einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® auftraten, in der rechten Spalte die Aborte, deren Schwangerschaften nicht mit LeukoNorm behandelt wurden.

Die Gestationswochen, in denen der Abort auftrat, waren von insgesamt 36 Aborten bzw. 16 Patientinnen nicht bekannt und werden deshalb in den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

Abbildung 2 zeigt die Daten aus Tabelle 8 und stellt graphisch die Verteilung der Schwangerschaftswochen der Aborte mit LeukoNorm und ohne LeukoNorm dar.

Tabelle 8: Darstellung über die Häufigkeit der aufgetretenen Aborte in der jeweiligen Schwangerschaftswoche.

Schwangerschaftswoche	Häufigkeit der Aborte mit LeukoNorm CytoChemia®	Häufigkeit der Aborte ohne LeukoNorm CytoChemia®
1	0	0
2	0	0
3	0	0
4	0	0
5	1	35
6	3	42
7	8	42
8	5	64
9	10	51
10	4	35
11	3	21
12	5	36
13	1	15
14	1	9
15	1	10
16	0	3
17	0	1
18	0	3
19	0	4
20	0	1
21	0	0
22	1	0
23	0	1
24	1	1
unbekannt	7	29

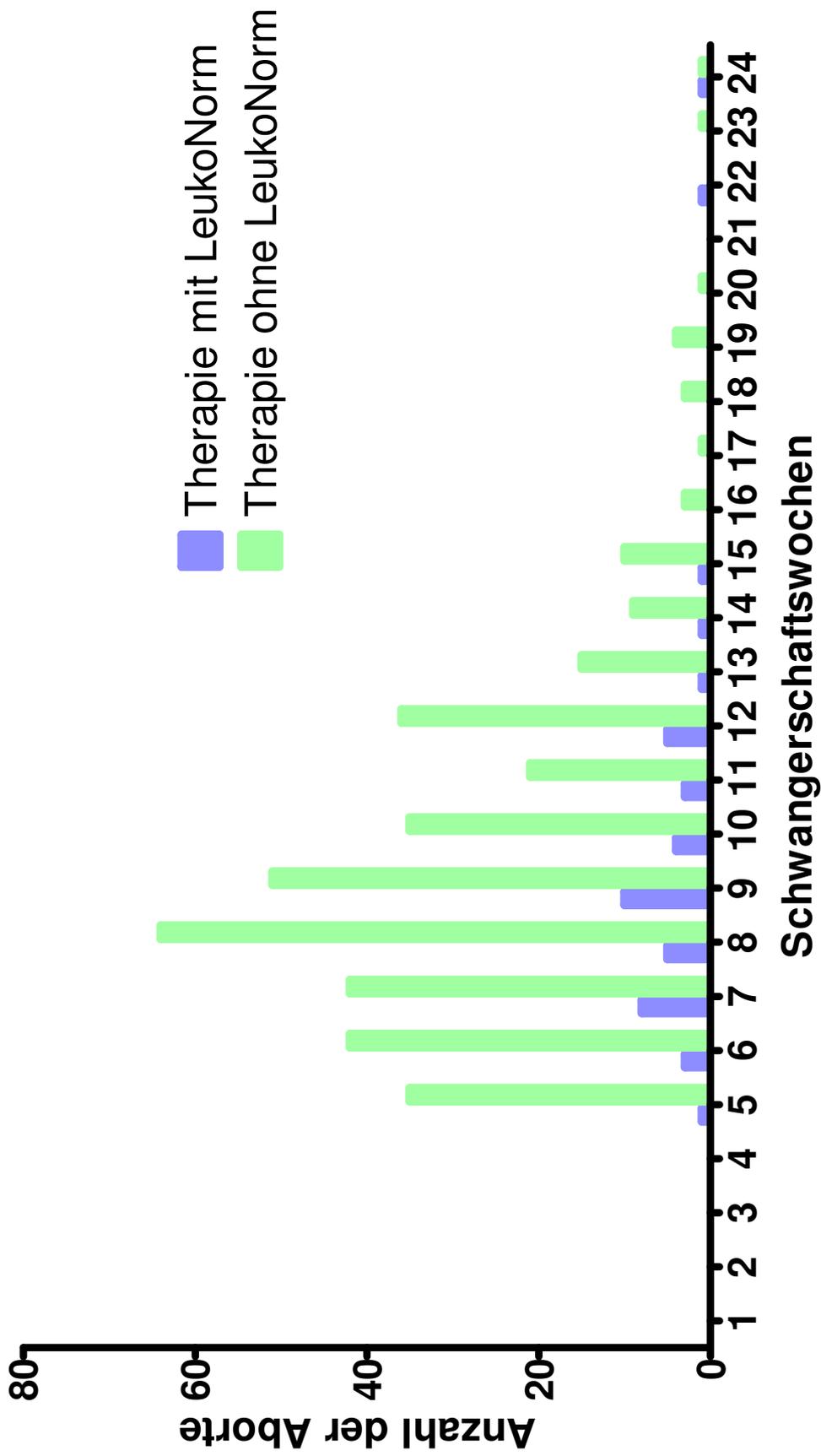


Abbildung 2: Übersicht über die Schwangerschaftswochen der stattgehabten Aborte.

Tabelle 9 beschreibt die Daten aus Tabelle 8 statistisch. Es zeigen sich ähnliche Mittelwerte bezüglich der Abortwochen bei den mit und den ohne LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften. Die Schwangerschaftswoche mit dem spätesten Abortgeschehen ist in beiden Gruppen identisch.

Tabelle 9: Tabelle 9: Statistische Beschreibung der Abortwochen.

	Mittel	Max	Min	Median	SD	Anzahl der bekannten Schwangerschaftswochen
<u>Mit</u> LeukoNorm	9,773	24	5	9	3,691	44
<u>Ohne</u> LeukoNorm	9,193	24	5	9	3,200	374

4.6 Vergleich der Entbindungszeitpunkte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Die Geburten erfolgten in beiden Gruppen frühestens in der 27. Schwangerschaftswoche und spätestens in der 41. Schwangerschaftswoche. In einem Fall musste eine intakte Schwangerschaft unter LeukoNorm CytoChemia® vorzeitig in der 32. Schwangerschaftswoche durch Sectio beendet werden, und zwar aufgrund einer

Appendixperforation der Mutter. In der 37. Schwangerschaftswoche wurden insgesamt drei Zwillingspärchen geboren, in der 39. Schwangerschaftswoche eines.

Die Daten sind in Tabelle 10 dargestellt. Die Schwangerschaftswochen, in denen die Geburten erfolgten, gibt die linke Spalte wieder. In der Mitte wird die Anzahl der in dieser Schwangerschaftswoche stattgehabten Geburten beschrieben, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden, in der rechten Spalte die, die nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden.

In Abbildung 3 werden die Daten aus Tabelle 10 graphisch verglichen.

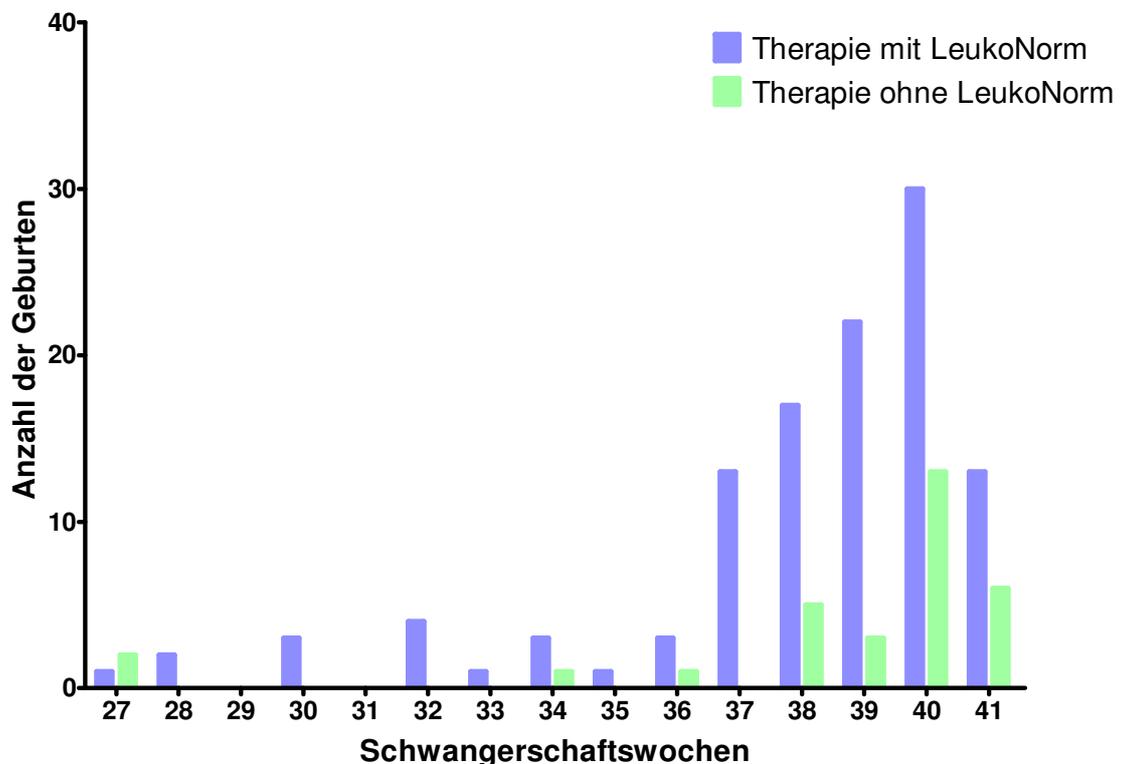


Abbildung 3: Vergleich des Entbindungszeitpunktes mit und ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®.

Tabelle 10: Aufschlüsselung der Entbindungszeitpunkte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®.

Geburtswoche	Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®	Therapie ohne LeukoNorm CytoChemia®
27	1	2
28	2	0
29	0	0
30	3 ^a	0
31	0	0
32	4 ^b	0
33	1	0
34	3	1
35	1	0
36	3	1
37	13 ^c	0
38	17	5
39	22 ^a	3
40	30	13
41	13	6
unbekannt	6 ^a	6
gesamt	119	37

^a hierunter ein Zwillingespärchen

^b einmal Notsectio in Schwangerschaftswoche 32 wegen Appendixperforation der Mutter

^c hierunter 3 Zwillingespärchen

In der beschreibenden Statistik zeigt sich im Mittel ein Entbindungszeitpunkt von 38,03 Wochen bei den mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften und

eine von 38,61 Wochen bei den nicht behandelten Schwangerschaften. Der späteste Entbindungszeitpunkt lag in beiden Gruppen in der 41. Schwangerschaftswoche, der früheste in beiden Gruppen in der 27. Schwangerschaftswoche (Tabelle 11). In der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Gruppe gehen die Entbindungszeitpunkte von vier Zwillingspärchen in die Berechnung mit ein.

Die deskriptive Statistik zeigt nahezu identische Werte an, sodass ein Signifikanztest nicht nötig ist.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik der Entbindungszeitpunkte mit und ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®.

	Mittel	Max	Min	Median	SD	Anzahl der bekannten Schwangerschaftswochen
<u>Mit</u> LeukoNorm	38,03	41	27	39	3,461	113*
<u>Ohne</u> LeukoNorm	38,61	41	27	40	3,022	31

* Hiervon 4 Zwillingspärchen

4.7 Vergleich Mehrlingsgeburten mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Bei den nicht mit LeukoNorm behandelten Schwangerschaften trat keine Mehrlingsschwangerschaft auf. Bei den mit LeukoNorm behandelten Schwangeren endeten sechs Schwangerschaften mit der Geburt von Zwillingen (Tabelle 12).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist eine statistische Prüfung nicht sinnvoll und hat hier lediglich beschreibenden Charakter.

Tabelle 12: Mehrlingsgeburten mit und ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®.

	<u>Mit</u> LeukoNorm CytoChemia®	<u>Ohne</u> LeukoNorm CytoChemia®
Zwillingsgeburten	6	0
Anzahl der Patientinnen insgesamt	108	108
Anzahl der Schwangerschaften insgesamt	170	446

4.8 Vergleich der Geburtsparameter

4.8.1 Geburtsgewichte mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Das Geburtsgewicht ist von 122 der Kinder mit LeukoNorm CytoChemia® und von 28 der Kinder ohne LeukoNorm CytoChemia® bekannt.

Das Geburtsgewicht lag im Mittel in beiden Gruppen bei etwas über 3000 g, wobei das niedrigste Geburtsgewicht in der mit LeukoNorm behandelten Gruppe bei 957 g lag und in der ohne LeukoNorm behandelten Gruppe bei 809 g. Das höchste Geburtsgewicht betrug in der Gruppe mit LeukoNorm CytoChemia® 4670 g und in der Gruppe ohne LeukoNorm CytoChemia® 3930 g (Tabelle 12). In unserer Studie waren die Geburtsgewichte von fünf Zwillingspärchen bekannt und gingen mit in die Berechnungen mit ein.

Abbildung 4 stellt die Daten aus Tabelle 13 graphisch dar.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Geburtsgewichte der mit und ohne LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften.

	Mittel	Max	Min	Median	SD	Anzahl der dokumentierten Geburtsgewichte
<u>Mit</u> LeukoNorm	3084 g	4670 g	957 g	3155 g	717,7 g	122*
<u>Ohne</u> LeukoNorm	3065 g	3930 g	809 g	3255 g	754,1 g	28

*Gewichte von 5 Zwillingspärchen bekannt

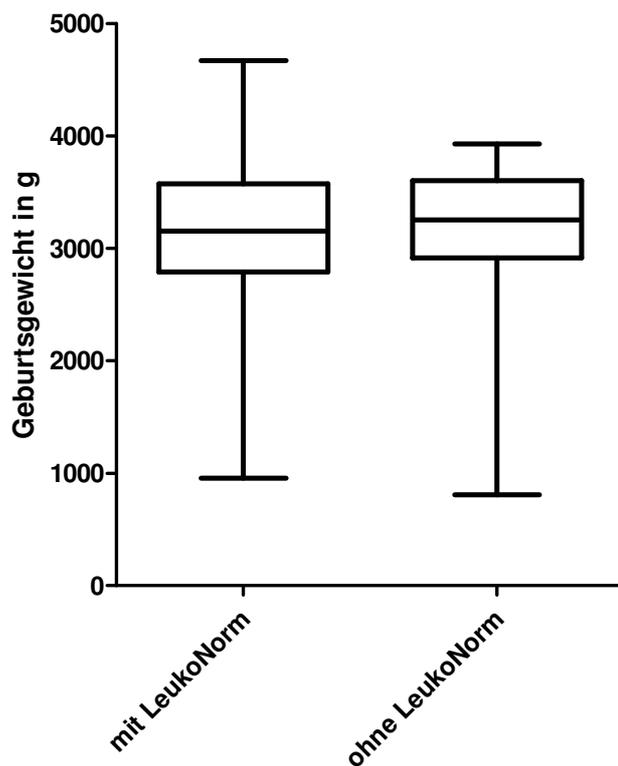


Abbildung 4: Vergleich der Geburtsgewichte der Kinder mit oder ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung.

4.8.2 Kindsgrößen mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Die Größe bei der Geburt ist bei insgesamt 140 Kindern bekannt. Der Mittelwert beträgt in der Gruppe der nicht mit LeukoNorm behandelten Schwangerschaften 49,0 cm. Bei den mit LeukoNorm behandelten Schwangerschaften ergaben sich im Mittel 1 cm größere Kinder, nämlich 50,21 cm.

Die kleinsten Kinder waren in beiden Gruppen 35,5 cm bzw. 36 cm groß. Die größten Kinder waren ohne eine Behandlung mit LeukoNorm 52 cm groß während das größte Kind mit LeukoNorm 58 cm maß.

Abbildung 5 stellt die Daten aus Tabelle 14 graphisch dar.

Tabelle 14: Deskriptive Statistik der Geburtsgrößen der Kinder der mit oder ohne LeukoNorm behandelten Schwangerschaften.

	Mittel	Max	Min	Median	SD	Anzahl der dokumentierten Geburtsgrößen
<u>Mit</u> LeukoNorm	50,21	58,0	36,0	51,0	4,135	117*
<u>Ohne</u> LeukoNorm	49,0	52,0	35,5	50,0	3,543	23

*hierunter 5 Zwillingspärchen

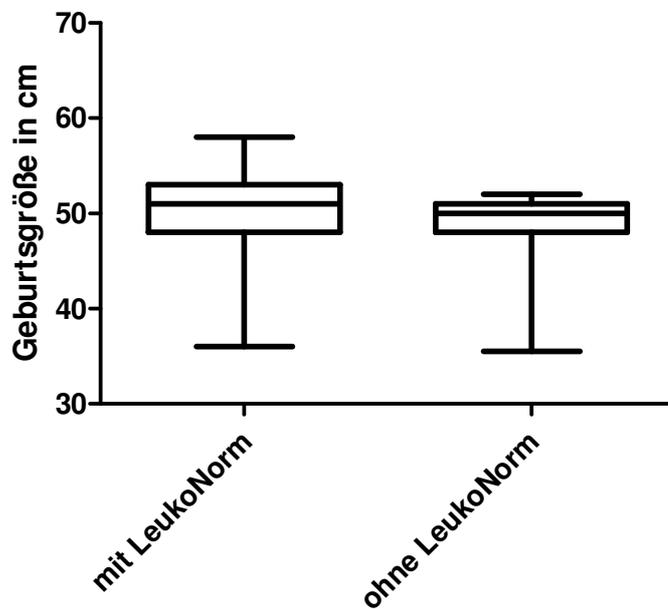


Abbildung 5: Geburtsgröße der Kinder mit oder ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung.

4.8.3 Kopfumfänge mit und ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

Der Kopfumfang bei Geburt konnte von insgesamt 114 Kindern eruiert werden. Im Mittel betrug er 33,41 cm in der Gruppe ohne eine Therapie mit LeukoNorm und 34,32 cm in der Gruppe mit LeukoNorm-Therapie. Der größte Kopfumfang betrug bei der Gruppe mit LeukoNorm-Therapie 42 cm und in der Gruppe ohne LeukoNorm-Therapie 36 cm.

Abbildung 6 stellt die Daten aus Tabelle 15 graphisch dar.

