

4. Diskussion

4.1 Interpretation der Ergebnisse

4.1.1 Corticotropin Releasing Hormone (CRH)

CRH ist ein wichtiger Parameter, um das Risiko eines Abortes abzuschätzen

In der vorliegenden Studie wurden bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant höhere CRH-Werte gemessen als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft. Erhöhte CRH-Werte in der Frühschwangerschaft (vor der 12. SSW gemessen) können auf die Gefahr einer Fehlgeburt hinweisen. Anhand der Regressionsanalyse konnte gezeigt werden, dass CRH einen signifikanten Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang (in diesem Fall Abort oder komplikationslose Schwangerschaft) hat. In Kombination mit den Werten CCR4, CD57 und PSQ-Score ist CRH als wichtiger Parameter zu werten, um das Risiko eines Abortes abzuschätzen.

CRH ist bei Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsretardierung und Frühgeburt erhöht

Bisher wurde CRH vor allem hinsichtlich seines prädiktiven Wertes als Marker einer drohenden Frühgeburt untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei einer konsekutiven Frühgeburt bereits ab der 20. SSW erhöhte Plasmaspiegel an CRH vorlagen (Hobel et al. 1999). Erhöhte Plasma-CRH-Spiegel wurden auch bei Präeklampsie und intrauteriner Wachstumsretardierung gesehen (Karteris et al. 2001). Es gibt jedoch kaum Daten über CRH als Marker einer drohenden Fehlgeburt.

Ist CRH geeignet, um Frühaborte zu identifizieren?

Das Ergebnis der vorliegenden Studie zeigt eine signifikante Erhöhung des CRH-Plasma-Spiegels bei Frauen mit konsekutivem Abort im Vergleich zu Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft, der somit als Prädiktor eines drohenden Schwangerschaftsverlustes herangezogen werden könnte. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu einer Studie von Sorem et al., die zu dem Schluss kommen, dass die maternale CRH-Plasma-Konzentration nicht geeignet ist, um einen Frühabort zu identifizieren. Möglicherweise war die Anzahl der Patienten der genannten Studie nicht ausreichend: beim Vergleich von acht Abortpatientinnen mit 33 Frauen mit einer komplikationslosen Schwangerschaft wurden keine Unterschiede hinsichtlich der CRH-Plasma-Konzentration in der Frühschwangerschaft gefunden (Sorem et al. 1996).

CRH ist beim Frühabort intrauterin erhöht

In einer anderen Studie fanden Madhappan et al. erhöhte intrauterine CRH-Spiegel im Abortmaterial von Patientinnen mit einem Spontanabort. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass sowohl mütterlicher psychischer Stress als auch lokaler fetaler Stress zu einer lokalen CRH-Freisetzung führt, die mit spontanen Aborten assoziiert ist (Madhappan et al. 2003). Dieses Ergebnis wird durch die Daten der vorliegenden Studie ergänzt und unterstützt.

Störungen bei der Implantation können zu einer CRH-Erhöpfung führen

Nach McLean et al. werden die Muster der CRH-Konzentrationen in der Frühschwangerschaft erworben und bleiben während der gesamten Schwangerschaftsdauer bestehen (McLean et al. 1995). Da CRH eine wichtige Rolle bei der Dezidualisation und Implantation spielt (Zoumakis et al. 2000), die kritische Momente bei der Entwicklung eines Abortes aber auch bei der Entstehung späterer Schwangerschaftskomplikationen darstellen, erscheint es plausibel, dass auch beim Abort erhöhte CRH-Konzentrationen in der Frühschwangerschaft etabliert werden.

