

3. Ergebnisbeschreibung

3.1 Vergleich zwischen Frauen mit konsekutivem Abort und Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft

3.1.1 Corticotropin Releasing Hormone (CRH)

CRH ist signifikant erhöht bei Frauen mit konsekutivem Abort

Eine Erhöhung an CRH ist bei Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsretardierung und drohender Frühgeburt bekannt (Karteris et al. 2001). Der Ursache für eine CRH-Erhöpfung werden Störungen bei der Implantation zugeschrieben (McLean et al. 1999). Diese Muster für CRH werden in der Frühschwangerschaft angelegt (McLean et al. 1995), so dass eine CRH-Erhöpfung auch beim Abort denkbar ist. Die CRH-Konzentration, gemessen im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW, war bei den Schwangeren, die konsekutiv einen Abort erlitten, signifikant höher als bei den Schwangeren, deren Schwangerschaft komplikationslos verlief ($P = 0,015$).

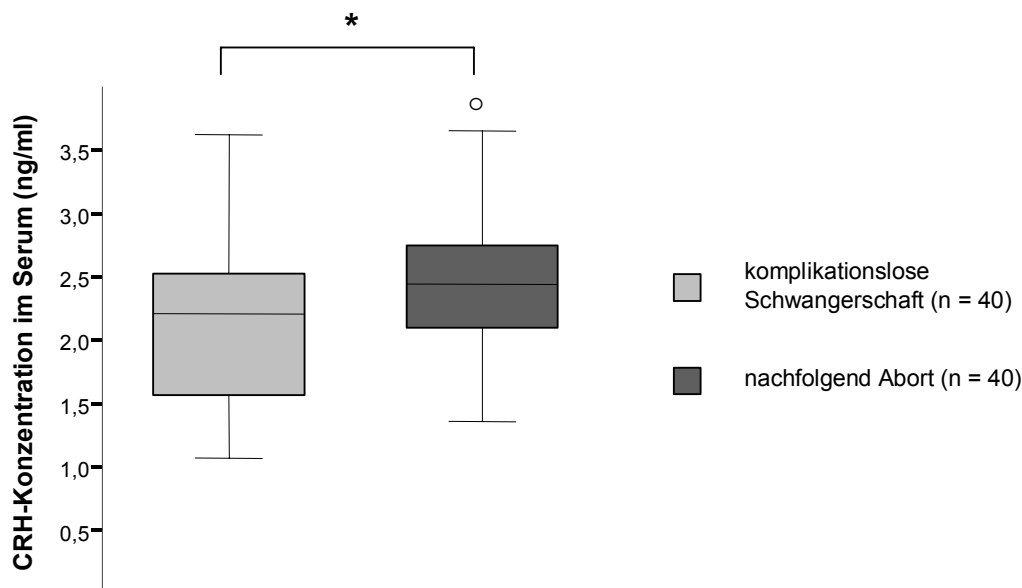


Abb. 3 Corticotropin Releasing Hormone-Konzentration im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. * = Bei Frauen mit konsekutivem Abort war die CRH-Konzentration signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft ($P = 0,015$).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass CRH auf einen konsekutiven Abort hinweisen kann und früh in der Schwangerschaft verändert ist. Bisher wurde CRH als Marker für einen Abort wenig Bedeutung zugeschrieben, jedoch erscheint eine CRH-Erhöpfung als Zeichen für eine

Ergebnisbeschreibung

Störung beim Implantationsvorgang, die sowohl zur Fehlgeburt als auch zu späteren Schwangerschaftskomplikationen führen kann, durchaus nachvollziehbar.