Tabelle 15: Deskriptive Statistik der Kopfumfänge bei der Geburt mit oder ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung

	Mittel	Max	Min	Median	SD	Anzahl der dokumentierten Kopfumfänge (bei Geburt)
<u>Mit</u> LeukoNorm	34,32	40	25	34,5	2,169	98*
<u>Ohne</u> LeukoNorm	33,41	36	23,50	34,5	3,169	16

*hiervon 4 Zwillingspärchen

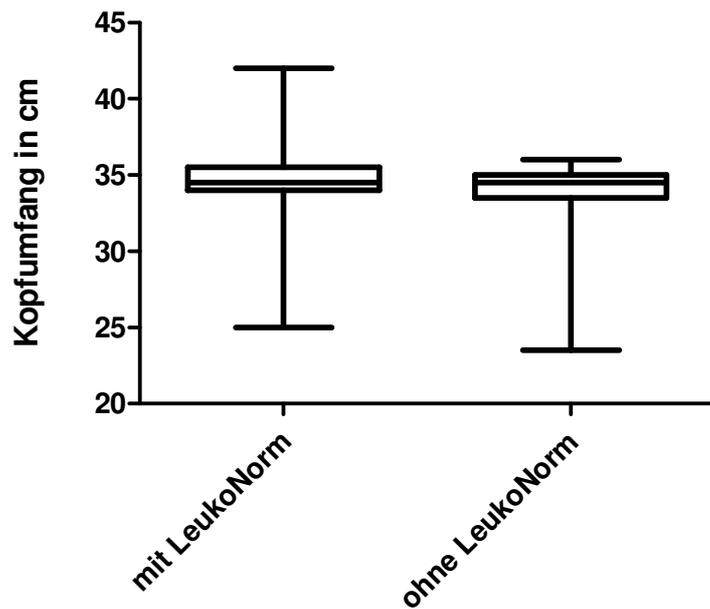


Abbildung 6: Kopfumfang der Kinder mit oder ohne LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung.

4.9 Einfluss von Begleitmedikationen

Im Folgenden wurde untersucht, ob die zusätzliche Applikation von Acetylsalicylsäure (ASS), Heparin, Progesteron und/oder Folsäure zu LeukoNorm CytoChemia® einen Einfluss auf die Baby-Take-Home-Rate (BTHR) nimmt.

4.9.1 Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne ASS- Behandlung

Hier wurde der Ausgang der Schwangerschaften verglichen, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm CytoChemia® und ASS und einer beliebigen Kombination aus Heparin, Progesteron und Folsäure behandelt wurde mit dem Outcome der

Schwangerschaften, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm und einer beliebigen Kombination oben genannter Medikamente behandelt wurde, ausgenommen ASS.

Tabelle 16 stellt das Outcome der Schwangerschaften dar

Insgesamt wurde in 87 Schwangerschaften ASS verordnet, in 83 Schwangerschaften nicht. In der Gruppe der mit LeukoNorm und ASS behandelten Schwangeren endeten 64 Schwangerschaften mit der Geburt eines Kindes, während in der Gruppe mit LeukoNorm ohne ASS 55 Kinder geboren wurden.

Tabelle 16: Outcome der Schwangerschaften die mit ASS oder nicht mit ASS behandelt wurden. Alle Schwangerschaften wurden mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
Keine Therapie mit ASS	28 (33,73 %)	55 (66,27 %)	83
Therapie mit ASS	23 (26,44 %)	64 (73,56 %)	87
Gesamt	51	119	170

Diagramm 7 stellt die Daten aus Tabelle 16 graphisch dar.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,3194. Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen.

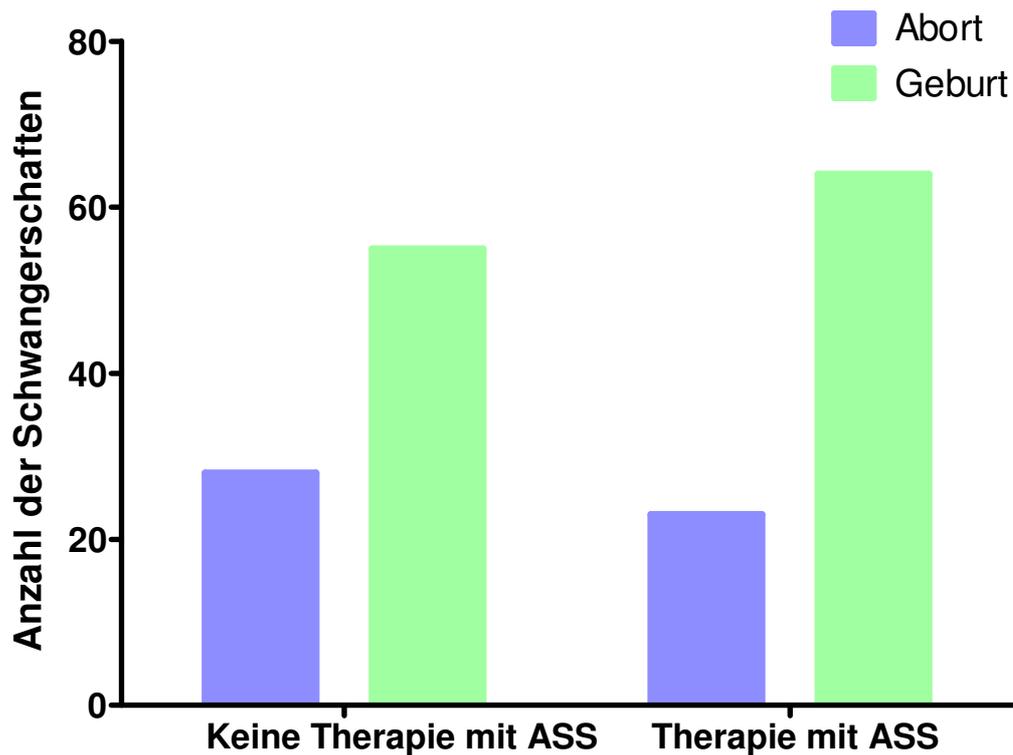


Abbildung 7: Outcome der Schwangerschaften die mit LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne ASS behandelt wurden

4.9.2 Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Behandlung mit niedermolekularem Heparin

Hier wird das Outcome der Schwangerschaften verglichen, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm und Heparin und einer beliebigen Kombination aus ASS, Progesteron

und Folsäure behandelt wurde mit dem Outcome der Schwangerschaften, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm und einer beliebigen Kombination oben genannter Medikamente behandelt wurde, ausgenommen Heparin.

Tabelle 17 stellt das Outcome der Schwangerschaften dar, die zusätzlich zum LeukoNorm mit Heparin behandelt wurden.

In der Gruppe der mit LeukoNorm und Heparin behandelten Schwangeren endeten 83 Schwangerschaften mit der Geburt eines Kindes, während in der Gruppe mit LeukoNorm aber ohne Heparin 36 Kinder geboren wurden.

Tabelle 17: Unterschiedliches Outcome der Schwangerschaften, die mit Heparin bzw. ohne Heparin behandelt wurden. Alle Schwangerschaften wurden zusätzlich mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
Keine Therapie mit Heparin	19 (34,55 %)	36 (65,45 %)	115
Therapie mit Heparin	32 (27,83 %)	83 (72,17 %)	55
Gesamt	51	119	170

Abbildung 8 stellt die Daten aus Tabelle 17 graphisch dar.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,3772. Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen.

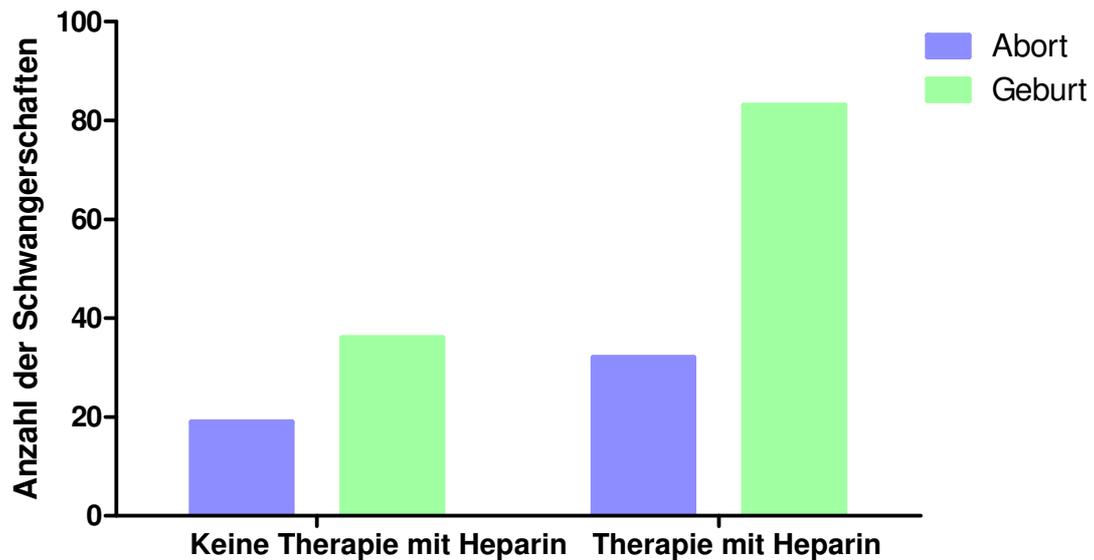


Abbildung 8: Vergleich des Schwangerschaftsausganges unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Heparin.

4.9.3 Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Progesteron-Substitution

Hier wurde das Outcome der Schwangerschaften verglichen, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm CytoChemia® und Progesteron und einer beliebigen Kombination aus Heparin, ASS und Folsäure behandelt wurde mit dem Ausgang der Schwangerschaften, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm und einer beliebigen Kombination oben genannter Medikamente behandelt wurde, ausgenommen Progesteron.

Tabelle 18 stellt die Geburtenzahlen der Schwangerschaften dar, die zusätzlich zum LeukoNorm mit Progesteron substituiert wurden.

In der Gruppe der mit LeukoNorm und Progesteron-substituierten Schwangeren endeten 63,22 % der Schwangerschaften mit der Geburt eines Kindes, während in der Gruppe mit LeukoNorm, aber ohne Progesteron, 77,11 % erfolgreich endeten.

Tabelle 18: Unterschiedliches Outcome der Schwangerschaften mit Progesteron oder ohne Progesteron. Alle Schwangerschaften wurden zusätzlich mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
Keine Therapie mit Progesteron	19 (22,89 %)	64 (77,11 %)	83
Therapie mit Progesteron	32 (36,78 %)	55 (63,22 %)	87
Gesamt	51	119	170

Abbildung 9 stellt die Daten aus Tabelle 18 graphisch dar.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,0651. Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen.

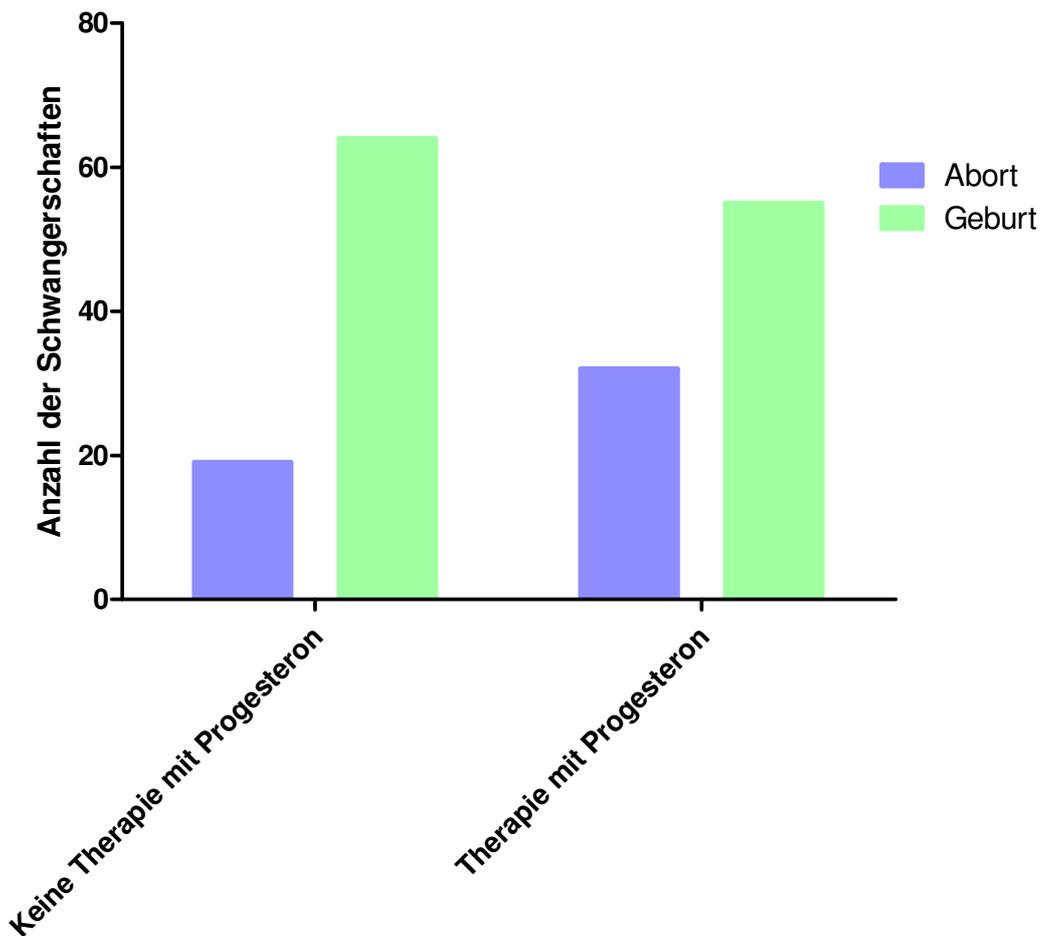


Abbildung 9: Vergleich der Ergebnisse von Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Progesteron-Substitution.

4.9.4 Schwangerschaftsausgang unter LeukoNorm CytoChemia® und mit oder ohne Folsäure-Behandlung

Hier wurde der Ausgang der Schwangerschaften verglichen, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure und einer beliebigen Kombination aus Heparin, Progesteron und ASS behandelt wurde mit dem Outcome der Schwangerschaften, bei denen die Schwangere mit LeukoNorm CytoChemia® und einer beliebigen Kombination o.g. Medikamente behandelt wurde, ausgenommen Folsäure.

Tabelle 19 stellt den Ausgang der Schwangerschaften dar, die zusätzlich zum LeukoNorm mit Heparin behandelt wurden.

In der Gruppe der mit LeukoNorm und Folsäure behandelten Schwangeren endeten 88 Schwangerschaften (71,54 %) mit der Geburt eines Kindes, während in der Gruppe mit LeukoNorm aber ohne Folsäure 31 Kinder (65,96 %) geboren wurden.

Tabelle 19: Unterschiedliches Outcome der Schwangerschaften mit Folsäure oder ohne Folsäure. Alle Schwangerschaften wurden zusätzlich mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
Keine Therapie mit Folsäure	16 (34,04 %)	31 (65,96 %)	47
Therapie mit Folsäure	35 (28,46 %)	88 (71,54 %)	123
Gesamt	51	119	170

Abbildung 10 stellt die Daten aus Tabelle 19 graphisch dar.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,5748. Somit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen.

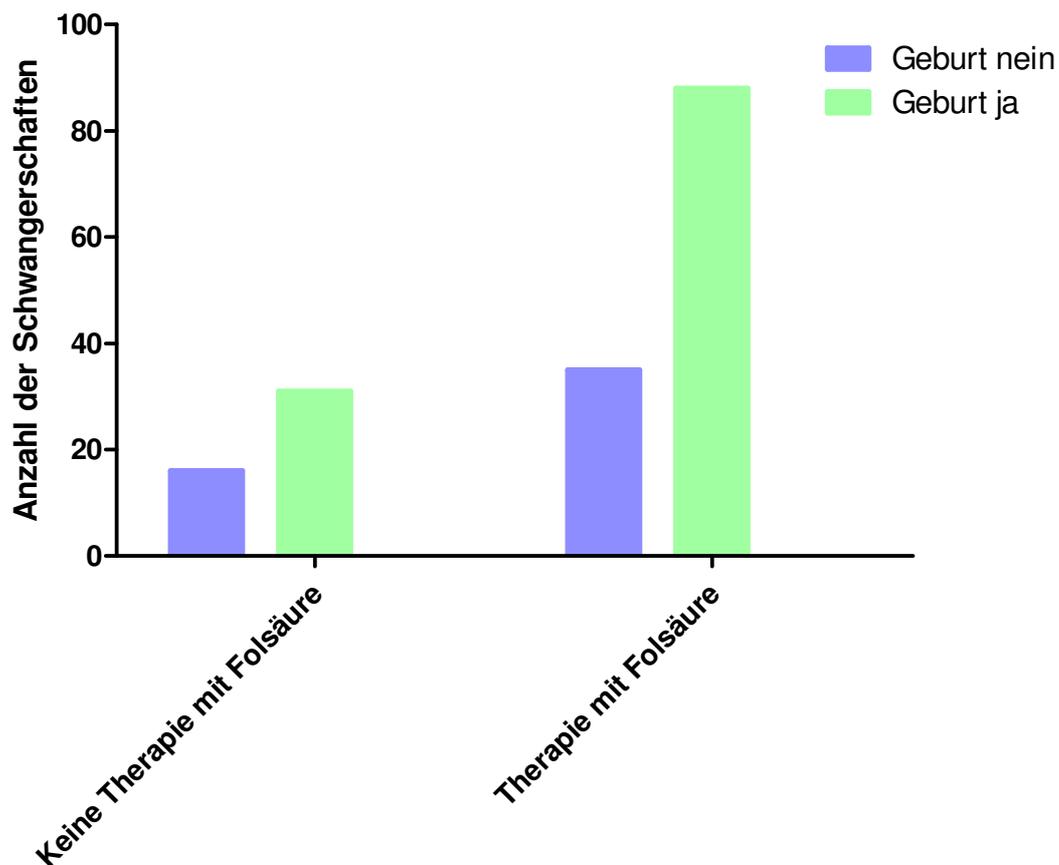


Abbildung 10: Unterschiedlicher Ausgang der Schwangerschaften mit Folsäure oder ohne Folsäure. Alle Schwangerschaften wurden zusätzlich mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt.

4.9.5 Begleitmedikationen - ausgewählte Kombinationen

Im Folgenden wurde untersucht, ob bestimmte Kombinationen der Zusatzmedikationen einen signifikanten Einfluss auf die Baby-Take-Home-Rate hat.