Die unzureichende Einwanderung des Trophoblasten führt zu einer mangelhaften Ausbildung der utero-plazentaren Gefäße

Burton et al. beschreiben Abort und Präeklampsie als zwei unterschiedliche Symptome Plazenta assoziierter Störungen, die sich in unterschiedlichen Schwangerschaftsphasen manifestieren, die jedoch auf den gleichen Entstehungsmechanismus zurückzuführen sind. Zugrunde liegt eine mangelhafte Implantation mit unzureichender Invasion der Trophoblasten in die Spiralarterien. Normalerweise bewirken die Trophoblastzellen während der Embryogenese einen teilweisen Verschluss der Gefäße zum Schutz vor oxidativem Stress in Form von freien Radikalen. Nach Abschluss dieser empfindlichen Phase vervielfachen sich der Blutfluss und die Sauerstoffzufuhr. Ist in diesem Stadium eine Steigerung nicht möglich, kommt es zu einer Mangelversorgung, die sich als Abort oder Präeklampsie äußert (Burton et al. 2004). Es ist vorstellbar, dass ein möglicherweise Stress bedingter Anstieg von CRH in der Frühschwangerschaft über die vasodilatative Wirkung eine Schädigung des Embryos durch oxidativen Stress verursacht und so zum Abort führen kann. Andererseits könnte der Anstieg von CRH auch als Reaktion auf eine Mangelversorgung mit Sauerstoff infolge einer fehlerhaften Ausbildung des utero-plazentaren Gefäßkreislaufes angesehen werden.

Stress aktiviert die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse

Stress führt über eine verlängerte Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zu einer verstärkten Produktion von CRH (Knackstedt et al. 2005). CRH hemmt einerseits die Progesteronproduktion und konsekutiv die Sekretion des immunmodulatorischen PIBF und bewirkt andererseits über eine vermehrte Sekretion von Glukokortikoiden einen Th1-Shift mit einer verstärkten Produktion an Th1-Zytokinen wie TNF- α , die eine inflammatorische Reaktion verursachen und zur Apoptose plazentarer Zellen führen können (Knackstedt et al. 2005).

Bei der Erstellung der Standardkurve des CRH-ELISA wurde vom Protokoll abgewichen

Bei der Durchführung des CRH-ELISA wurde hinsichtlich der Erstellung der Standardkurve vom Protokoll des Herstellers abgewichen. Den vorgegebenen Verdünnungen des Herstellers wurden jedoch lediglich fünf weitere Verdünnungsstufen hinzugefügt, um eine genauere Kurve in dem begrenzten Bereich zu erhalten, in dem die Werte der Proben lagen.

4.1.2 Progesteron

Signifikant niedrigere Progesteron-Serumspiegel bei Frauen mit konsekutivem Abort

Progesteron ist, wie mehrfach in der Literatur erwähnt, essentiell für die Schwangerschaft (Deanesly 1973) und wird bei Stress vermindert produziert (Wiebold et al. 1986). In der vorliegenden Studie zeigten sich, wie aus Studien mit Tiermodellen zum Stress assoziierten Abort zu erwarten war (Joachim et al. 2003), deutlich signifikant erniedrigte Progesteron-Serumspiegel bei Frauen mit konsekutivem Abort im Vergleich zu Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft.

Eine systemische Immunaktivierung führt bei Mäusen ohne lokale Inflammation über eine gestörte ovarielle Funktion zu einem Progesteronmangel und zum Abort

Einen anderen Erklärungsansatz für die verminderte Progesteronproduktion in der Postimplantationsperiode bieten Erlebacher et al. mit einem Mausmodell, anhand dessen sie zeigen, dass die Aktivierung des angeborenen Immunsystem über die Bindung von CD40, verbunden mit der systemischen Produktion inflammatorischer Zytokine, zu einer gestörten ovariellen Funktion führt.