Tab. 2 Deskriptive Statistik CRH

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Corticotropin Releasing Hormone in ng/ml Kontrollgruppe	40	1,08	3,63	2,1283	,63128
Corticotropin Releasing Hormone in ng/ml Abortgruppe	40	1,36	4,17	2,4749	,61372

3.1.2 Progesteron

Progesteron ist signifikant vermindert bei Frauen mit konsekutivem Abort

Aus Tiermodellen ist bekannt, dass das Fehlen von Progesteron über eine Atrophie der Dezidua zum Abort führt (Deanesly 1973). Die Progesteronkonzentration, gemessen im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW, war bei den Schwangeren, die konsekutiv einen Abort erlitten, signifikant geringer als bei den Schwangeren, deren Schwangerschaft komplikationslos verlief ($P < 0,001$).

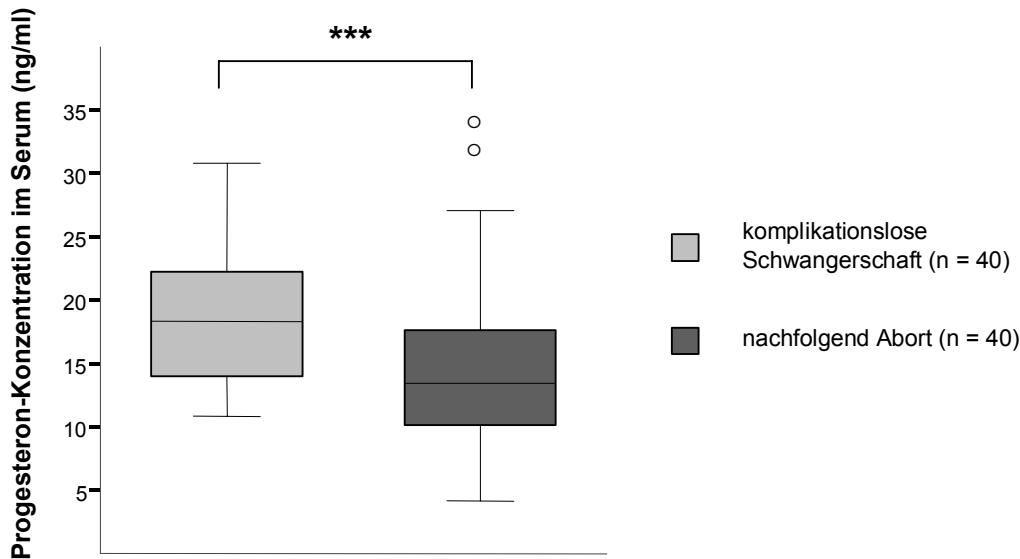


Abb. 4 Progesteronkonzentration im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. *** = Bei Frauen mit konsekutivem Abort war die Progesteronkonzentration signifikant niedriger als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft ($P < 0,001$).

Wie erwartet zeigten sich bei Frauen mit konsekutivem Abort deutlich niedrigere Progesteronspiegel, die über eine Beeinflussung des Zytokinprofils zum Abort führen können. Es lässt sich jedoch keine Aussage über die Ursache des Progesterondefizits treffen. Ein möglicher Grund dafür ist die Stress bzw. Inflammationsbedingte Verminderung der Progesteronproduktion.

Tab. 3 Deskriptive Statistik Progesteron

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Progesteron in ng/ml Kontrollgruppe	40	10,91	30,82	18,5127	5,16973
Progesteron in ng/ml Abortgruppe	40	4,17	33,85	14,1839	6,58176

3.1.3 CD8⁺ Zellen

Es besteht kein signifikanter Unterschied der CD8⁺ Zellen zwischen den beiden Gruppen

Hinsichtlich der CD8⁺ Zellen im peripheren Blut, die u. a. für die Produktion von PIBF verantwortlich sind, ließ sich zwischen Frauen mit konsekutivem Abort und Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft kein signifikanter Unterschied feststellen (P = 0,378).