Dazu wurden alle möglichen Medikamenten-Kombinationen miteinander verglichen, und zwar die bezüglich der Geburtenrate .

Abbildung 11 zeigt alle mathematisch möglichen Kombinationen einer Co-Medikation zu LeukoNorm CytoChemia® und welches Outcome sich hierbei ergab.

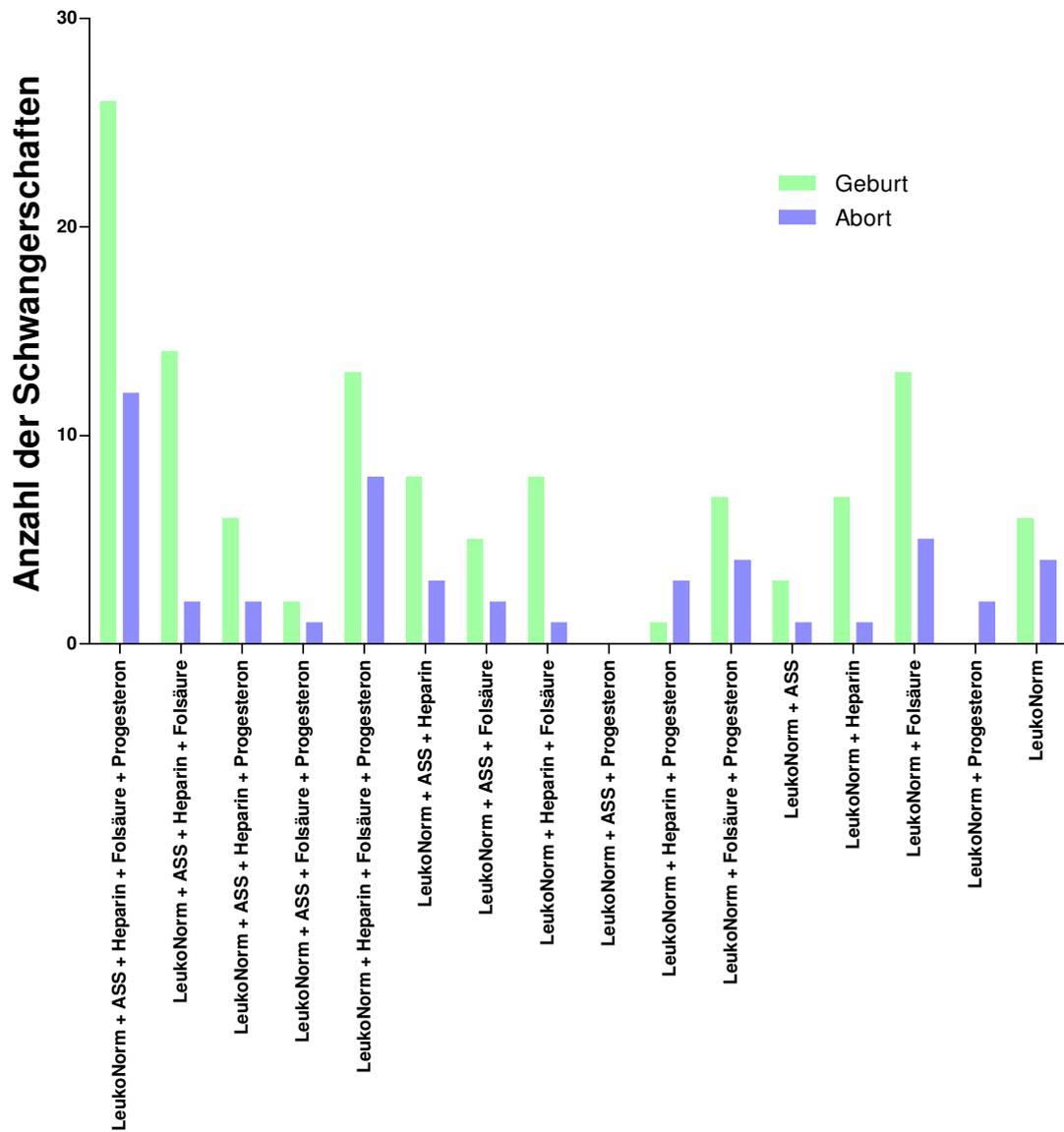


Abbildung 11: Darstellung aller möglichen Kombinationen einer Co-Medikation zu LeukoNorm CytoChemia® mit der Darstellung des jeweiligen Outcomes.

In Abbildung 11 fallen, rein optisch betrachtet, bestimmte Kombinationen mit einer deutlichen Diskrepanz (> 50 %) zwischen Geburt und Abort auf:

- LeukoNorm, ASS, Heparin und Folsäure
- LeukoNorm, Heparin und Folsäure
- LeukoNorm und Heparin
- LeukoNorm und Folsäure

Sie sollen im Folgenden näher betrachtet und auf statistische Signifikanz geprüft werden.

Weiterhin fällt auf, dass die Kombination:

- LeukoNorm, Heparin und Progesteron

die einzige Kombination ist, bei der die Abortrate größer als die Geburtenrate ist. Auch dies soll im Folgenden auf statistische Signifikanz hin untersucht werden.

4.9.5.1 Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und ASS und niedermolekularem Heparin und Folsäure

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über den unterschiedlichen Ausgang der Schwangerschaften, die entweder nur mit LeukoNorm CytoChemia®, also ohne Co-Medikation behandelt wurden, oder mit einer Kombination von LeukoNorm CytoChemia®, ASS, Heparin und Folsäure.

Tabelle 20: Ausgang der Schwangerschaften unter einer Kombinationsbehandlung aus LeukoNorm, ASS, Heparin und Folsäure.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
LeukoNorm + ASS + Heparin + Folsäure	2	14	16
LeukoNorm <u>ohne</u> Co-Medikation	4	6	10
Gesamt	6	20	26

In Abbildung 12 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

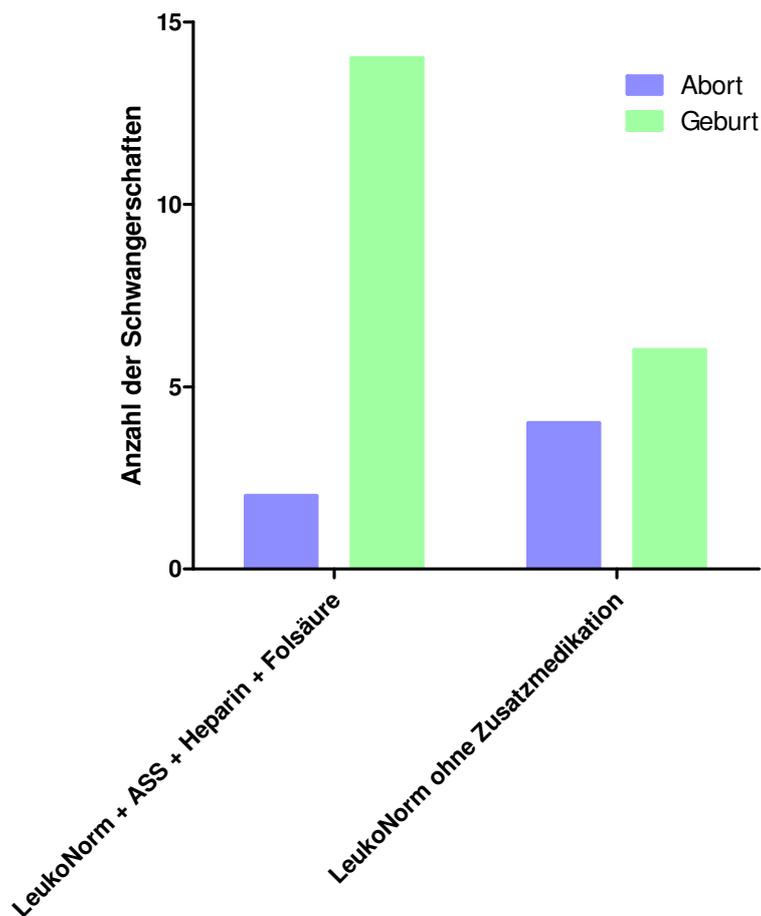


Abbildung 12: Darstellung der Häufigkeit von Aborten und Geburten unter einer Therapie nur mit LeukoNorm oder einer Co-Medikation von ASS, Heparin und Folsäure, zusätzlich zu LeukoNorm.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,1627. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Fallzahlen sind jedoch sehr gering. Möglicherweise kann aus diesem Grund keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

4.9.5.2 Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin und Folsäure

Tabelle 21 gibt eine Übersicht über das Outcome der Schwangerschaften, die entweder nur mit LeukoNorm CytoChemia®, also ohne Co-Medikation behandelt wurden, oder mit einer Kombination von LeukoNorm CytoChemia®, Heparin und Folsäure.

Tabelle 21: Outcome der Schwangerschaften unter einer Kombinationsbehandlung aus LeukoNorm, Heparin und Folsäure.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
LeukoNorm + Heparin + Folsäure	1	8	9
LeukoNorm ohne Co-Medikation	4	6	10
Gesamt	5	14	19

In Abbildung 13 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

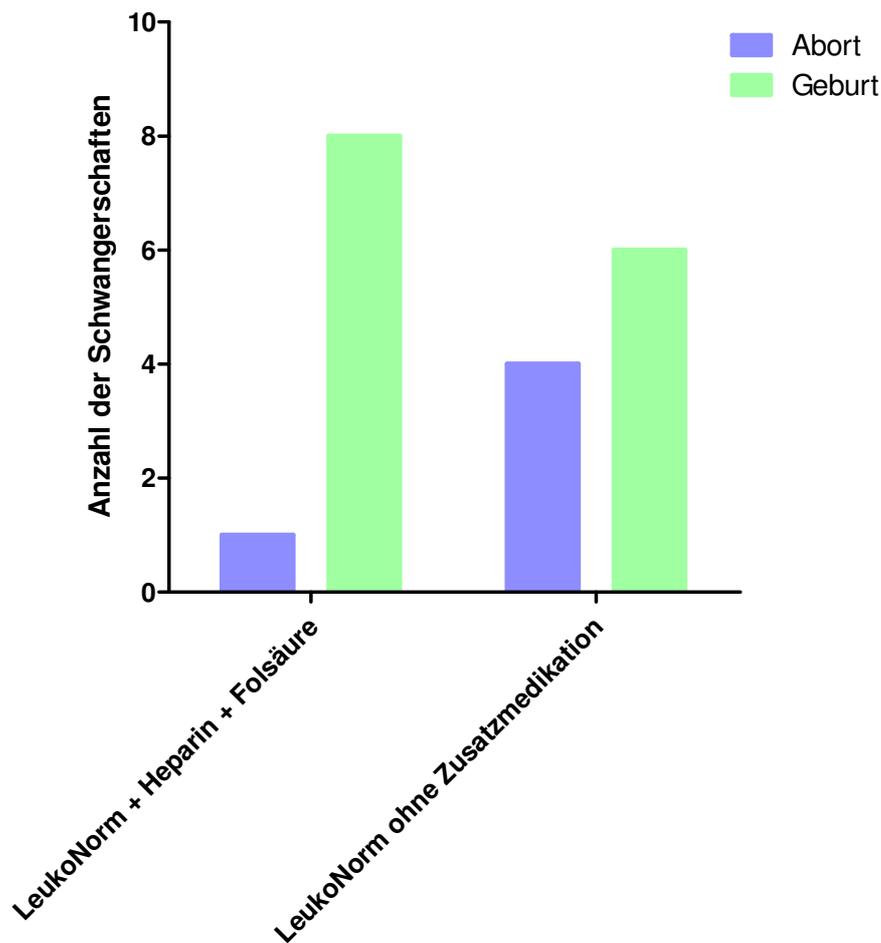


Abbildung 13: Darstellung der Häufigkeit von Aborten und Geburten unter einer Therapie nur mit LeukoNorm oder einer Co-Medikation von Heparin und Folsäure, zusätzlich zu LeukoNorm.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,3034. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Fallzahlen sind jedoch sehr gering. Möglicherweise kann aus diesem Grund keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

4.9.5.3 Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin

Tabelle 22 gibt eine Übersicht über den Ausgang der Schwangerschaften, die entweder nur mit LeukoNorm CytoChemia® ohne Co-Medikation behandelt wurden oder mit einer Kombination von LeukoNorm CytoChemia® und Heparin.

Im Gegensatz zum Punkt 4.9.2 wird hier die Gabe von LeukoNorm CytoChemia® und Heparin gegen die reine Gabe von LeukoNorm CytoChemia® ohne jegliche Co-Medikation verglichen. Unter Punkt 4.9.2 wurde die Gabe von LeukoNorm CytoChemia® und Heparin gegen jegliche andere Co-Medikation außer Heparin verglichen.

Tabelle 22: Ausgang der Schwangerschaften unter einer Kombinationsbehandlung aus LeukoNorm und Heparin.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
LeukoNorm + Heparin	1	7	8
LeukoNorm ohne Zusatzmedikation	4	6	10
Gesamt	5	13	18

In Abbildung 14 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

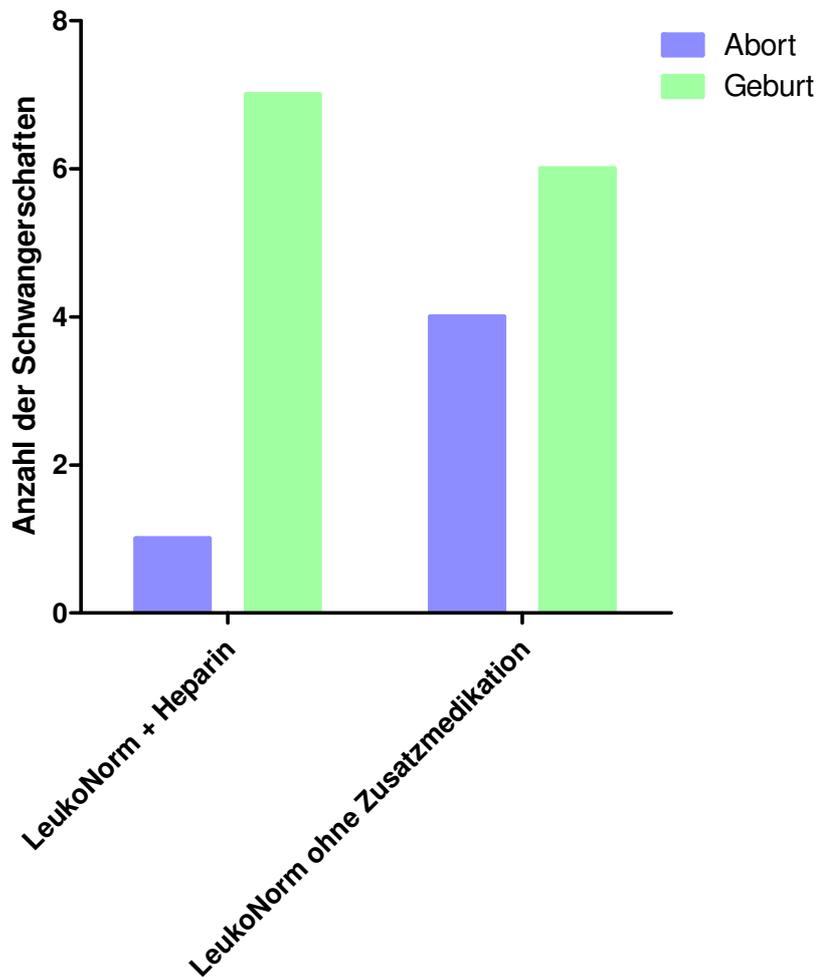


Abbildung 14: Darstellung der Häufigkeit von Aborten und Geburten unter einer Therapie nur mit LeukoNorm oder einer Co-Medikation mit Heparin, zusätzlich zu LeukoNorm.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,3137. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Fallzahlen sind jedoch sehr gering. Möglicherweise kann aus diesem Grund keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

4.9.5.4 Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure

Tabelle 23 gibt eine Übersicht über den Ausgang der Schwangerschaften, die entweder nur mit LeukoNorm CytoChemia® ohne Co-Medikation behandelt wurden oder mit einer Kombination von LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure.

Im Gegensatz zum Punkt 4.9.4 wird hier die Gabe von LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure gegen die reine Gabe von LeukoNorm CytoChemia® ohne jegliche Co-Medikation verglichen. Unter Punkt 4.9.4 wurde die Gabe von LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure gegen jegliche andere Co-Medikation außer Folsäure verglichen.