Diskussion

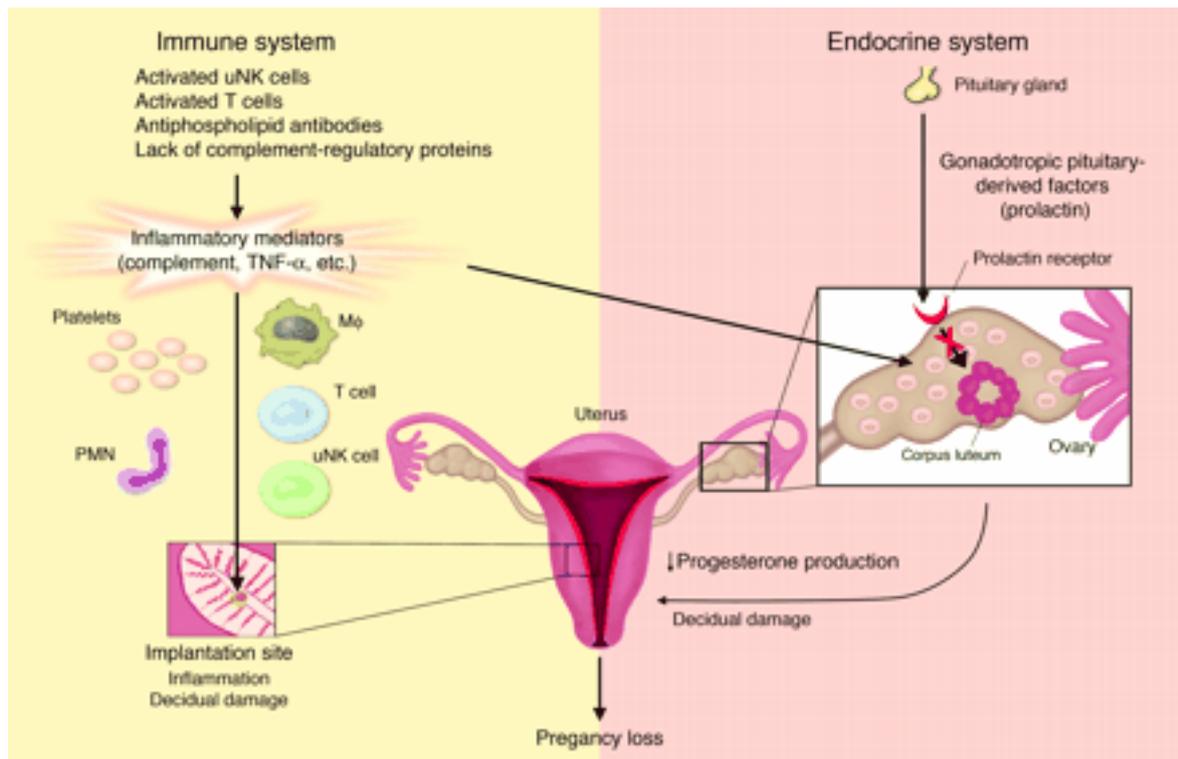


Abb. 11 Mögliche Verbindung zwischen Immun- und endokrinem System im Mausmodell (Salmon 2004).

Links: Durch aktivierte uterine NK-Zellen (uNK), aktivierte T-Zellen, Antiphospholipid-Antikörper und das Fehlen Komplement-inhibitorischer Proteine kommt es zur Ausschüttung von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren. Diese führen über die Aktivierung von Effektorzellen wie Makrophagen (M Φ), T-Zellen, NK-Zellen und polymorphonukleären Neutrophilen (PMN) zu einer lokalen Entzündungsreaktion mit fetalem und deziduaem Schaden und konsekutiv zum Abort.

Rechts: Die gleichen Entzündungsmediatoren führen über eine systemische Entzündungsreaktion zu einer Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse und einer ovariellen Resistenz gegenüber Gonadotropinen (bei Mäusen Prolactin). Über eine gestörte luteale Progesteronproduktion in der Postimplantationsphase kommt es zu einer Schädigung der Dezidua und so zum Abort.