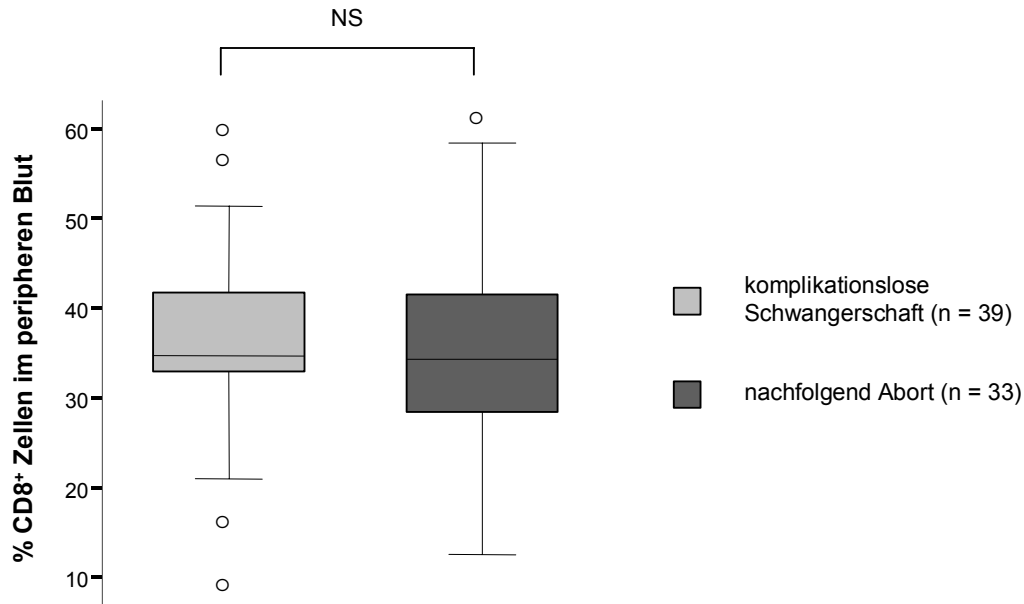


Abb. 5 CD8⁺ Zellen im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. NS = Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (P = 0,378).

Die CD8⁺ Zellen können sowohl Th1- als auch Th2-Zytokine produzieren und daher sowohl abortogen als auch schwangerschaftsprotektiv wirken (Joachim et al. 2001). Durch die Produktion von PIBF wird ihnen eher eine protektive Rolle zugesprochen. Die vorliegende Studie gibt keinen Hinweis auf die Bedeutung von CD8⁺ Zellen des peripheren Blutes in Bezug auf den Abort.

Tab. 4 Deskriptive Statistik CD8

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CD8 gesamt Kontrollgruppe	39	8,77	59,48	36,4274	9,94997
CD8 gesamt Abortgruppe	33	12,56	60,97	35,1506	11,47204

3.1.4 CCR5⁺ Zellen

Der Anteil CCR5⁺ Zellen ist signifikant erhöht bei Frauen mit konsekutivem Abort

T-Helfer-Zellen, die die inflammatorischen Th1-Zytokine produzieren, exprimieren den Oberflächenmarker CCR5 und gelten als abortogen. Der Anteil an CCR5⁺ Zellen war bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (P = 0,044).