Tabelle 23: Outcome der Schwangerschaften unter einer Kombination aus LeukoNorm und Folsäure.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
LeukoNorm + Folsäure	5	13	18
LeukoNorm ohne Zusatzmedikation	4	6	10
Gesamt	9	19	28

In Abbildung 15 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

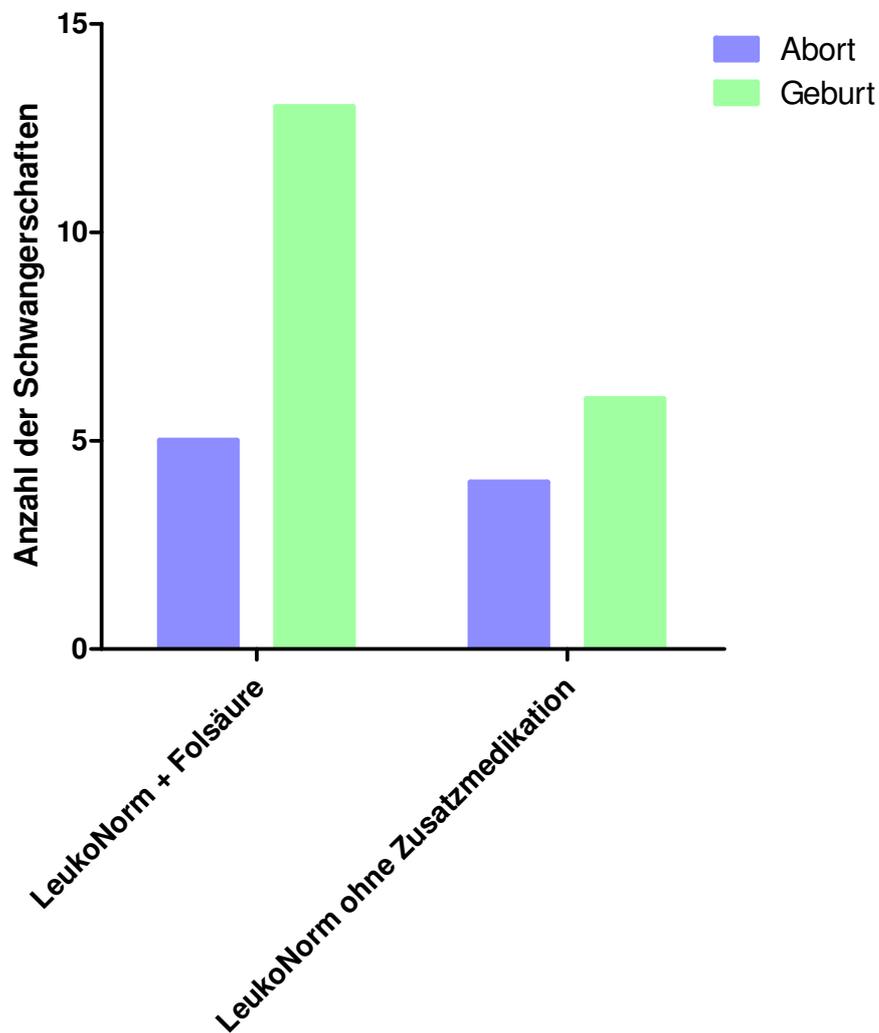


Abbildung 15: Darstellung der Häufigkeit von Aborten und Geburten unter einer Therapie nur mit LeukoNorm oder einer Co-Medikation mit Folsäure, zusätzlich zu LeukoNorm.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,6775. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Fallzahlen sind jedoch sehr gering. Möglicherweise kann aus diesem Grund keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

4.9.5.5 Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia® und niedermolekularem Heparin und Progesteron

Tabelle 24 gibt eine Übersicht über das Outcome der Schwangerschaften, die entweder nur mit LeukoNorm CytoChemia® ohne Co-Medikation behandelt wurden oder mit einer Kombination von LeukoNorm CytoChemia®, Heparin und Progesteron.

Tabelle 24: Outcome der Schwangerschaften unter einer Kombination aus LeukoNorm, Heparin und Progesteron.

Therapie	Abort	Geburt	Anzahl der Schwangerschaften gesamt
LeukoNorm + Heparin + Progesteron	3	1	4
LeukoNorm ohne Zusatzmedikation	4	6	10
Gesamt	7	7	14

In Abbildung 16 sind diese Ergebnisse graphisch dargestellt.

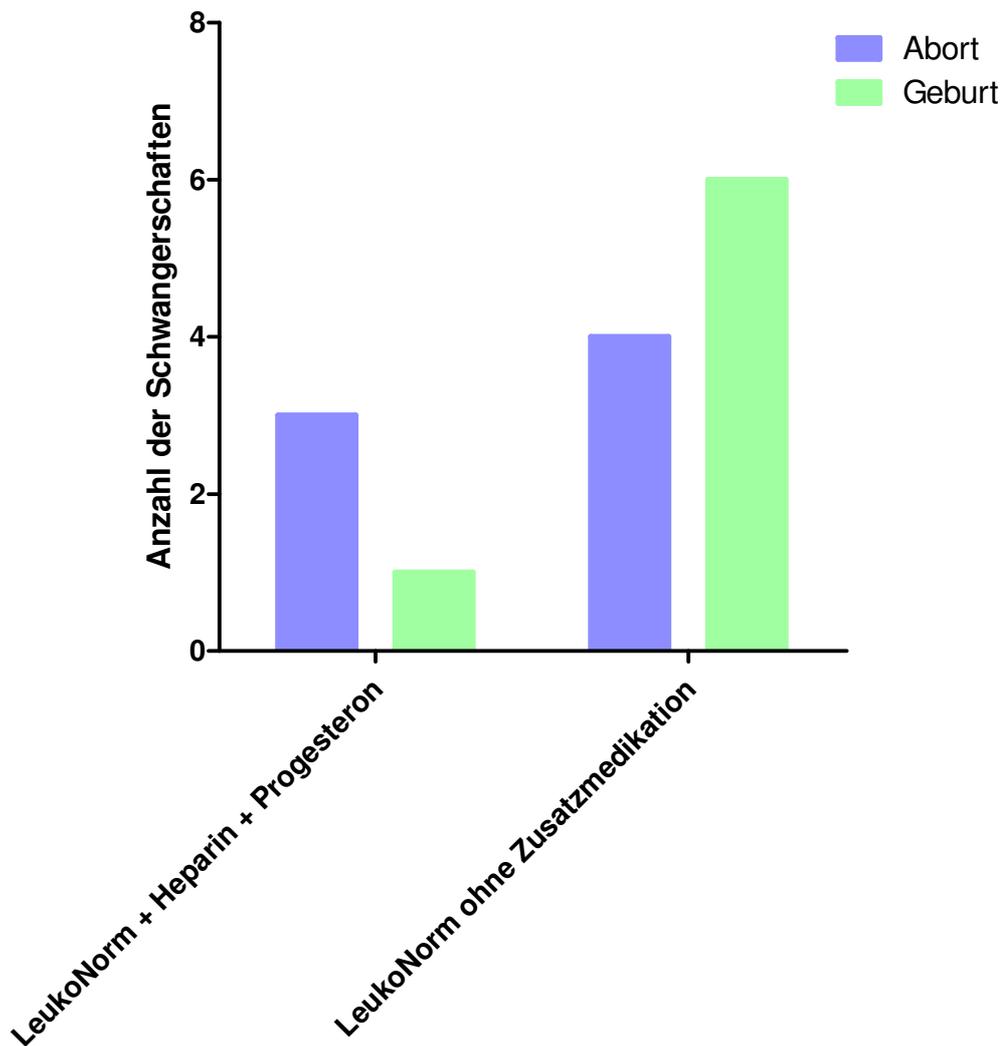


Abbildung 16: Darstellung der Häufigkeit von Aborten und Geburten unter einer Therapie nur mit LeukoNorm oder einer Co-Medikation von Heparin und Progesteron, zusätzlich zu LeukoNorm.

Ein exakter Test nach Fischer ergibt einen p-Wert von 0,5594. Somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven nachweisen. Die Fallzahlen sind jedoch sehr gering. Möglicherweise kann aus diesem Grund keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

5. Diskussion

5.1 Studiendesign

Wiederholte Spontanaborte sind in der täglichen Praxis nicht so selten wie es die Zahlen vermuten lassen, ganz besonders nicht in Kinderwunschzentren. Wie eingangs dargestellt, handelt es sich um ein multifaktorielles Problem, für dessen Genese neben psychischen Faktoren noch zahlreiche weitere verschiedene Faktoren, wie z. B. genetische Ursachen, Uterusanomalien, schwerwiegende systemische Erkrankungen und immunologische Ursachen diskutiert werden (Feige et al. 2005).

Ziel dieser Studie war der Vergleich und die Darstellung der Schwangerschaftsverläufe bei Patientinnen, die zunächst nicht, aber mit Fortschreiten der Abortanamnese schließlich mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden. Alle in dieser Studie teilnehmenden Patientinnen wurden also sowohl mit als auch nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt. Demnach handelt es sich um eine fallkontrollierte Kohorten- bzw. Feldstudie.

Der Vorteil dieses Design ist, dass alle Patientinnen intraindividuell verglichen wurden, also Schwangerschaften mit und ohne LeukoNorm CytoChemia® durchliefen und somit alle individuellen Abortursachen wie z. B. Vorerkrankungen, anatomische Faktoren, Anfälligkeit für Stressfaktoren oder individueller Coping-Mechanismen vergleichbar sind bzw. keine Rolle spielten.

Andererseits besteht ein grundsätzliches Problem dieses Designs darin, dass man nicht weiß, wie sich der intraindividuelle Spontanverlauf entwickelt hätte, also wie das Outcome ohne Intervention gewesen wäre. Kritischerweise könnte man hier einwenden, dass nach dem Prinzip der "Regression zur Mitte" rein statistisch gesehen die Wahrscheinlichkeit, dass extreme Messwerte (wie hier z. B. 14 Aborte vor einer Behandlung mit LeukoNorm CytoChemia®) die Tendenz haben, sich bei einer späteren Messung zur Mitte der Merkmalsverteilung hin zu verändern (Bortz und Döring, 2002) und somit die Wahrscheinlichkeit auf die Geburt eines Kindes statistisch steigt. Dem

muss jedoch entgegengesetzt werden, dass die Wahrscheinlichkeit auf eine Lebendgeburt mit jedem weiteren Abort sinkt. Stirrat et al. haben Abortraten aus verschiedenen prospektiven und retrospektiven Studien zusammengetragen. Dabei kommen sie zu dem Ergebnis, dass das Risiko eines erneuten Abortes von der Anzahl vorangegangener Aborte klar abhängig ist. Tabelle 25 zeigt das Risiko eines erneuten Abortes in Abhängigkeit der Zahl der vorausgegangenen Aborte (Stirrat 1990). Demnach ist also beim habituellen Abortgeschehen nicht zu erwarten, dass sich der Spontanverlauf ohne Intervention zu einer Reduktion der Abortrate hin entwickelt.

Tabelle 25: Wahrscheinlichkeit eines erneuten Abortes in Abhängigkeit der vorausgegangenen Aborte in Prozent nach Stirrat 1990.

Anzahl vorausgegangener Aborte	Risiko eines erneuten Abortes nach Stirrat 1990
n = 0	10,7 – 15,2 %
n = 1	13,2 – 26,2 %
n = 2	17,4 – 35,3 %
n ≥ 3	26,2 – 45,7 %

Weiterhin wurde diese Studie als retrospektive Feldstudie in einem Kinderwunschzentrum angelegt. Patientinnen mit habituellen Aborten bzw. mit unerfülltem Kinderwunsch werden im Normalfall nicht in Kliniken oder Krankenhäusern betreut, sondern von niedergelassenen Gynäkologen, gegebenenfalls im Rahmen von Spezialsprechstunden. Daraus ergibt sich ein Patientengut mit überdurchschnittlich häufigen Versuchen schwanger zu werden, auch mit Hilfe von Maßnahmen der assistierten Reproduktionstechnik (ART-Maßnahmen) wie z.B. IVF oder ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion). Somit wurden auch in unserer Studie 372 von 616 Schwangerschaften mit der Hilfe solcher Maßnahmen erreicht.

Weiterhin findet sich in einem solchen Patientinnengut ein sehr großer Anteil an Frauen, die bisher drei oder mehr Aborte hatten und somit die Diagnosevoraussetzungen für habituelle Aborte /wiederholte Spontanaborte erfüllen. So konnten mit unseren oben genannten Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien noch 108 Patientinnen mit insgesamt 616 begonnenen Schwangerschaften in diese Studie aufgenommen werden.

Um ein noch größeres Kollektiv zu generieren, hätte man entweder die Ausschlusskriterien enger bzw. die Einschlusskriterien weiter fassen müssen. Den Untersuchungszeitraum auszuweiten war nicht möglich, da LeukoNorm CytoChemia® aufgrund der oben erläuterten Zulassungsproblematik seit dem Jahr 2007 nicht mehr auf dem europäischen Markt erhältlich ist. Eine weitere (prospektive) Studie ist also erst wieder möglich, wenn das Medikament in Europa wieder verfügbar ist. Mehrere Kinderwunschzentren bzw. Gynäkologiepraxen (Muticenterstudie) zu rekrutieren hätte mit Sicherheit ein inhomogenes Patientenkollektiv ergeben, was die Auswertung der Daten noch einmal ordentlich erschwert hätte.

Dies steht im Einklang mit ähnlichen Erfahrungen und Überlegungen bei der Anlage zu Studien bezüglich rezidivierender Spontanaborte bzw. habitueller Aborte. Auch sehen Ethikkommissionen ein großes Problem in einem geblindeten Placeboarm, wenn vorab bereits Daten vorliegen, die einen hohen Benefit für den Therapiearm vermuten lassen oder wenn es sich gar um ein zugelassenes Medikament handelt. Zwar ist das Problem bei Leukonorm CytoChemia®, dass aufgrund der Altzulassung die Datenlage als dürftig anzusehen ist – und genau deshalb wurde ja diese umfangreiche Studie angestrengt –, doch ist in Kenntnis des vermuteten Benefits definitiv keine Patientin bereit, sich nach drei oder vier Abortivschwangerschaften gegen Placebo "testen" zu lassen, zumal das Medikament seinerzeit sogar zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden konnte.

5.2 Patientinnenauswahl

Auf die Komplexität immunologischer Mechanismen in der Regulation von Implantation und Schwangerschaft wurde in der Einleitung kurz eingegangen. Demnach gibt es mittlerweile einige diagnostische Ansätze wie z. B. die KIR-Typisierung, Zytokinsekretionsanalysen, den NK-Toxizitätstest, Bestimmungen des PIBF, um sich der Diagnose einer immunologisch bedingten Abortursache zu nähern. In dieser Studie gingen wir so vor, dass wir anderweitige Abortursachen entsprechend den Richtlinien der DGGG sorgfältig ausschlossen und bei einem negativem Ergebnis eine immunologische Ursache annahmen und darauf aufbauend die Indikation zu einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® stellten.

Definitionsgemäß handelt es sich bei den Aborten, deren Ursache nicht nachgewiesen werden kann, eigentlich um idiopathische oder unerklärte Aborte. Allerdings zeigt sich in einem zunehmenden Maße, dass sich in dieser Gruppe verschiedene immunologische Ursachen finden, die zusehends auch definier- und diagnostizierbar werden (siehe oben).

5.3 Häufigkeit von Aborten

Wie unter dem Punkt 5.1 bereits erwähnt, steigt das Abortrisiko mit der Anzahl der bereits stattgehabten Aborte. So fand Stirrat ein Abortrisiko zwischen 26,2 % und 45,7 % bei Patientinnen, die bereits drei oder mehr Aborte hatten (Stirrat 1990).

Auch in unserer Studie stieg die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Abortes mit der Anzahl der vorausgegangenen Aborte trotz einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® deutlich an. Patientinnen, die bisher drei Aborte aufwiesen, hatten bei der ersten Schwangerschaft, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde, ein Abortrisiko von 28,77 %. Das Risiko bei der ersten Schwangerschaft, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde, einen erneuten Abort zu erleiden, betrug in unserer Studie 37,04 %, wenn die Patientinnen bereits drei oder mehr Aborte in ihrer Anamnese

hatten. Dieses Abortrisiko ist mit den Zahlen von Stirrat sehr gut vereinbar. Das Risiko stieg auf 46,67 % bei vier vorausgegangenen Aborten und weiter auf 60 % bei mehr als vier vorangegangenen Aborten (Tabelle 26).

Tabelle 26: Wahrscheinlichkeit eines erneuten Abortgeschehens in Abhängigkeit von der Zahl der vorausgegangenen Aborte (in Prozent).

Anzahl der Aborte vor einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®	Erste Schwangerschaft, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde und mit einem Abort endete
n = 3	28,77 %
n ≥ 3	37,04 % *
n = 4	46,67 %
n > 4	60 %

* Stirrat fand 1990 ein Abortrisiko zwischen 26,2 % und 45,7 % bei drei oder mehr vorausgegangenen Aborten.

Vergleicht man alle Patientinnen, die ohne Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® einen Abort hatten (n=108 / 100 %) mit der Anzahl der Patientinnen, die unter einer LeukoNorm CytoChemia®-Therapie einen Abort hatten (n=44 / 40,74 %) zeigt sich eine ausgeprägte Reduktion der Abortrate. 64 (59,26 %) Patientinnen hatten unter einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® keine weiteren Aborte (Tabelle 27).

Tabelle 27: Reduktion der Abortraten (bezogen auf die Anzahl der Patientinnen) unter LeukoNorm CytoChemia®.

	Anzahl der Patientinnen <u>ohne</u> LeukoNorm CytoChemia®	Anzahl der Patientinnen <u>mit</u> LeukoNorm CytoChemia®
Ausgang der Schwangerschaft: Abort oder Totgeburt	108 (100 %)	44 (40,74 %)
Anzahl insgesamt	108	108

Nimmt man als Bezugspunkt nicht die Patientinnen, sondern die einzelnen Schwangerschaften, zeigt sich ein noch deutlicheres Bild.

6 (1,35 %) aller begonnenen Schwangerschaften ohne LeukoNorm (n=446) endeten mit einer Totgeburt und 403 (90,36 %) endeten in einem Abort. Zählt man beides als "erfolglose Schwangerschaft" zusammen, so ergeben sich 409 (91,70 %) "erfolglose Schwangerschaften" ohne LeukoNorm CytoChemia®-Therapie. Demgegenüber konnte mit einer LeukoNorm CytoChemia®-Therapie die Zahl der Totgeburten auf 0 reduziert werden und die Abortrate sank auf 30 % (n=51).

Eine nicht ganz so ausgeprägte, aber dennoch deutliche Reduktion der Abortraten ergibt sich selbst dann, wenn man nur das Ergebnis der ersten Schwangerschaft mit einer LeukoNorm CytoChemia®-Therapie betrachtet. Hier endeten nur noch 37,04 % aller Schwangerschaften in einem Abort (Tabelle 28).

Tabelle 28: Reduktion der Abortraten (bezogen auf die Anzahl der Schwangerschaften) ohne oder mit einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia®. Es wird Bezug genommen auf die erste Schwangerschaft, die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurde.

	Anzahl aller Schwangerschaften <u>ohne</u> LeukoNorm	Anzahl aller Schwangerschaften <u>mit</u> LeukoNorm	Anzahl der jeweils ersten Schwangerschaft mit LeukoNorm
Ausgang der Schwangerschaft: Abort oder Totgeburt	409* (91,70 %)	51 (30 %)	40 (37,04 %)
Anzahl insgesamt	446	170	108

* aufgeschlüsselt: 403 Aborte (90,36 %), 6 Totgeburten (1,35 %)

Es ergibt sich eine etwas unterschiedliche Abortrate, je nachdem ob man die Aborte auf die einzelnen Patientinnen oder auf die einzelnen Schwangerschaften bezieht.

Vergleicht man den Prozentsatz, um wie viel die Abortraten, bezogen auf die Patientinnen bzw. auf die einzelnen Schwangerschaften, reduziert werden konnten, ergibt sich eine Reduktion um 59,26 % pro Patientinnen und 61,7 % pro Schwangerschaften.