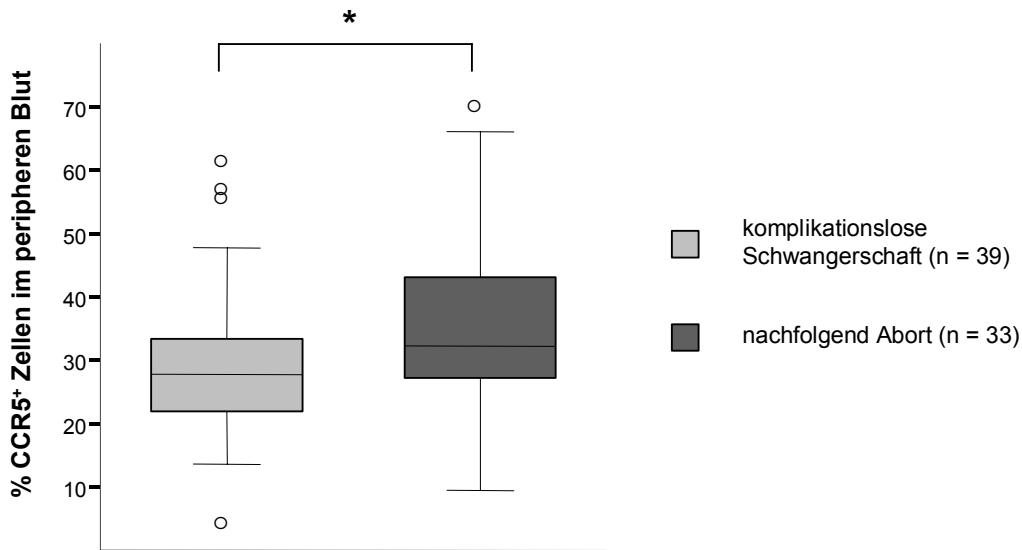


Abb. 6 CCR5⁺ Zellen im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. * = Bei Frauen mit konsekutivem Abort war der Anteil an CCR5⁺ Zellen signifikant höher (P = 0,044).

Dieses Ergebnis ist übereinstimmend mit der Annahme, dass durch einen Mangel an Progesteron bzw. PIBF das Zytokinprofil durch inflammatorische Th1-Zytokine wie TNF- α , IFN- γ und IL-12, geprägt ist und dass – durch diese Zytokine getriggert – es über eine Aktivierung der Prothrombinase fgl2 zum Abort kommt.

Tab. 5 Deskriptive Statistik CCR5

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
CCR5 gesamt Kontrollgruppe	39	4,00	61,07	29,7997	12,15838
CCR5 gesamt Abortgruppe	33	9,52	69,80	35,9042	14,12503

3.1.5 CCR4⁺ Zellen

Der Anteil CCR4⁺ Zellen ist signifikant erhöht bei Frauen mit konsekutivem Abort

T-Helfer-Zellen, die die antiinflammatorischen Th2-Zytokine produzieren, exprimieren den Oberflächenmarker CCR4 und gelten als schwangerschaftsprotektiv. Der Anteil an CCR4⁺ Zellen war bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft ($P < 0,001$).

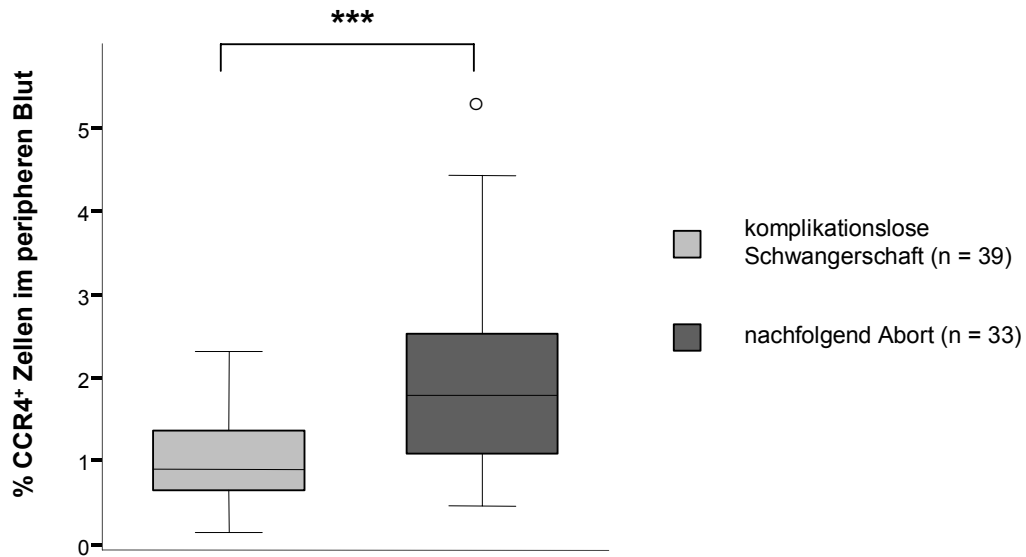


Abb. 7 CCR4⁺ Zellen im peripheren Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. *** = Bei Frauen mit konsekutivem Abort war der Anteil an CCR4⁺ Zellen signifikant höher ($P < 0,001$).

Tab. 6 Deskriptive Statistik CCR4

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
CCR4 gesamt Kontrollgruppe	39	,14	2,32	1,0621	,51063
CCR4 gesamt Abortgruppe	33	,47	5,25	2,0352	1,18939

3.1.6 CD57⁺ Zellen

Der Anteil CD57⁺ Zellen ist signifikant erhöht bei Frauen mit konsekutivem Abort

Die präkonzeptionelle Bestimmung der NK-Zellen des peripheren Blutes kann Aufschluss über das Abortrisiko geben: so hatten Frauen mit einer erhöhten Anzahl von NK-Zellen ein höheres Risiko, einen Abort zu erleiden (Aoki et al. 1995). Der Anteil an CD57⁺ Zellen, die die NK-Zellen des peripheren Blutes darstellen, war bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (P = 0,01).

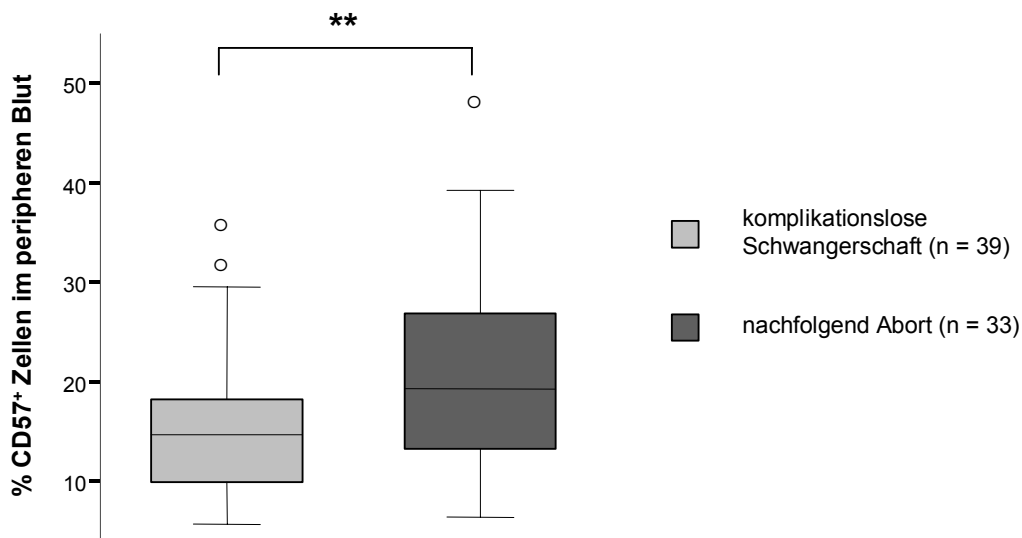


Abb. 8 CD57⁺ Zellen im Blut von Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. ** = Bei Frauen mit konsekutivem Abort war der Anteil an CD57⁺ Zellen signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (P = 0,01).

Tab. 7 Deskriptive Statistik CD57

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CD57 gesamt Kontrollgruppe	39	5,68	35,56	15,0146	6,99544
CD57 gesamt Abortgruppe	33	6,34	47,88	20,7091	10,05748

3.1.7 Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Der PSQ-Score ist erhöht bei Frauen mit konsekutivem Abort

Aus dem Perceived Stress Questionnaire zum wahrgenommenen Stress wurde ein Punktwert errechnet. Dieser PSQ-Score war bei Frauen mit konsekutivem Abort höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($P = 0,136$).