Die beiden Ergebnisse weichen nur unwesentlich voneinander ab; zum Einen könnte es sich um eine mathematische bzw. statistische Ungenauigkeit handeln. Zum Anderen lassen sich die Ergebnisse damit erklären, dass nicht alle Patientinnen gleich gut auf die Therapie ansprechen, sodass sich die Abortrate bei manchen Patientinnen weniger

senken ließ, während bei anderen Patientinnen die Abortraten so weit zurück gingen, dass diese den Schnitt bezogen auf die einzelnen Schwangerschaften senkten. In Anbetracht des sicher heterogenen Patientinkollektivs (siehe oben) ist eine so unterschiedliche Response, wie hier angenommen, naheliegend.

5.4 Häufigkeit von Geburten ("Baby-take-home-rate (BTHR)")

Wenn man die erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften unter der Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® mit denen ohne LeukoNorm-Therapie vergleicht, fällt auf, dass Frauen, die mit LeukoNorm therapiert wurden, deutlich häufiger eine oder mehrere Geburten hatten.

Vergleicht man die Anzahl der Patientinnen, die ohne eine Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® mindestens eine Schwangerschaft erfolgreich ausgetragen haben (n=30 / 27,78 %), mit der Anzahl der Patientinnen, die nach einer LeukoNorm CytoChemia®-Therapie mindestens ein Kind geboren haben (n=99 / 91,67 %), zeigt sich eine deutliche Steigerung der Geburtenrate bezogen auf Patientinnen, also auf die Mütter. Lediglich 9 Patientinnen in dieser Studie konnten auch unter LeukoNorm Therapie keine Schwangerschaft erfolgreich austragen. Ohne Therapie blieb 78 Patientinnen die Geburt eines Kindes verwehrt (Tabelle 29).

Tabelle 29: Steigerung der Geburtenraten nach einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® (bezogen auf die Anzahl der Patientinnen). Es wird Bezug genommen auf die Anzahl der ersten Schwangerschaften unter LeukoNorm CytoChemia®.

	Anzahl der Patientinnen <u>ohne</u> LeukoNorm CytoChemia®	Anzahl der Patientinnen <u>mit</u> LeukoNorm CytoChemia®
Ergebnis der Schwangerschaft: Geburt	30 (27,78 %)	99 (91,67 %)
Anzahl insgesamt	108	108

Auch hier ergeben sich etwas andere Zahlen, wenn man als Bezugspunkt nicht die einzelnen Patientinnen wählt, sondern die einzelnen Schwangerschaften.

Konnten ohne LeukoNorm CytoChemia®-Therapie nur 37 (8,30 %) aller begonnenen Schwangerschaften ausgetragen werden, so waren es mit LeukoNorm 70 % (n=119) (Tabelle 30).

Etwas andere Zahlen ergeben sich, wenn man den Erfolg der ersten Schwangerschaft unter LeukoNorm CytoChemia® vergleicht. Hier kann man feststellen, dass 68 Patientinnen (62,96 %) die Schwangerschaft erfolgreich austragen konnten, während 40 Patientinnen (37,04 %) erneut einen Abort erlitten (Tabellen 28 und 30). Vergleicht man jedoch diese Ergebnisse mit der Geburtenrate ohne eine Therapie, zeigt sich dennoch eine deutliche Steigerung der Geburtenrate unter LeukoNorm CytoChemia®.

Tabelle 30: Darstellung der Geburtenraten nach einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® (bezogen auf die Anzahl der begonnenen Schwangerschaften). Es wird Bezug genommen auf die Anzahl der ersten Schwangerschaft unter LeukoNorm CytoChemia®.

	Anzahl der Schwangerschaften <u>ohne</u> LeukoNorm	Anzahl der Schwangerschaften <u>mit</u> LeukoNorm	Anzahl der jeweils ersten Schwangerschaften mit LeukoNorm
Ergebnis der Schwangerschaft: Geburt	37 (8,30 %)	119 (70 %)	68 (62,96 %)
Anzahl insgesamt	446	170	108

Ebenso wie unter dem Punkt "Häufigkeit von Geburten" ergeben sich bei den Geburtenraten Unterschiede, je nachdem ob man als Bezugspunkt einzelne Patientinnen wählt oder die einzelnen Schwangerschaften.

Hier ließ sich die Geburtenraten von 27,78 % pro Patientinnen auf 91,67 % pro Patientinnen steigern. Die erfolgreich verlaufenden Schwangerschaften steigen von 8,30 % auf 70 % an.

Vergleicht man jedoch den Differenzbetrag, also um wie viel Prozent die Geburtenrate gesteigert wurde, ergibt sich eine Steigerung von 63,89 % bezogen auf die Patientinnen, und eine Steigerung von 61,70 % bezogen auf die einzelnen Schwangerschaften.

Auch diese beiden Ergebnisse weichen nur unmaßgeblich voneinander ab, so dass der obige Erklärungsansatz (mathematische Ungenauigkeiten, heterogenes Patientinnenkollektiv) auch hier sehr wahrscheinlich ist.

5.5 Mehrlingsgeburten

Laut Statistischem Bundesamt wurden im Jahr 2010 in Deutschland 677.947 Kinder geboren, davon waren 11.573 Zwillingsgeburten, was einem Prozentsatz von 1,71 % entspricht. In unserer Studie wurden sechs Zwillingspärchen nach LeukoNorm CytoChemia®-Therapie geboren, was einem Prozentsatz von 5,04 % entspricht.

Dies könnte zum Einen darauf beruhen, dass Maßnahmen der assistierten Reproduktionstechnik wie eine IVF oder ICSI zur Herbeiführung einer Schwangerschaft angewandt wurden. Zum Anderen wurden jedoch auch schon vor der LeukoNorm CytoChemia®-Behandlung ART-Maßnahmen angewendet, so dass hier ebenfalls mit einer erhöhten Mehrlingsrate zu rechnen gewesen wäre. Deswegen ist es wahrscheinlicher, dass die Mehrlingsrate auf verbesserten Implantationsbedingungen unter Leukonorm CytoChemia® beruht.

Die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) erstellte eine Statistik, wonach in Europa die Mehrlingsrate nach ART-Maßnahmen im Jahre 2008 bei 21,7 % lag (Ferraretti et al. 2012).

Im Hinblick darauf liegt die Mehrlingsrate in unserer Studie deutlich unter dem Durchschnitt. Dies wiederum könnte unserem ausgewählten Patientenkollektiv mit überdurchschnittlich vielen Aborten in der Anamnese geschuldet und ein Hinweis darauf sein, dass sich das Implantationsverhalten der Embryonen trotz Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® nicht im vollen Maße dem der Durchschnittsbevölkerung angleicht.

5.6 Zeitpunkt der Aborte

In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede des Zeitpunktes der Aborte zwischen den nicht behandelten und den mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften festgestellt werden. Der Mittelwert liegt ohne eine Therapie bei der 9,14ten Schwangerschaftswoche, während der Mittelwert in der behandelten Gruppe bei 9,74ten Schwangerschaftswochen liegt. Dabei ist der späteste Abort in beiden Gruppen jeweils in der 24. Schwangerschaftswoche aufgetreten.

Dieses Ergebnis könnte ein Hinweis darauf sein, dass LeukoNorm CytoChemia® größere Auswirkungen auf die Implantationsrate und den Erhalt der Frühschwangerschaft als auf die Spätschwangerschaft hat. LeukoNorm CytoChemia® wurde in unserer Studie allerdings maximal bis zur 13. Schwangerschaftswoche verabreicht, sodass eine spätere Wirkungsentfaltung auch nicht zu erwarten gewesen wäre.

5.7 Zeitpunkt der Geburten

Ebenfalls konnte in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten und der nicht behandelten Gruppe bezüglich des Geburtszeitpunktes gefunden werden. Der früheste Zeitpunkt lag in beiden Gruppen in der 27. Schwangerschaftswoche, der späteste in beiden Gruppen in der 41. Schwangerschaftswoche. Der Mittelwert liegt bei beiden Gruppen in der 38. Schwangerschaftswoche und unterscheidet sich lediglich um wenige Nachkommastellen. Berücksichtigt man aber, dass in der Gruppe der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften vier Mehrlingsschwangerschaften mit einberechnet wurden und Mehrlingsschwangerschaften im allgemeinen früher entbunden werden, ist der Unterschied marginal.

Dieses Ergebnis könnte ein weiterer Hinweis darauf sein, dass LeukoNorm CytoChemia® weniger den späteren Schwangerschaftsverlauf als die Implantation bzw. die periimplantative Phase selbst begünstigt.

5.8 Geburtssparameter

5.8.1 Geburtsgewicht

Das leichteste Kind wurde in unserer Studie mit nur 809 g geboren; dessen Schwangerschaft wurde nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt. Das leichteste Kind in der behandelten Gruppe wog 957 g und damit 18,3 % mehr. Das schwerste Kind unserer Studie wog bei der Geburt 4670 g, die Schwangerschaft wurde mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt. Das schwerste Kind in der nicht-behandelten Gruppe wog 3930 g und war somit 15,8 % leichter als das Kind nach Behandlung. Jedoch zeigen die Durchschnittswerte aller geborenen Kinder beider Gruppen nur wenige Unterschiede. So betrug in unserer Studie das mittlere Geburtsgewicht 3084 g in der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Gruppe und 3065 g in der nicht behandelten Gruppe.

Bezüglich der Geburtsgewichte bei unkomplizierten Schwangerschaften liegen folgende Zahlen vor: Laut WHO beträgt das mittlere Geburtsgewicht für Mädchen 3200g und für Buben 3300 g (WHO 2006). Die Kinder unserer Studie waren im Mittel leichter.

Der Test nach Kolmogorov-Smirnov zeigt eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, weshalb nicht-parametrische Verfahren zur weiteren statistischen Analyse verwendet werden müssen. Es stellt sich die Frage, ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist. Auf der Basis der oben genannten Gewichte als erwarteter Durchschnittswert ergibt sich durch den Wilcoxon Rangsummentest ein p-Wert von 0,0667 für die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften und ein p-Wert von 0,6918 für die nicht behandelten Schwangerschaften. Somit ist für beide Gruppen kein signifikanter Unterschied zum erwarteten Mittelwert nachzuweisen.

Somit lässt sich feststellen, dass LeukoNorm CytoChemia® weder einen positiven noch negativen Einfluss auf die Geburtsgewichte der Kinder hat.

5.8.2 Kopfumfang

In unserer Studie betrug der geringste Kopfumfang bei Geburt 23,5 cm. Dieses Kind wurde in der Schwangerschaft nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt. Im Gegensatz dazu betrug der geringste Kopfumfang bei Geburt in der behandelten Gruppe 25 cm. Der größte Kopfumfang war ebenfalls in der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Gruppe zu finden und betrug 40cm. In der nicht behandelten Gruppe betrug der Kopfumfang bei der Geburt 36 cm. Im Mittel betrug der Kopfumfang in der nicht behandelten Gruppe 33,41 cm und in der behandelten Gruppe 34,32 cm.

Ähnliche Standardwerte gibt die WHO für unkomplizierte Schwangerschaftsverläufe an. Demnach beträgt der mittlere Kopfumfang 33,9 cm für Mädchen und 34,5 cm für Buben (WHO 2006).

Der Test nach Kolmogorov-Smirnov zeigt eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, weshalb nicht-parametrische Verfahren zur weiteren statistischen Analyse verwendet werden müssen. Auf dieser Basis als erwarteten Durchschnittswert ergibt sich durch den Wilcoxon Rangsummentest ein p-Wert von 0,1028 für die mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften und ein p-Wert von 0,6589 für die nicht-behandelten Schwangerschaften. Somit ist für beide Gruppen kein signifikanter Unterschied zum erwarteten Mittelwert nachzuweisen.

5.8.3 Geburtsgröße

Ähnlich verhält es sich mit den Geburtsgrößen der Kinder. Das bei Geburt kleinste Kind war 35,5 cm groß und wurde während der Schwangerschaft nicht mit LeukoNorm

CytoChemia® behandelt. Das kleinste Kind in der behandelten Gruppe war mit 36,0 cm kaum größer. Im Gegensatz dazu war das bei Geburt größte Kind in der nicht behandelten Gruppe 52 cm groß und das größte Kind in der behandelten Gruppe 58 cm. Die Unterschiede relativieren sich jedoch auch hier, wenn man die Durchschnittswerte betrachtet. So betrug die Durchschnittsgröße in der nicht behandelten Gruppe 49,0 cm und in der mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Gruppe 50,21 cm.

Auch diese Werte werden im Folgenden mit den Durchschnittswerten der WHO verglichen. Die mittlere Geburtsgröße beträgt laut WHO 49,1 cm für Mädchen und 49,9cm für Jungen (WHO 2006).

Der Test nach Kolmogorov-Smirnov zeigt eine signifikante Abweichung der Normalverteilung, weshalb nicht-parametrische Verfahren zur weiteren statistischen Analyse verwendet werden müssen. Auf oben genannte Werte als Basis der erwarteten Durchschnittswerte ergibt sich durch den Wilcoxon Rangsummentest ein signifikanter Unterschied bezüglich der Geburtsgrößen der Kinder, die in der Schwangerschaft mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden ($p = 0,0011$). Die Kinder, die in der Schwangerschaft nicht mit LeukoNorm CytoChemia® behandelt wurden, zeigen keinen signifikanten Unterschied zu den erwarteten Mittelwerten der WHO ($p = 0,9510$). Dieses Ergebnis erscheint überraschend wenn man bedenkt, dass LeukoNorm CytoChemia® keinen Einfluss auf die Geburtsgewichte und den Kopfumfang, jedoch einen statistisch relevanten Einfluss auf die Geburtsgröße haben soll.

Eine mögliche Erklärung könnte in einer statistischen Ungenauigkeit liegen. In der Berechnung der mittleren Geburtsgewichte gingen in unsere Studie lediglich 122 Kinder mit LeukoNorm und 28 Kinder ohne LeukoNorm ein. Gleichermaßen gingen in die Berechnung des mittleren Kopfumfanges lediglich 98 Kinder (mit LeukoNorm CytoChemia®) bzw. 16 Kinder (ohne LeukoNorm) ein und in die Berechnung der Geburtsgröße gingen lediglich 117 Kinder (mit LeukoNorm CytoChemia®) und 23 Kinder (ohne LeukoNorm CytoChemia®) mit ein. Im Gegensatz dazu wurden in der Multicentre Growth Reference Study der WHO größere Datenmengen verarbeitet.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass somit keine sichere Aussage über den Effekt von LeukoNorm CytoChemia® auf den Schwangerschaftsverlauf bzw. auf die Geburtsparameter getroffen werden kann.

5.9 Einfluss von Tender Loving Care (TLC)

Wie unter den Punkten 4.1 bis 4.4 ausgeführt, zeigen sich in unserer Studie deutliche Unterschiede bezüglich der Abortraten bzw. Geburtenraten bei den mit LeukoNorm CytoChemia® behandelten Schwangerschaften im Gegensatz zu den nicht behandelten Schwangerschaften. Demgegenüber scheinen die Geburtsparameter – sieht man einmal von der Geburtsgröße ab, die fraglich bleibt - nicht von LeukoNorm CytoChemia® beeinflusst zu sein.

Da wir jedoch aus den oben dargestellten Gründen bewusst auf eine Placebo-kontrollierte Studie verzichtet haben, kann man eine Art Placebo-Effekt nicht ausschließen.

Bekannt geworden ist der Placeboeffekt 1955 durch eine Arbeit von Beecher et al. (1955), die zeigen konnten, dass bei 30 – 35 % der Patienten nach reiner Placebogabe eine Besserung eintrat. Gemäß dieser Theorie besteht also grundsätzlich die Möglichkeit, dass eine Behandlung mit einem wirklosen Medikament zu einer Reduktion der Abortrate führen könnte.

In einem ähnlichen Zusammenhang wiesen Stray-Pedersen und Stray-Pedersen (1984) nach, dass eine intensivierete ärztliche Betreuung, die darauf ausgerichtet ist, auf die Ängste und Sorgen der Patientinnen besonders einzugehen und damit das individuelle Stressempfinden zu lindern (Tender Loving Care, TLC), das Outcome einer Schwangerschaft signifikant verbessern kann. Sie führten 37 schwangere Patientinnen (die in der Nähe der Klinik wohnten) dieser intensiven Betreuung zu, 24 schwangere Patientinnen hingegen wurden "normal" behandelt. Tender Loving Care bedeutete in seiner Studie eine optimale psychologische Betreuung und wöchentliche gynäkologische Untersuchungen. Weiterhin wurde den Schwangeren empfohlen, Ruhe

einzuhalten und schwere Arbeit sowie Reisen zu vermeiden. Außerdem sollten sie in dem Zeitraum, in dem sie zuvor die Aborte erlitten hatten, mindestens zwei Wochen lang Bettruhe einhalten. Die anderen 24 Patientinnen erhielten weder spezielle Verhaltenshinweise noch erfolgten die wöchentlichen Untersuchungen.

Damit konnten sie zeigen, dass in der TLC-Gruppe 86% der Patientinnen ein Kind gebären konnten, während es in der "Normal"-Gruppe nur 33% waren (Stray-Pedersen und Stray-Pedersen 1984).

Kritisch muss man hier jedoch anmerken, dass vor rund 30 Jahren die Möglichkeiten des frühzeitigen Schwangerschaftsnachweises, alleine schon aus technischen Gründen, nicht gegeben waren. So kann man heute durch HCG-Bestimmung aus dem Serum der Frauen Schwangerschaften schon Anfang der 5. Schwangerschaftswoche sicher feststellen. Man muss davon ausgehen, dass zu der Zeit der Studie von Stray-Pedersen und Stray-Pedersen Schwangerschaften erst in der 6. bis 7. Schwangerschaftswoche festgestellt wurden. Insofern erfasst diese Studie nur Schwangerschaften, die man heutzutage als "klinische Schwangerschaften" beschreiben würde, also nur Schwangerschaften mit positiver Herzaktion. Man kann jedoch einkalkulieren, dass ca. ein Drittel der Aborte vor diesem Zeitpunkt erfolgt, sodass in dieser Studie etliche Frauen mit in der Frühschwangerschaft stattgehabten Aborten nicht erfasst sind und damit rechnerisch die Baby-Take-Home-Rate deutlich höher ist als heute und mit unserer Baby-Take-Home-Rate nicht zu vergleichen ist.