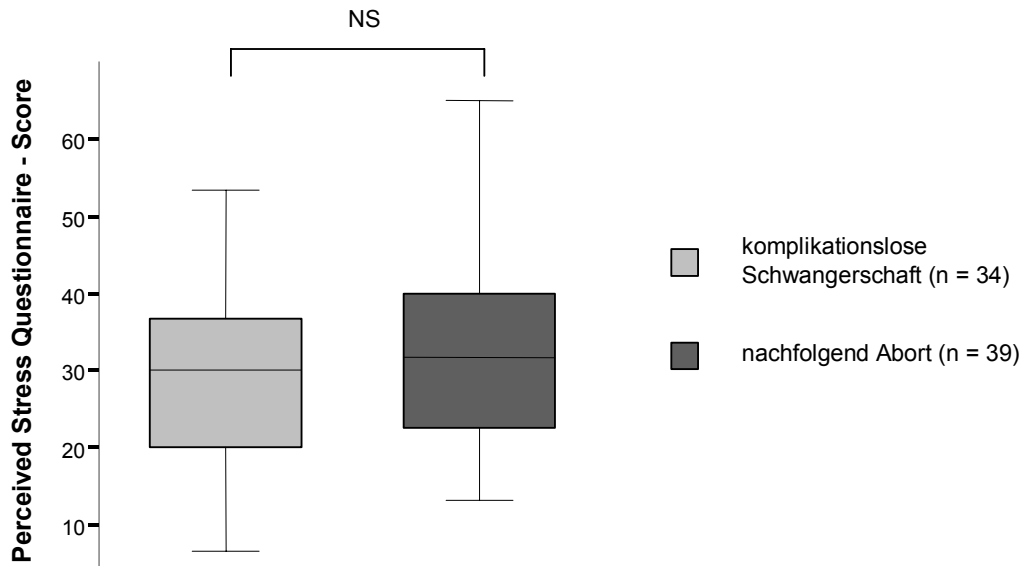


Abb. 9 Perceived Stress Questionnaire-Score bei Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. NS = Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($P = 0,136$).

Um neben dem Gesamt-Score auch die einzelnen Elemente des Fragebogens zu vergleichen, wurde der Fragebogen in die vier Unterskalen „Sorgen“, „Anspannung“, „Fehlen an Freude“ und „Anforderungen“ aufgeteilt und erneut analysiert.

Tab. 8 Deskriptive Statistik PSQ

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Perceived Stress Questionnaire Kontrollgruppe	34	6,67	53,33	27,7453	11,50169
Perceived Stress Questionnaire Abortgruppe	39	13,33	65,00	32,8633	12,04834

3.1.8 PSQ-Demands-Scale (Unterskala Anforderungen)

Der Wert der PSQ-Demands-Scale ist signifikant höher bei Frauen mit konsekutivem Abort

In der Analyse der drei Unterskalen „Sorgen“, „Anspannung“ und „Mangel an Freude“ zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tab. 9 Unterskalen des PSQ (Sorgen, Anspannung, Mangel an Freude)

	Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (mittlerer Rang) (n = 38)	Frauen mit konsekutivem Abort (mittlerer Rang) (n = 40)	Signifikanzniveau (NS = nicht signifikant)
Sorgen	36,43	42,41	P = 0,238 (NS)
Anspannung	36,21	42,63	P = 0,208 (NS)
Mangel an Freude	39,59	37,46	P = 0,671 (NS)

Die Unterskala „Anforderungen“ (Demands-Scale) jedoch zeigte einen signifikant höheren Wert bei Frauen mit konsekutivem Abort im Vergleich zu Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (P = 0,042).

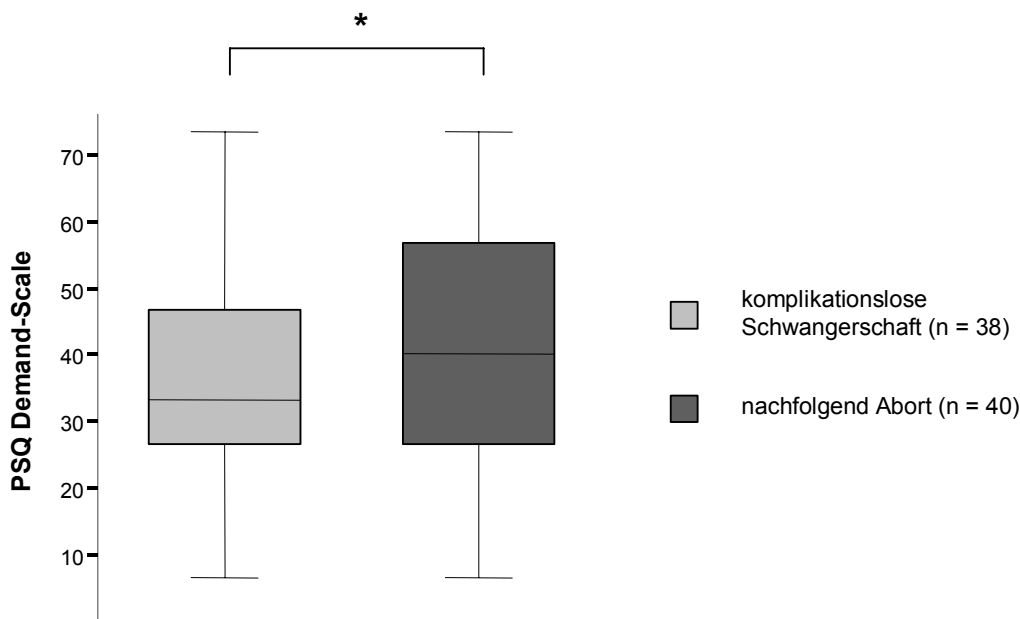


Abb. 10 PSQ-Demands-Scale (Unterskala „Anforderungen“ des PSQ) bei Schwangeren vor der 12. SSW bei komplikationsloser Schwangerschaft und nachfolgendem Abort. * = Bei Frauen mit konsekutivem Abort fand sich ein signifikant höherer Wert als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft (P = 0,042).

Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht alle potentiellen Stressoren Einfluss auf den Abort nehmen. Die internalen Stressoren (Sorgen, Anspannung, Mangel an Freude) scheinen geringen Einfluss zu haben, während der externe Stressor „Anforderungen“ bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant erhöht ist.

Ergebnisbeschreibung

Tab. 10 Deskriptive Statistik PSQ Demands Scale

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
PSQ Demands Scale Kontrollgruppe	38	6,67	73,33	33,8597	16,13643
PSQ Demands Scale Abortgruppe	40	6,67	73,33	41,6663	17,06289

3.2 Regressionsanalyse

3.2.1 Gebietsweise Durchführung der logistischen Regression

Anhand einer Regressionsanalyse wurden innerhalb der gemessenen Werte diejenigen Parameter identifiziert, die einen signifikanten Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang haben. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen wurde die logistische Regression gebietsweise durchgeführt. Hier wurden auch das Alter und die Schwangerschaftswoche als Parameter einbezogen.

3.2.1.1 Schritt 1: Alter, SSW, PSQ

In die erste Rechnung wurden das Alter, die Schwangerschaftswoche und der PSQ-Score einbezogen.

Tab. 11 Variablen im Schritt 1

	Regressionskoeffizient B	Signifikanz
Alter	-,008	,891
SSW	,135	,447
PSQ	,038	,073

Der PSQ-Score ($P = 0,073$) wurde beibehalten, das Alter ($P = 0,891$) und die Schwangerschaftswoche ($P = 0,447$) zeigten keinen signifikanten Einfluss und wurden nicht weiter in die folgenden Berechnungen einbezogen.

3.2.1.2 Schritt 2: Progesteron, CRH, CCR5

In die zweite Rechnung wurden die Progesteronkonzentration, die CRH-Konzentration und der Anteil an CCR5⁺ Zellen einbezogen.