In unserer Studie war eine Tender Loving Care - bei vielen Schwangerschaften – sicher implizit. Unsere Patientinnen wurden einmal wöchentlich, manche sogar zweimal wöchentlich von einem Arzt gesehen (Gabe von LeukoNorm CytoChemia®). Hierbei erhielten sie eine intensive und einfühlsame Betreuung, was schon alleine durch die Behandlung in einem Kinderwunschzentrum mit Spezialsprechstunde bedingt ist.

Trotzdem sollte man mit der Schlussfolgerung, dass die Reduktion der Abortrate durch "Tender-Loving-Care" bedingt ist, sehr zurückhaltend sein. Denn die Studie von Stray-Pedersen und Stray-Pedersen weist einige erhebliche methodische Mängel auf. Zum

Einen sind 61 Patientinnen kein sehr großes Patientenkollektiv und folglich mit begrenzter Aussagekraft. Zum Anderen wurde die Patientenaufteilung in "Tender-Loving-Care"-Gruppe und Vergleichsgruppe nicht vollständig randomisiert vorgenommen. Des Weiteren geht aus der Studie nicht klar hervor, ob die Patientinnen in den beiden Studienarmen vergleichbar bezüglich vorausgegangener Aborte und Begleiterkrankungen waren.

Ferner muss auch beachtet werden, dass ein großer Teil unserer Patientinnen bereits vor der Gabe von LeukoNorm CytoChemia® in dem Kinderwunschzentrum behandelt wurden und dort ebenfalls schon das TLC-Konzept umgesetzt wurde. Dennoch kam es erneut zu Aborten, weshalb schließlich die Therapie mit LeukoNorm begonnen wurde. Insofern besteht sogar eine Negativselektion des Patientinnengutes.

Nicht sicher geklärt ist, ob unsere Patientinnen während der Studie subjektiv oder objektiv unter Stress und zwar unter "negativem Stress" (Disstress) litten. Unsere Studienteilnehmer wurden nicht speziell danach befragt, jedoch kann man davon ausgehen, dass bei unerfülltem Kinderwunsch und Zustand nach mehrfachen Aborten ein chronischer Disstress besteht. So konnten Brigham et al. (1999) nachweisen, dass Frauen mit jedem Abort einen starken emotionalen Disstress erleben, der mit jedem weiteren Abort schließlich sogar in einer Depression enden kann. Weiterhin entwickelten in einer weiteren Studie 32 % aller Patientinnen mit wiederholten Aborten Symptome einer Depression (Klock et al. 1997).

Fraglich ist allerdings, ob Stress überhaupt zu einer erhöhten Abortrate bzw. zu einer niedrigeren Schwangerschaftsrate führen kann. Dies wird in der jüngsten Literatur intensiv diskutiert.

Lintsen et al. werteten die Schwangerschaftsraten von 783 Frauen bei ihrer ersten IVF- oder ICSI-Behandlung aus und setzten sie in Bezug zum Disstress bzw. die Angst und Besorgnisse der Patientinnen. Sie konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen den beiden Parametern finden (Lintsen et al. 2009), auch keine Unterschiede in den Schwangerschaftsverläufen.

Ebenso zeigten Milad et al. bereits 1998, dass sich keine Beziehungen zwischen psychologischen Stress-Scores und dem Outcome einer Schwangerschaft herstellen lässt.

Auch Nelson et al. (2003) konnten keinen Einfluss von Stressfaktoren auf Abortraten finden. Dabei verglichen sie 174 Frauen mit Aborten mit 798 Frauen mit intakter Schwangerschaft nach der 22. Schwangerschaftswoche. In beiden Gruppen bestimmten sie mit Hilfe von standardisierten psychologischen Skalen den Level an Depressionen bzw. Optimismus und bestimmten zusätzlich Cortisol als Stresshormon.

Eine Metaanalyse von 14 prospektiven Studien ergab einen nur sehr geringen Zusammenhang zwischen Stress und Schwangerschafts-Outcomes (Matthiesen et al. 2011).

Andere Autoren gehen sogar so weit zu behaupten, dass Frauen mit einem erhöhten Level an "positivem Stress" (Eustress) eine größere Chance haben schwanger zu werden und ein besseres Schwangerschafts-Outcome zeigen (Cooper et al. 2007).

Andererseits findet man auch zahlreiche Studien, die einen Einfluss von Distress auf das Schwangerschafts-Outcome bejahen.

O'Hare et al. (1995) befragten im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie 48 Probandinnen mit stattgehabten Aborten und 48 Probandinnen ohne stattgehabte Aborte nach "schwerwiegenden Lebensereignissen" in den Monaten vor dem Abort. Die Frauen, die ihre Schwangerschaft erfolgreich beenden konnten, gaben signifikant seltener schwere belastende Ereignisse und soziale Konflikte an als die Probandinnen mit Aborten. Sie schlossen daraus, dass negativer psychologischer Stress (Distress) eine Abortursache darstellen kann.

Arck et al. (2008) beobachteten 1098 Frauen zwischen der 4. und 12. Schwangerschaftswoche, wobei keine Risikofaktoren für Aborte vorlagen. Während der Studie kam es zu 55 Aborten, wobei diese Frauen deutlich höhere Level an Corticotropin-releasing Hormone (CRH) als Zeichen von Stress aufwiesen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Maconochie et al. (2007) in ihrer Studie mit 6719 Frauen hatten die 603 Frauen, deren Schwangerschaft mit einem Abort endete, einen höheren Stresspegel als die Frauen mit einem normalen Schwangerschaftsverlauf.

Ebenso zeigten Ebbesen et al. (2009) in ihrer Studie mit 809 Frauen, die sich einer IVF-Behandlung unterzogen, dass diejenigen Frauen, die einen erhöhten Stresslevel im Fragebogen angaben, ein deutlich höheres Risiko hatten, nicht schwanger zu werden.

Ähnlich konnten Sugiura-Ogasawara et al. (2002) in einer Studie mit 61 Probandinnen zeigen, dass Depressionen einen Risikofaktor für einen Abort darstellen. Sie vermuten, dass immunologische Funktionen wie ein Ungleichgewicht von Th1 und Th2 Zytokinen durch psychologische Faktoren beeinflusst werden können.

Zusammenfassend lässt sich derzeit feststellen, dass TLC in der Lage zu sein scheint, die Anzahl der Aborte zu reduzieren. Auch in dieser Studie genossen Patientinnen die besondere und intensive ärztliche Zuwendung, sodass man einen positiven Einfluss von Tender Loving Care in dieser Studie unterstellen muss. Außerdem kann man mit einer großen Wahrscheinlichkeit davon ausgehen, dass die Patientinnen dieser Studie unter Disstress litten. Unklar ist bis heute, ob Stress eine Ursache von Aborten sein kann; wenn ja, dann gab es im Rahmen der Studie sicher viele Ansätze, den Stress zu reduzieren, was beim Outcome zu berücksichtigen ist.

Interessant ist die Frage, auf welchen Weg eine Stressreduktion zu einer erniedrigten Abortrate führt und ob dieser Weg nicht auch ein Angriffspunkt für die Wirkung von LeukoNorm CytoChemia® sein könnte.

5.10 Einfluss von Stress auf das Immunsystem

Den Nachweis, dass Stress zu einem Ungleichgewicht von Th1- und Th2-Zytokinen führt, erbrachten Arck et al. (2007) erst vor wenigen Jahren. Sie zeigten im Mäusemodell, dass Stress indirekt über einen erniedrigten Progesteronspiegel zu einer Reduktion von Th2-Zytokinen und einer Erhöhung der Th1-Zytokine führt. Generell werden den Th2-Zytokinen eine schwangerschaftschützende Funktion und den Th1-Zytokinen eine abortogene Wirkung zugeschrieben (Kwak-Kim et al. 2003). Manche Autoren gehen sogar so weit, dass sie einer Th2-dominierenden Immunlage eine schützende Wirkung vor Th1-Angriffen der Mutter zuschreiben (Piccinni et al. 1998 und Raghupathy 1997).

Die Idee, dass Stress Einfluss auf physische Faktoren hat, ist nicht neu. Arck et al. (1995) beschäftigen sich seit Jahren mit den Auswirkungen von Stress auf die oben dargelegte Immunadaption der Mutter. Sie zeigten, dass vermehrter Stress zu einer erhöhten Abortbereitschaft führt, indem sie Mäuse für 24 Stunden einem Lärmstress aussetzten. Alleine damit konnten sie die Abortrate signifikant steigern.

Auch Parker und Douglas (2010) beschreiben, dass Stresshormone diejenigen Zytokinprofile verändern können, die üblicherweise für günstige Bedingungen bei der Implantation sorgen.

Nepomnaschy et al. (2006) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Stresshormon Cortisol und Fehlgeburten. Frauen, die einen erhöhten Cortisolspiegel aufwiesen, hatten ein höheres Risiko eine Fehlgeburt zu erleiden. Weiterhin vermuten Liu et al. (2008), dass durch eine erhöhte Cortisolproduktion eine Apoptose der NK-Zellen ausgelöst werden kann und es infolgedessen zu einer erhöhten Abortbereitschaft kommt.

Es zeigt sich hier also deutlich, dass Stress - vor allem Disstress - das menschliche Immunsystem negativ beeinflussen kann.

LeukoNorm CytoChemia® war zugelassen für die Behandlung von allen Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit des Immunsystems einhergehen, wie zum Beispiel primäre und sekundäre Immundefekte, verschiedene Autoimmunerkrankungen und eben auch immunologisch bedingte habituelle Aborte (Fachinfo 2008). Dies impliziert einen Wirkmechanismus innerhalb des Immunsystems, auch wenn die genauen Wirkungsmechanismen bis heute nicht bekannt sind.

Wenn allerdings das Immunsystem eine Ursache für Aborte darstellen kann, dann kann man davon ausgehen, dass LeukoNorm CytoChemia® Veränderungen im Immunsystem bewirken kann, die dergestalt sind, dass ein "abortbegünstigendes Milieu" anders ausbalanciert wird und ein "schwangerschaftspositives Milieu" entsteht.

5.11 Immunologische Abortursachen

Dass das Immunsystem - ob nun durch Stress beeinflusst oder nicht - einen wesentlichen Beitrag in der Regulation einer Schwangerschaft besitzt, ist in der Literatur unumstritten.

Bereits 1993 konnten Clark et al. nachweisen, dass sich die Abortrate bei Mäusen durch bestimmte Eingriffe in das Immunsystem reduzieren lässt. Zum einen immunisierten sie Mäuse mit allogenen Lymphozyten (von einem genetisch fremden Spender derselben Art), zum anderen injizierten sie Antikörper gegen bestimmte Merkmale auf den NK-Zellen, was ebenfalls zu einer Reduktion der Abortrate führte.

Trotz umfangreicher wissenschaftlicher Bemühungen sind die genauen Mechanismen bis heute nicht verstanden und werden oft kontrovers diskutiert. Einigkeit besteht darin, dass der sogenannte "embryo-maternale Dialog" notwendig ist, um eine Schwangerschaft erfolgreich zu beginnen bzw. erfolgreich zu beenden. Ziel des Dialoges ist es, die Immunantwort der Mutter dazu zu bringen, ein genetisch und immunologisch zur Hälfte fremdes "Gewebe" nicht zu bekämpfen und abzustößen. Chan et al. behaupten, dass der Trophoblast vom mütterlichen Immunsystem bei der Implantation nicht nur toleriert, sondern in seinem Wachstum sogar unterstützt wird (Chan et al. 2006).

Hierbei wird das Immunsystem gewissermaßen "umgedreht" und stellt von einer "Abwehrfunktion" auf eine "Helfer- bzw. Ammenfunktion" um. Der Trophoblast exprimiert auf seiner Oberfläche bestimmte Antigene, die sich von den exprimierten Antigenen der adulten somatischen Zellen unterscheiden. Adulte somatische Zellen exprimieren HLA-A, HLA-B und HLA-C und bestimmte HLA-D-Gruppen, die bei Abweichungen zur eigenen HLA-Identität eine entscheidende Rolle bei der immunologischen Abwehrreaktion spielen. Da der Trophoblast genetisch nicht identisch mit der Mutter ist, würde er bei einer Expression dieser Antigene von dem Immunsystem der Mutter abgestoßen werden. Stattdessen exprimiert er vor allem HLA-G, -E und -F. Dadurch "maskiert" sich der Trophoblast vor dem Immunsystem der Mutter. Weiterhin interagieren diese Antigene mit Rezeptoren der unspezifischen Immunabwehr (NK-Zellen) bzw. der spezifischen Immunabwehr (Lymphozyten). Dadurch unterbinden sie einerseits einen Angriff des Immunsystems, andererseits führen sie zu einer gesteigerten Synthese von Wachstumsfaktoren und wachstumsfördernden Zytokinen und unterstützen die Schwangerschaft (Würfel 2010).

Immunologisch bedingte Aborte scheinen nach heutigem Wissensstand verschiedene Ursachen zu haben (Li et al. 2012), die auf sehr unterschiedlichen Fehl-, Unter- oder Überfunktionen beruhen.

Eine Darstellung sämtlicher Thesen zur immunologischen Ursache von Aborten ist aufgrund der Vielzahl, der Komplexität und der Ausführlichkeit im Rahmen dieser

Arbeit nicht möglich. Es sollen nur die wichtigsten bzw. die Thesen, die aktuell im Mittelpunkt stehen, dargestellt werden.

Im normalen Schwangerschaftsverlauf stellt sich üblicherweise ein empfindliches Gleichgewicht zwischen Th1- und Th2-Zytokinen ein, wobei uterine NK-Zellen (uNK-Zellen), dendritische Zellen und T-Zellen eine besondere Rolle spielen (Von Wolff et al. 2000). Blois et al. (2008) konnten dies im Mäusemodell nachweisen.

Im Frühstadium einer Schwangerschaft lassen sich vier Hauptpopulationen von immunkompetenten Zellen in der Dezidua abgrenzen, uNK-Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen und T-Zellen. Von diesen Zellen sind wiederum die uNK-Zellen die größte Population (Von Rango 2008, Sanguansermsri und Pongcharoen 2008). Sie versammeln sich postovulatorisch im Endometrium, im Falle einer Schwangerschaft steigt ihre Konzentration stetig an (ca. 70 %) (Flynn et al. 2000) und fallen im 2. Trimester wieder ab (Kitaya et al. 2007). Sie grenzen an der feto-maternalen Fläche an die trophoblastären Zellen und werden durch eine Interaktion mit diesen in ihrer zytotoxischen Aktivität vermutlich gehemmt (Croy et al. 2003, Hanna et al. 2005, Hanna et al. 2006). Daneben scheint es aber auch aktivierende Effekte zu geben (Hiby et al. 2008).

Periphere NK-Zellen (pNK-Zellen) sind Zellen der unspezifischen Immunabwehr und attackieren somit nicht-identifizierte Zellen. Sie tun das vornehmlich per Zytolyse. Uterine NK-Zellen (CD56^{bright}) regeln demgegenüber den Invasionsvorgang und die Schwangerschaft mittels der dafür erforderlichen Zytokinsynthese und -sekretion. (Croy et al. 2003, Moffett-King 2002). Diese Zytokine dienen überwiegend der Angiogenese (Bulmer und Lash 2005, Dosiou und Giudice 2005, Manaster und Mandelboim 2008). Es ist davon auszugehen, dass uNK-Zellen den Umbau der Spiralarterien nicht nur modulieren, sondern sogar erst initiieren (Robson et al. 2012). Durch den Umbau der fetomaternalen Spiralarterien wird der Blutfluss zwischen maternaler Seite und Trophoblast erhöht und die Implantation erleichtert (Manaster und Mandelboim 2010, Rouas-Freiss et al. 1997, Moffett und Loke 2006, Hanna und Mandelboim 2007).

Untersuchungen an Knock-Out-Mäusen scheinen zu bestätigen, dass ein Mangel an uNK-Zellen zu einer mangelnden Dezidualisierung und zu einer reduzierten Angiogenese und damit zu pathologischen Schwangerschaftsverläufen führt (Croy et al. 2003 und Ashkar et al. 2000).

Zahlreiche Autoren können keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der NK-Zellen im peripheren Blut und dem Schwangerschaftsverlauf herstellen (Tuckerman et al. 2007, Michimata et al. 2002, Shimada et al. 2004). Erstaunlicherweise korrelierte die Anzahl der NK-Zellen im peripheren Blut in einer Studie von Quenby et al. sogar mit einer erhöhten Abortrate (Quenby et al. 2005). Eine Erklärung für die kontroversen Ergebnisse könnten Shakhar et al. liefern. Sie fanden heraus, dass die Anzahl der NK-Zellen in einer Blutprobe unmittelbar nach dem Legen eines intravenösen Zugangs deutlich erhöht war. Im Gegensatz dazu zeigte eine zweite Blutprobe 20 Minuten nach dem Legen des intravenösen Zugangs normale Spiegel an. Daraus folgerten sie, dass eine ausgeprägte Stressreaktion bei der Venenpunktion zu erhöhten Werten führt und so Studienergebnisse verfälschen kann (Shakhar et al. 2006). Darüber hinaus besteht ein weiteres, grundsätzliches Problem: Ob nämlich die Konzentrationen, die im peripheren Blut gemessen werden, mit denen in utero korrelieren.

NK-Zellen lassen sich nach den von synthetisierten Zytokinen in verschiedene Untergruppen teilen:

NK1-Zellen synthetisieren INF- γ und INF- β ,

NK2-Zellen synthetisieren IL-4, IL-5, IL6 und IL13,

NK3-Zellen synthetisieren TGF- β ,

NK_r1-Zellen synthetisieren IL-10 und

NKreg synthetisieren TGF- β (Nakashima et al. 2012).

Higuma-Myojo et al. konnten zeigen, dass schwangere Frauen mit einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf eine deutlich höhere NK3-Zell-Population aufwiesen im Gegensatz zu den nicht schwangeren Frauen. Außerdem waren die NK_r1-Zellen bei

Schwangeren im peripheren Blut deutlich vermehrt und fiel im Falle eines Abortes deutlich ab. Ebenso fiel die NK3-Zell-Population nach einer Fehlgeburt signifikant ab. Bei nicht schwangeren Frauen war die größte Population die NK1-Fraktion. Daraus schlossen sie, dass NKr1-Zellen im peripheren Blut sowie NK3-Zellen in der Dezidua eine wichtige Rolle beim Erhalt einer Schwangerschaft spielen (Higuma-Myojo 2005). Einen etwas anderen Ansatz verfolgen Nakashima et al. (2012). Sie untersuchten das Verhältnis von uterinen zytotoxischen T-Zellen. Sie beobachteten, dass die Anzahl von Granulysin-positiven CD56^{bright} NK-Zellen bei Fehlgeburten deutlich höher lag als bei unauffälligen Schwangerschaften. Weiterhin gehen sie davon aus, dass diese Granulysin-positiven uNK-Zellen den Trophoblasten direkt angreifen und so eine Apoptose des Trophoblasten einleiten.