Tab. 12 Variablen im Schritt 2

	Regressionskoeffizient B	Signifikanz
Progesteron	-,078	,100
CRH	1,115	,017
CCR5	,047	,032

Alle Variablen, Progesteron ($P = 0,1$), CRH ($P = 0,017$) und CCR5 ($P = 0,032$), zeigten einen signifikanten Einfluss.

3.2.1.3 Schritt 3: CCR4, CD8, CD57

In die dritte Rechnung wurden der Anteil an CCR4⁺, CD8⁺ und CD57⁺ Zellen einbezogen.

Tab. 13 Variablen im Schritt 3

	Regressionskoeffizient B	Signifikanz
CCR4	1,567	,001
CD8	-,014	,670
CD57	,086	,028

CCR4 (P = 0,001) und CD57 (P = 0,028) zeigten einen signifikanten Einfluss, CD8 (P = 0,67) wurde nicht beibehalten.

3.2.1.4 Schritt 4: PSQ, Progesteron, CRH, CCR5, CCR4, CD57

Mit den Variablen, die in den Schritten 1-3 einen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable gezeigt hatten (PSQ, Progesteron, CRH, CCR5, CCR4, CD57), wurde erneut die logistische Regression durchgeführt.

Tab. 14 Variablen im Schritt 4

	Regressionskoeffizient B	Signifikanz
Progesteron	-,023	,672
CCR5	,042	,145
PSQ	,062	,044
CRH	,838	,088
CCR4	1,676	,002
CD57	,090	,029

Dabei zeigte sich, dass der PSQ-Score (P = 0,044), die CRH-Konzentration (P = 0,088), der Anteil an CCR4⁺ Zellen (P = 0,002) und der Anteil an CD57⁺ Zellen (P = 0,029) den Schwangerschaftsausgang signifikant beeinflussen. Die Progesteronkonzentration (P = 0,672) und der Anteil an CCR5⁺ Zellen (P = 0,145) zeigten keinen signifikanten Einfluss.

3.2.2 Wahrscheinlichkeitsmodell

Mittels der logistischen Regression kann nun die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der – anhand der in Schritt 4 bestimmten Variablen (PSQ-Score, CRH-Konzentration, CCR4⁺ Zellen, CD57⁺ Zellen) – vorhergesagt werden kann, ob ein Abort auftritt oder die Schwangerschaft komplikationslos verläuft.

Ergebnisbeschreibung

Tab. 15 Klassifizierungstabelle

Beobachtet		Vorhergesagt		
		Schwangerschaftsausgang		Prozentsatz der Richtigen
		komplika- tions- lose Schwanger- schaft	nachfolgend Abort	
Schwangerschaftsausgang	komplika- tionslose Schwangerschaft	27	7	79,4
	nachfolgend Abort	6	26	81,3
Gesamtprozentsatz				80,3

Die Tab. 15 zeigt, dass in diesem Fall (bei einer Fallzahl von $n = 40$ je Gruppe) anhand der Parameter PSQ-Score, CRH-Konzentration, CCR4⁺ Zellen und CD57⁺ Zellen mit einer Wahrscheinlichkeit von 79,4% eine komplikationslose Schwangerschaft und mit einer Wahrscheinlichkeit von 81,3% ein Abort richtig vorhergesagt werden würde.

Die Regressionsanalyse zeigt, dass Stress einen signifikanten Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang hat (sowohl der PSQ-Gesamt-Score als auch die Unterskala „Anforderungen“; Ergebnis für PSQ-Demands-Scale in der Regressionsanalyse nicht dargestellt), auch wenn im Vergleich beider Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PSQ-Gesamt-Score festzustellen ist.

Zur Wahrscheinlichkeit der richtigen Vorhersage für den Schwangerschaftsausgang ist anzumerken, dass die Fallzahl für diese Berechnung zu klein ist, so dass dieses Wahrscheinlichkeitsmodell mit einer angemessenen Fallzahl validiert werden müsste. Hierauf wird in der Diskussion weiter eingegangen.