In der Literatur finden sich etliche Publikationen, die sich mit einer möglichen Verbindung der Anzahl der peripheren NK-Zellen im Blut bzw. deren Aktivität und dem Ausgang von Schwangerschaften beschäftigen.

Nakashima et al. (2012) konnten auch zeigen, dass Patientinnen mit einer hohen NK-Zell-Aktivität im peripheren Blut ein deutlich höheres Abortrisiko besitzen als Patientinnen mit einer normalen Aktivität. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch einige andere Autoren (Ntrivalas et al. 2001, Yamada et al. 2003, Shakhar et al. 2003). Allerdings gibt es auch Autoren, die einen solchen Zusammenhang negieren (Souza et al. 2002, Wang et al. 2008).

Über den Wirkmechanismus von LeukoNorm CytoChemia® ist bis heute nichts Genaues bekannt. LeukoNorm CytoChemia® ist ein humanes Leukozytenultrafiltrat und enthält sämtliche Stoffe, deren Molekulargewicht kleiner als 10.000 Dalton ist, damit auch sämtliche von Leukozyten sezernierten Zytokine bis zu einem Molekulargewicht von 10.000 Dalton (Würfel et al. 2001). Laut den Beobachtungen in unserer Studie hat LeukoNorm CytoChemia® einen positiven Effekt auf den Beginn und die sehr frühen Phasen der Schwangerschaften, jedoch nur einen vernachlässigbaren Effekt auf die späteren Phasen. Es liegt nahe, dass LeukoNorm CytoChemia® in den komplexen Vorgang des embryonalen-maternalen Dialogs der

Frühschwangerschaft eingreift, und zwar durch Substitution bzw. Zufuhr von Zytokinen und Wachstumshormonen. Hierzu würde die Beobachtung passen, dass Embryonen unter einer Therapie mit Leukonorm CytoChemia® zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche ein "vorausgehendes" Wachstum von ca. einer Woche zeigen, auch "datierte" Embryonen aus einem ART-Programm (Würfel et. al 2009).

5.12 Einfluss der Begleitmedikationen

Wiederholte Spontanaborte haben – wie schon öfters dargesellt – zahlreiche Ursachen. Insofern sind verschiedene Therapiemodalitäten beschrieben, wie z.B. die Applikation von Heparin und ASS beim Antiphospholipidsyndrom. Gerade dieses Krankheitsbild zeigt eine enge Verzahnung von Gerinnungsstörungen und immunologischer Pathogenese. Und solche Überschneidungen gibt es in einem Geschehen, welches auch sui generis multifaktoriell sein kann, mehrere.

Dies führt die Konsequenz dazu, dass bei Abortpatientinnen oft mehrere Medikamente zum Einsatz kommen, auch wenn nicht immer alles evidenzbasiert ist, wie z. B. die Progesteronsupplementation. Hierbei spielt sicher eine große Rolle, dass die traumatisierten Kinderwunschaare "nichts unversucht" lassen wollen, sodass in der ärztlichen Realität oft ein großer Druck hin zur Polypragmasie besteht.

5.12.1 ASS und niedermolekulares Heparin

In der Literatur herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass eine Therapie mit niedermolekularem Heparin bei Frauen mit thrombophilen Diathesen und habituellen Aborten die Lebendgeburtrate signifikant steigern kann (Folkeringa et al. 2007, Greer und Nelson 2005).

Darüber hinaus findet man die Meinung, dass die generelle und damit prophylaktische Gabe von Antikoagulantien (ASS oder niedermolekulares Heparin) Vorteile verspricht. Dies basiert auf immunopathologischen Beobachtungen, wonach begleitend zu einem Abort Entzündungen und Mikrothrombembolien der Plazenta und der Dezidua zu beobachten sind (Kwak-Kim et al. 2009).

Der Einsatz von ASS zur Abortprophylaxe ist in der Literatur nicht unumstritten. DiNsiso et al. (2005) untersuchten in einer placebokontrollierten Studie die Einnahme von ASS bei nachgewiesener Thrombophilie der Mutter. Hierbei zeigte sich jedoch kein signifikanter Vorteil.

Auch Gris et al. (2004) sprechen sich gegen eine Gabe von ASS bei bekannter Thrombophilie aus. Sie verglichen in einer Studie die Gabe von ASS gegen niedermolekulares Heparin, mit dem Ergebnis, dass bei der Heparingabe eine signifikant höhere Lebendgeburt rate nachzuweisen war, bei ASS nicht.

Die Applikation von Heparin ohne thrombophile Diathese wurde auch untersucht. Ein Nutzen einer generellen, also prophylaktischer Gabe, ist bislang nicht belegt (Check 2012).

Li et al. (2003) und Nielsen et al. (2001) gehen sogar noch weiter und kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass eine Gabe von ASS zum Zeitpunkt der Konzeption die Implantationswahrscheinlichkeit vermindert. Hier wurde ASS ohne eine Indikation gegeben.

In unserer Studie erhielten:

72 Patientinnen in 87 Schwangerschaften ASS und

85 Patientinnen in 115 Schwangerschaften niedermolekulares Heparin.

In unserer Studie konnte sowohl eine Therapie mit ASS als auch mit niedermolekularem Heparin eine Steigerung der Lebendgeburtrate erzielen. Diese erwies sich jedoch als statistisch nicht signifikant.

5.12.2 Progesteron

Progesteron wurde in unserer Studie bei 57 Patientinnen in 87 Schwangerschaften zusätzlich zu LeukoNorm CytoChemia® eingesetzt.

Csapo et al. zeigten schon 1973, dass ein Fehlen von Progesteron (durch das Entfernen des progesteronbildenden Corpus luteum) vor der 8. Schwangerschaftswoche zu einem Abort führt. Hierauf beruht der Gedanke der Progesteronsubstitution.

Nicht nur das Fehlen von Progesteron, sondern auch zu niedrige Konzentrationen sind von Bedeutung. Joachim et al. (2003) konnten an Mäusen mit reduzierten Progesteronspiegeln nachweisen, dass sich durch Substitution mit einem Progesteronderivat die Abortrate senken lässt.

Carlino et al. Zeigten (2008), dass die Generierung von NKr1-Zellen, denen ja eine wichtige Rolle in der Schwangerschaft zugeschrieben wird (siehe oben), unter anderem durch Progesteron angeregt wird.

In unserem Kollektiv zeigte die Gabe von Progesteron zusätzlich zu LeukoNorm CytoChemia® eine Verschlechterung der Geburtenrate, die allerdings nicht signifikant war. Dies bedeutet jedoch nicht, dass Progesteron einen negativen Einfluss auf die Geburtenrate hat, sondern dass ein Progesteronmangel trotz Substitution einen Risikofaktor bezüglich eines Abortes darstellt, der durch LeukoNorm CytoChemia® nicht kompensiert werden kann.

5.12.3 Folsäure

Folsäure ist die wichtigste Präventionsmaßnahme von Neuralrohrdefekten beim Kind (Mayanil et al. 2011). Weiterhin verspricht Folsäure Vorteile bei Patientinnen mit drohenden Aborten (Dongol et al. 2011).

Allen 108 Frauen unserer Studie wurde die Einnahme von Folsäure empfohlen, dennoch gaben nur 88 Patientinnen in 123 Schwangerschaften an, diese auch genommen zu haben.

Eine Erklärung bietet hier möglicherweise die Studie von De Santis et al. (2012). Sie beobachteten zwei Jahre lang 500 Frauen, die versuchten schwanger zu werden und fanden heraus, dass Frauen, die einen hohen Bildungsgrad aufwiesen, deutlich häufiger Folsäure einnahmen als Frauen aus niedrigeren Bildungsschichten und schlossen daraus, dass das Wissen um die positive Wirkung von Folsäure bei vielen Frauen unzureichend ist.

Der Vergleich der Geburtenraten in unserer Studie zwischen Therapie mit oder ohne Folsäure ergab zwar eine erhöhte Lebendgeburtenrate in der Einnahmegruppe, diese war jedoch nicht signifikant. Aufgrund der Unsicherheit, ob wirklich nur die Frauen Folsäure eingenommen haben, die es auch so angegeben haben, sollte man das Ergebnis mit Zurückhaltung interpretieren. Es könnte jedoch ein Hinweis darauf sein, dass die allgemeine Ernährungslage und Versorgung mit Vitaminen in Deutschland derzeit recht günstig und eine Substitution oft nicht erforderlich ist.

5.12.4 Ausgewählte Kombinationen

In einer Grafik wurden alle mathematisch möglichen Kombinationen von Co-Medikation zu LeukoNorm CytoChemia® verglichen. Rein optisch fielen einige Kombinationen besonders auf:

- LeukoNorm CytoChemia®, ASS, Heparin und Folsäure
- LeukoNorm CytoChemia®, Heparin und Folsäure
- LeukoNorm CytoChemia® und Heparin
- LeukoNorm CytoChemia® und Folsäure
- LeukoNorm CytoChemia®, Heparin und Progesteron

Diese Kombinationen wurden im Folgenden gegen eine reine Medikation mit LeukoNorm CytoChemia® ohne Co-Medikation verglichen. Eine statistische Signifikanz konnte bei keiner der oben genannten Kombinationen festgestellt werden.

Dieses Ergebnis lässt sich z. B. mit der kleinen Anzahl der Probandinnen erklären. Immerhin wurden in unserer Studie bei nur 10 von 170 Schwangerschaften mit LeukoNorm CytoChemia® keine weitere Begleitmedikation vorgenommen. Auch die Anzahl der Patientinnen, die eine bestimmte Kombination dieser Co-Medikationen erhalten haben, liegt zwischen 4 und 18.

5.13 Abschließende Bewertung

Trotz den methodischen Einschränkungen zeigt unsere Studie einen signifikanten Einfluss von LeukoNorm CytoChemia® auf die Erhöhung der Geburtenraten bzw. die Senkung der Abortraten. Auch die Mehrlingsraten waren unter LeukoNorm CytoChemia® höher als ohne Therapie. Bezüglich des Zeitpunktes der Aborte und der Geburten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Unter LeukoNorm CytoChemia® wurden in unserer Studie keine schwereren, jedoch größere Kinder geboren. Eine zusätzliche Gabe von anderen Medikamenten zusätzlich zu LeukoNorm CytoChemia® erbrachte in unserer Studie keine weiteren Vorteile bezüglich der Geburtenrate.

6. Zusammenfassung

Wiederholte Abortgeschehen bedeuten für Frauen und deren Partner ein großes Trauma, Trauer und Verzweiflung nehmen mit jeder weiteren Fehlgeburt zu.

Daraus ergibt sich in jeder Beziehung ein großer Handlungsbedarf, den man versuchte, in den letzten Jahrzehnten durch die Entwicklung zahlreicher Behandlungsansätze mehr oder minder gerecht zu werden.

Eine dieser Behandlungsansätze ist das Leukozytenultrafiltrat LeukoNorm CytoChemia®, das aus Vollblut von Spendern gewonnen wird und bis Ende 2006 zur Behandlung des wiederholten Spontanaborts in Deutschland zugelassen war.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss von LeukoNorm CytoChemia® auf die Schwangerschaften von 108 Frauen untersucht, die bereits drei oder mehr Aborte durchlebt hatten. Insgesamt wurden 446 Schwangerschaften ohne und 170 Schwangerschaften mit LeukoNorm CytoChemia® untersucht. Eine placebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie schied aufgrund der gegebenen Datenlage und insbesondere aus ethischen Gründen und auch wegen der mangelnden Patient compliance aus. Es wurden die Abort- bzw. die Geburtenraten ohne und mit LeukoNorm CytoChemia® verglichen. Weiterhin wurden die Zeitpunkte der Aborte bzw. der Geburten auf möglicherweise vorhandene Unterschiede verglichen. Weitere Punkte waren die Geburtsparameter Größe, Gewicht und Kopfumfang der beiden Gruppen. Schließlich wurde noch untersucht, ob adjuvante Therapien zu LeukoNorm CytoChemia® wie ASS, niedermolekulares Heparin, Progesteron oder Folsäure einen Einfluss auf die Baby-Take-Home-Rate nahmen.

Es zeigte sich, dass Frauen nach einer Therapie mit LeukoNorm CytoChemia® signifikant häufiger ein Kind lebend gebären als im Vergleich zu vor der Therapie. Ebenso wurde eine Zunahme der Mehrlingsrate unter LeukoNorm CytoChemia® festgestellt. Hinsichtlich der Zeitpunkte, in denen die Aborte und die Geburten auftraten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Auch bezüglich der

Geburtsparameter ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Behandlungs- und Beobachtungsgruppe. Es wurden keine schwereren, jedoch größere Kinder geboren. Dieses Ergebnis ist schwer nachvollziehbar und sollte aufgrund der geringen Anzahl der erfassten Parameter und der daraus resultierenden statistischen Ungenauigkeit zurückhaltend interpretiert werden. Eine zusätzliche Gabe von anderen Medikamenten zu LeukoNorm CytoChemia® erbrachte in unserer Studie keine weiteren Vorteile im Hinblick auf die Geburtenrate.

Wir formulieren deshalb aus unseren Ergebnissen die These, dass LeukoNorm CytoChemia® insbesondere die Implantation und den Erhalt der Frühschwangerschaft unterstützt, nicht jedoch die späteren Stadien der Schwangerschaft.

Der Wirkungsmechanismus von LeukoNorm CytoChemia® ist bis heute nicht wirklich bekannt.

Trotz der methodischen Einschränkung durch das Fehlen einer Kontrollgruppe bzw. im Sinne einer Placebogruppe zeigt ein Vorher-Nachher-Vergleich eine deutliche Steigerung der Baby-Take-Home-Rate. Um die Höhe eines Placeboeffektes bzw. der Tender-Loving-Care zu erfassen, wäre eine prospektive randomisierte Doppelblindstudie wünschenswert, sobald das Medikament wieder auf dem europäischen Markt erhältlich ist. Auch in Anbetracht der hier dokumentierten positiven Ergebnisse bleibt es weiterhin sehr zweifelhaft, ob eine solche Studie eine ethische Zulassung bekäme, von der erforderlichen Patientencompliance einmal ganz abgesehen.

7. Literaturverzeichnis

1. Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B, Piccinni MP, Szekeres-Bartho J. 2007. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol*, 58(3):268-279.
2. Arck P. 2004. Stress and embryo implantation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 33:40-42.
3. Arck PC, Merali FS, Manuel J, Chaouat G, Clark DA. 1995. Stress-triggered abortion: inhibition of protective suppression and promotion of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) release as a mechanism triggering resorptions in mice. *Am J Reprod Immunol*, 33(1):74-80.
4. Arck PC, Rütke M, Rose M, Szekeres-Bartho J, Douglas AJ, Pritsch M, Blois SM, Pincus MK, Bärenstrauch N, Dudenhausen JW, Nakamura K, Sheps S, Klapp BF. 2008. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women. *Reprod Biomed Online*, 17(1):101-113.
5. Ashkar AA, Di Santo JP, Croy BA. 2000. Interferon gamma contributes to initiation of uterine vascular modification, decidual integrity, and uterine natural killer cell maturation during normal murine pregnancy. *J Exp Med*, 17;192(2):259-270.
6. Baltzer J, Friese K, Graf M, Wolff F, Hrsg. 2006. *Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe: Das komplette Praxiswissen in einem Band*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S.209-211.
7. Beecher HK. 1955. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*, 159(17):1602-1606.

8. Blois SM, Barrientos G, Garcia MG, Orsal AS, Tometten M, Cordo-Russo RI, Klapp BF, Santoni A, Fernández N, Terness P, Arck PC. 2008. Interaction between dendritic cells and natural killer cells during pregnancy in mice. *J Mol Med*, 86(7):837-552.
9. Bohlmann MK, Luedders DW, Weichert J, Baumann K, Thill M, Diedrich K, Schleussner E, Hornemann A. 2009. Thrombophile Gerinnungsstörungen als Risikofaktoren für habituelle Aborte. *Der Gynäkologe*, 42(1):17-24.
10. Bortz J, Döring N. 2002. *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler*. Dritte Aufl. Berlin: Springer Verlag, S. 555-556.
11. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. 1999. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 14(11): 2868-2871.
12. Carlino C, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, Agostinis C, Bossi F, Mocci C, Sarazani F, Tedesco F, Santoni A, Gismondi A. 2008. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood*, 15;111(6):3108-3115.
13. Chan CW, Crafton E, Fan HN, Flook J, Yoshimura K, Skarica M, Brockstedt D, Dubensky TW, Stins MF, Lanier LL, Pardoll DM, Housseau F. 2006. Interferon-producing killer dendritic cells provide a link between innate and adaptive immunity. *Nat Med*, 12(2):207-213.
14. Check JH. 2012. The use of heparin for preventing miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 67(4):326-333.
15. Clark DA, Banwatt D, Chaouat G. 1993. Stress-triggered abortion in mice prevented by alloimmunization. *Am J Reprod Immunol*. 3:141-147.

16. Cooper BC, Gerber JR, McGettrick AL, Johnson JV. 2007. Perceived infertility-related stress correlates with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 88(3):714-717.
17. Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D, Zhang J, Borzychowski A, Ashkar AA, Black GP, Evans SS, Chantakru S, van den Heuvel M, Paffaro VA Jr, Yamada AT. 2003. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction*, 126(2):149-160.
18. Csapo AI, Pulkkinen MO, Kaihola HL. The effect of luteectomy-induced progesterone-withdrawal on the oxytocin and prostaglandin response of the first trimester pregnant human uterus. *Prostaglandins*, 4(3):421-429.
19. CytoChemia® AG (Hg). Unternehmen.
URL:http://www.CytoChemia.de/index.php?option=com_content&task=view&id=11&Itemid=273 [Stand: 25.08.2012].
20. Dadak C. Hrsg. 2011. Sexualität, Reproduktion, Schwangerschaft, Geburt: MCW Block 15. Vierte Aufl. Wien: Facultas Verlag, S. 230.
21. De Santis M, Quattrocchi T, Mappa I, Spagnuolo T, Licameli A, Chiaradia G, De Luca C. 2012. Folic Acid Use in Planned Pregnancy: An Italian Survey. *Matern Child Health J*. 2012 Jun 13. [Epub ahead of print].
22. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (Hrsg.). 2008. Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. AWMF 015/050 (S1).
23. DiNisio M, Peters L, Middeldorp S. 2005. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD004734.

24. Dongol A, Mool S, Tiwari P. 2011. Outcome of pregnancy complicated by threatened abortion. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 9(33):41-44.
25. Dosiou C, Giudice LC. 2005. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*, 26:44–62.
26. Dudenhausen J. 2003. *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Zweite Aufl. Berlin: De Gruyter, S. 162.
27. Ebbesen SM, Zachariae R, Mehlsen MY, Thomsen D, Højgaard A, Ottosen L, Petersen T, Ingerslev HJ. 2009. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod*, 24(9):2173-2182.
28. Edmonds DK, Linsay KS, Mitler JF, Williamson E, Wood PJ. 1982. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril*, 38(4):447-453.
29. Fachinfo (Hg.): LeukoNorm CytoChemia®®. URL: <http://www.fachinfo.de> [Stand: 27.03.2008].
30. Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Rohde A 2005. *Frauenheilkunde*. Dritte Aufl. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
31. Ferraretti AP, Goossens V, de Mouzon J, Bhattacharya S, Castilla JA, Korsak V, Kupka M, Nygren KG, Nyboe Andersen A; The European IVF-monitoring (EIM); Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2012. Assisted reproductive technology in Europe, 2008: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*, ;27(9):2571-2584.
32. Flynn L, Byrne B, Carton J, Kelehan P, O'Herlihy C, O'Farrelly C. 2000. Menstrual cycle dependent fluctuations in NK and T-lymphocyte subsets from non-pregnant human endometrium. *Am J Reprod Immunol*, 43(4):209-217.

33. Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, Holm JP, van der Meer J. 2007. Reduction of high fetal loss rate by anticoagulant treatment during pregnancy in antithrombin, protein C or protein S deficient women. *Br J Haematol*, 136(4):656-661.
34. Ghazeeri GS, Nassar AH, Younes Z, Awwad JT. 2012. Pregnancy outcomes and the effect of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91(6):658-678.
35. Greer IA, Nelson-Piercy C. 2005. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood*, 106(2):401-407.
36. Grimm ER. 1962. Psychological investigation of habitual abortion. *Psychosom Med* 24(4):369-378.
37. Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. 2004. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103(10):3695-3699.
38. Hanna J, Fitchett J, Rowe T, Daniels M, Heller M, Gonen-Gross T, Manaster E, Cho SY, LaBarre MJ, Mandelboim O. 2005. Proteomic analysis of human natural killer cells: insights on new potential NK immune functions. *Mol Immunol*, 42(4):425-431.
39. Hanna J, Mandelboim O. 2007. When killers become helpers. *Trends Immunol*, 28(5):201-206.
40. Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A. 2008. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, Apr;23(4):972-697.

41. Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, Siozaki A, Miwa N, Saito S. 2005. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 54(1):21-29.
42. Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, Kaplan B, Laskin CA, Glassner M, Munné S. 2012. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertil Steril*, 98(3):675-680.
43. Holzgreve W, Jonat W, Schneider K-T, Weiss J. Hrsg. 2007. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 521-524.
44. Hornemann A, Luedders DW, Kumbartski M, Thill M, Altgassen C, Diedrich, K, Bohlmann MK. 2009. Anatomische Ursachen habitueller Aborte. *Der Gynäkologe*, 42(1):11-16.
45. Inkster ME, Fahey TP, Donnan PT, Leese GP, Mires GJ, Murphy DJ. 2009. The role of modifiable pre-pregnancy risk factors in preventing adverse fetal outcomes among women with type 1 and type 2 diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 88(10):1153-1170.
46. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, Douglas AJ, Fest S, Knackstedt M, Klapp BF, Arck PC. 2003. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids*, 68(10-13):931-940.
47. Kitaya K, Yamaguchi T, Yasuo T, Okubo T, Honjo H. 2007. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? *J Reprod Immunol*, 76(1-2):45-53.

48. Klock SC, Chang G, Hiley A, Hill J. 1997. Psychological distress among women with recurrent spontaneous abortion. *Psychosomatics*, 38(5):503-507.
49. Krimmel CG. 2003. Ursachen habitueller Aborte und daraus resultierende Therapieoptionen unter besonderer Berücksichtigung immunologischer Aspekte (Dissertation). Tübingen: Eberhard-Karls-Universität.
50. Kuhn U, Campo R, Hinney B, Neumeyer H, Criel A, Gordts S, Kuhm W. 1993. Immunisierung mit Partner-Lymphozyten: Verbesserung der Schwangerschaftsrate bei Sterilitätspatienten. *Z Geburtshilfe Perinatol*, 197(5):209-214.
51. Kujovich JL. 2004. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*, 191(2):412-424.
52. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, Fait G, Lessing JB. 1999. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med*, 340(1):9-13.
53. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. 2009. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res*, 35(4):609-622.
54. Kwak-Kim JY, Chung-Bang HS, Ng SC, Ntrivalas EI, Mangubat CP, Beaman KD, Beer AE, 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.
55. Kwinecka-Dmitriew B, Zakrzewska M, Latos-Bieleńska A, Skrzypczak J. 2010. Frequency of chromosomal aberrations in material from abortions [Abstract]. *Ginekol Pol*. 81(12):896-901.

56. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT. 2011. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med.* 29(6):463-469.
57. Lee YL, Ng HP, Lau KS, Liu WM, O WS, Yeung WS, Kung AW. 2009. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril*, 91(5 Suppl):2104-2109.
58. Li DK, Liu L, Odouli R. 2003. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*, 327(7411):368.
59. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. 2012. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*, 25(2):180-189.
60. Lintsen AM, Verhaak CM, Eijkemans MJ, Smeenk JM, Braat DD. 2009. Anxiety and depression have no influence on the cancellation and pregnancy rates of a first IVF or ICSI treatment. *Hum Reprod*, 24(5):1092-1098.
61. Liu B, Li Z, Mahesh SP, Pantanelli S, Hwang FS, Siu WO, Nussenblatt RB. 2008. Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor negatively regulates activation of human primary natural killer (NK) cells by blocking proliferative signals and increasing NK cell apoptosis. *J Biol Chem*, 283(13):8202-8210.
62. LSG Nordrhein-Westfalen vom 10.3.2011, Az. L 5 KR 177/10.
63. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. 2007. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG*, 114(2):170-186.

64. Manaster I, Mandelboim O. 2008. The unique properties of human NK cells in the uterine mucosa. *Placenta*, 29 Suppl A:S60-S66.
65. Manaster I, Mandelboim O. 2010. The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol*, 63(6):434-444.
66. Markoff A, Gerdes S, Feldner S, Bogdanova N, Gerke V, Grandone E. 2010. Reduced allele specific annexin A5 mRNA levels in placentas carrying the M2/ANXA5 allele. *Placenta*, Oct;31(10):937-940.
67. Marzusch K, Steck T. Immunologische Vorgänge im Rahmen der Dezidualisation und beginnenden Plazentation. 1998. *Gynäkologe* 31(4): 346-352.
68. Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. 2012. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Apr;67(4):334-340.
69. Matthiesen SM, Frederiksen Y, Ingerslev HJ, Zachariae R. 2011. Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. *Hum Reprod*, 26(10):2763-2776.
70. Mayanil CS, Ichi S, Farnell BM, Boshnjaku V, Tomita T, McLone DG. 2011. Maternal intake of folic acid and neural crest stem cells. *Vitam Horm*, 87:143-173.
71. Michimata T, Ogasawara MS, Tsuda H, Suzumori K, Aoki K, Sakai M, Fujimura M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. 2002. Distributions of endometrial NK cells, B cells, T cells, and Th2/Tc2 cells fail to predict pregnancy outcome following recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol*, 47:196–202.
72. Milad MP, Klock SC, Moses S, Chatterton R. 1998. Stress and anxiety do not result in pregnancy wastage. *Hum Reprod*, 13(8):2296-2300.

73. Miller JF, Williamson EM, Glu J. 1981. Fetal loss after implantation. *Lancet* 2(8194):554-556.
74. Modrow S, Falke D, Truyen U, Schätzl H. 2010. *Molekulare Virologie*. Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag.
75. Moffett A, Loke C. 2006. Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nat Rev Immunol*, 6(8):584-594.
76. Moffett-King A. 2002. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*, 2(9):656-663.
77. Nakano Y, Oshima M, Sugiura-Ogasawara M et al. 2004. Psychological predictors of successful delivery after unexplained recurrent sponateous abortions: a cohort study. *Acta Psychiatr Scand*, 109(6):440-446.
78. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. 2012. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 67(4):304-310.
79. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. 2012. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 67(4):304-310.
80. Nakashima A, Shima T, Inada K, Ito M, Saito S. 2012. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 67(4):304-310.
81. Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. 2006. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstretical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 91(7):2587-2591.

82. Nelson DB, Grisso JA, Joffe MM, Brensinger C, Shaw L, Datner E. 2003. Does stress influence early pregnancy loss? *Ann Epidemiol*, 13(4):223-229.
83. Nelson DB, McMahon K, Joffe M, Brensinger C. 2003. The effect of depressive symptoms and optimism on the risk of spontaneous abortion among innercity women. *J Womens Health (Larchmt)*, 12(6):569-576.
84. Nepomnaschy PA, Welch KB, McConnell DS, Low BS, Strassmann BI, England BG. 2006. Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 7;103(10):3938-3942.
85. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. 2001. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ*, 322: 266–270
86. Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Chung-Bang H, Ng SC, Beaman KD, Mantouvalos HP, 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.
87. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. 2000. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 73(2):300–304.
88. O'Hare T, Creed F. 1995. Life events and miscarriage. *Br J Psychiatry*, 167(6):799-805.
89. Parker VJ, Douglas AJ. 2010. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J Reprod Immunol*, 85(1):86-92.

90. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, 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(9):1020-1024.
91. Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. 2005. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 84:980–984.
92. Raghupathy R. 1997. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*, 18(10):478-482.
93. Rand JH, Wu XX, Guller S, Gil J, Guha A, Scher J, Lockwood CJ. 1994. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*, Dec;171(6):1566-1572.
94. Robson A, Harris LK, Innes BA, Lash GE, Aljunaidy MM, Aplin JD, Baker PN, Robson SC, Bulmer JN. 2012. Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *FASEB*, Dec;26(12):4876-4885
95. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. 2012. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril*, Aug;98(2):383-388.
96. Rouas-Freiss N, Gonçalves RM, Menier C, Dausset J, Carosella ED. 1997. Direct evidence to support the role of HLA-G in protecting the fetus from maternal uterine natural killer cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94(21):11520-11525.
97. Sanguansermsri D, Pongcharoen S. 2008. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 26(2-3):171-181.

98. Scarpellini F, Sbracia M. 2009. Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*, Nov;24(11):2703-2708.
99. SG Detmold vom 5.3.2010, Az. S 3 KR 70/08.
100. Shakhar K, Ben-Eliyahu S, Loewenthal R, Rosenne E, Carp H. 2003. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 80:368–375.
101. Shakhar K, Rosenne E, Loewenthal R, Shakhar G, Carp H, Ben-Eliyahu S. 2006. High NK cell activity in recurrent miscarriage: what are we really measuring? *Hum Reprod*, 21(9):2421-2425.
102. Shea AK, Steiner M. 2008. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res*, 10(2):267-278.
103. Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kishi R, Onoe K, Minakami H, Yamada H. 2004. No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod*, 19:1018–1024.
104. Souza SS, Ferriani RA, Santos CM, Voltarelli JC. 2002. Immunological evaluation of patients with recurrent abortion. *J Reprod Immunol*, 56:111–121.
105. Speer R, Dudenhausen J. 2009. Endokrinopathien als Ursachen habitueller Aborte. *Der Gynäkologe*, 42(1):31-34.
106. Statistisches Bundesamt (Hg.): Statistik der Geburten. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=C2E7903381B3B730659ACC48363B85FF.tomcat_GO_1_2?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12612 [Stand: 18.08.2012].

107. Steck T. 2001. Diagnostik bei habituellen Aborten. *Gynäkol. Prax.*, 25(1): 49-54.
108. Stern JJ, Coulam CB. 1993. Current status of immunologic recurrent pregnancy loss. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, 5(2):252-259.
109. Stirrat GM. 1990. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 336(8716):673-675.
110. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 148(2):140-146.
111. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. 2002. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod*, 17(10):2580-2584.
112. Tempfer C. 2009. Habituellem Abort - genetische Ursachen. *Der Gynäkologe* 42(1):7-10.
113. Tietze C, Guttmacher AF, Rubin S. 1950. Unintentional abortion in 1497 planned pregnancies. *J Am Med Assoc.*, 142(17):1348-1350.
114. Tuckerman E, Laird SM, Prakash A, Li TC. 2007. Prognostic value of the measurement of uterine natural killer cells in the endometrium of women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 22:2208–2213.
115. URL: <http://openjur.de/u/148658.html>
[Stand: 18.08.2012].
116. URL: http://www.anhaltspunkte.de/zeitung/urteile/L_5_KR_177.10.htm
[Stand: 18.08.2012].

117. Von Rango U. 2008. Fetal tolerance in human pregnancy - a crucial balance between acceptance and limitation of trophoblast invasion. *Immunol Lett*, 115(1):21-32.
118. Von Wolff M, Thaler CJ, Strowitzki T, Broome J, Stolz W, Tabibzadeh S. 2000. Regulated expressions of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod*, 6:627-634.
119. Wang Q, Li TC, Wu YP, Cocksedge KA, Fu YS, Kong QY, Yao SZ. 2008. Reappraisal of peripheral NK cells in women with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*, 17:814–819.
120. Warburton D, Fraser F. 1964. Spontaneous abortion risks in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet*, 16(1): 1–25.
121. WHO. 1977. Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56(3):247-253.
122. WHO. De Onis M. 2006. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age : methods and development.
URL: http://www.who.int/childgrowth/standards/Technical_report.pdf [Stand: 08.09.2012].
123. Wilcox AJ, Barid DD, Weinberg CR. 1999. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 340(23): 1796-1799.

124. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Barid DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319(4): 189-194.
125. Winger EE, Reed JL. 2008. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*, Jul;60(1):8-16.
126. Würfel W. 2010. Immunologische Aspekte der ungewollten Kinderlosigkeit. *Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol*, 6(3):186-204
127. Würfel W, Fiedler K, Krüsmann G, Smolka B, von Hertwig I. 2001. Verbesserungen der Behandlungsergebnisse durch LeukoNorm CytoChemia®® bei Patientinnen mit mehrfachen, frustranen IVF- oder ICSI-Behandlungszyklen. *Zentralbl Gynakol*, 123:361-365.
128. Würfel W, Reischl M, Santjohanser C, von Hertwig I, Laubert I, Krüsmann G. 2009. Wiederholte Spontanaborte: Erfahrungen mit der Arzneispezialität LNCC. *Frauenarzt*, 50(2):140-145.
129. Würfel W, Santjohanser C, Hirv K, Bühl M, Meri O, Laubert I, von Hertwig I, Fiedler K, Krüsmann J, Krüsmann G. 2010. High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors. *Hum Reprod*, Aug;25(8):2151-2152.
130. Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Shimada S, Kobashi G, Minakami H. 2003. Pre-conceptional natural killer cell activity and percentage as predictors of biochemical pregnancy and spontaneous abortion with normal chromosome karyotype. *Am J Reprod Immunol*, 50:351-354.

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank.

An erster Stelle möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Wolfgang Würfel vom Kinderwunsch Centrum München, für die freundliche Überlassung des Themas und die stets hilfreiche und intensive Betreuung bedanken. Er war mir zu jeder Zeit ein engagierter und geduldiger Doktorvater, dem ich für seine motivierende und professionelle Anleitung sowie für wertvollen Verbesserungsvorschläge sehr dankbar bin.

Nicht minder großer Dank geht an die Geschäftsführerin des Kinderwunsch Centrums München, Frau Irma Fiedler, unter anderem für die finanzielle Unterstützung bei der Versendung der Fragebögen und der Beschaffung von Fachliteratur.

Ein besonderer Dank gilt auch den Patientinnen, die mir Ihre Daten für die Studie per Fragebogen zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt bin ich meinen Eltern dankbar für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch während meiner Dissertation.

Lebenslauf

Persönliche Daten geboren am 20. März 1977 in München

Schulbildung

1983 - 1997 Grundschule und Gymnasium in München

Berufsausbildung

2003 - 2010 Studium Humanmedizin Medizinische Hochschule Hannover und Universität Regensburg

10/ 2006 Erstes Staatsexamen Humanmedizin Universität Regensburg

11/ 2010 Zweites Staatsexamen Humanmedizin Universität Regensburg

Famulaturen

2007 Innere Medizin: Caritas Krankenhaus St. Josef Regensburg

2007 Anästhesiologie: Universitätsklinik Regensburg

2008 Pädiatrie: Praxis Dr. Heuschmann, Regensburg

2008 Innere Medizin / Allgemeinmedizin: Praxis Drs. Haas, Regensburg

Praktisches Jahr

08/ 2009 – 12/ 2009 Chirurgie: Caritas Krankenhaus St. Josef, Regensburg

12/ 2009 – 04/ 2010 Innere Medizin: Klinik der Barmherzigen Brüder, Regensburg

04/ 2010 – 07/ 2010 Pädiatrie: Klinik St. Hedwig, Regensburg

Berufstätigkeit

03/ 2011 - 08/ 2011 Assistenzärztin für Innere Medizin: Barmherzige Brüder, Schwandorf

Seit 09/ 2011 Assistenzärztin für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin: Barmherzige Brüder, Straubing

Straubing, 05.07.2013

Veröffentlichung der Ergebnisse

Teile der vorliegenden Arbeit sind wie folgt veröffentlicht worden:

Würfel W, Reischl M, Santjohanser C, von Hertwig I, Laubert I, Krüsmann G. 2009.
Wiederholte Spontanaborte: Erfahrungen mit der Arzneyspezialität LNCC. Frauenarzt,
50(2):140-145