Erlebacher et al. stellen die These auf, dass eine systemische Immunaktivierung die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse stört, dass über inflammatorische Zytokine eine ovarielle Resistenz gegenüber Gonadotropinen erzeugt und so die Progesteronproduktion im Corpus luteum gehemmt wird (Erlebacher et al. 2004). Damit wird eine neue Verbindung zwischen dem Immun- und dem endokrinen System hergestellt, die nicht nur Mechanismen am feto-maternalen Übergang, sondern auch die Wirkung von Entzündungsmediatoren bei systemischer Aktivierung des Immunsystems berücksichtigt (Salmon 2004). Die Abb. 11 zeigt schematisch die möglichen Mechanismen, die über eine lokale bzw. eine systemische inflammatorische Reaktion zum Abort führen. Dabei ist zu beachten, dass Prolactin bei Mäusen eine gonadotropine Wirkung hat, nicht aber beim Menschen (Salmon 2004).

Progesteron ist ein wichtiger Marker, um drohende Aborte zu identifizieren

Zusammenfassend ist zu sagen, dass erniedrigte Progesteronspiegel unterschiedlicher Ursache eine Gefahr für die Schwangerschaft darstellen und auf einen konsekutiven Abort hinweisen können. In der vorliegenden Studie zeigte sich für Progesteron in der Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang. Dies ist so zu erklären, dass ein anderer Parameter, der mit Progesteron korreliert, mathematisch einen stärkeren Einfluss hatte und sich so für Progesteron in dieser Analyse in Verbindung mit den genannten anderen Parametern keine Signifikanz ergab. Der Progesteronspiegel ist jedoch als ein wichtiger Indikator für die Intaktheit der Schwangerschaft zu werten und wäre als Screening-Parameter gut geeignet, da er relativ einfach zu bestimmen ist. In jedem Fall wäre Progesteron ein guter Marker, um drohende Fehlgeburten zu identifizieren, vor allem im Hinblick darauf, dass mit der Dydrogesterone-Substitutionstherapie eine Therapieoption besteht, die eine drohende Fehlgeburt abwenden könnte.

Dydrogesterone ersetzt die Wirkung von Progesteron und senkt die Abortrate

Joachim et al. zeigten in Experimenten mit Mäusen, dass die durch Stress bedingt verminderten Serumspiegel an Progesteron zu einer erhöhten Abortrate führen. Dieser Effekt konnte durch die Gabe des Progesteronderivats Dydrogesterone verhindert werden. Der Stress führte zwar weiterhin zu einer verminderten Progesteronproduktion, jedoch induzierte Dydrogesterone wie Progesteron die Bildung von PIBF und führte über eine Th2-gewichtete Immunantwort zum Erhalt der Schwangerschaft (Joachim et al. 2003).

Da Dydrogesterone oral verabreicht werden kann und gut bioverfügbar ist, stellt es ebenfalls für die humane Schwangerschaft einen Therapieansatz dar. In einer Studie von Kalinka et al., in der Schwangere mit einer drohenden Fehlgeburt mit Dydrogesterone behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied im Schwangerschaftsausgang verglichen mit gesunden Schwangeren. Nach der Applikation von Dydrogesterone blieb die Progesteron-Konzentration im Serum der Schwangeren mit drohender Fehlgeburt zwar weiterhin niedrig, jedoch stieg die Konzentration an PIBF im Urin auf Werte an, die mit denen von gesunden Schwangeren vergleichbar waren. Es scheint, dass Dydrogesterone über die Bindung an Progesteronrezeptoren die PIBF-Produktion in gleichem Maße stimulieren kann wie Progesteron und so zu einer erfolgreichen Schwangerschaft beiträgt (Kalinka et al. 2005).

4.1.3 CD8⁺ Zellen

Der schwangerschaftsprotective Effekt von Dydrogesterone wird über CD8⁺ Zellen vermittelt

Hinsichtlich der CD8⁺ Zellen ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Bestimmung der peripheren CD8⁺ Zellen war deshalb interessant, weil diese Zellen PIBF produzieren. Eine mögliche Hypothese wäre, dass es auch über eine Verminderung von CD8⁺ Zellen zu einem Abfall von PIBF mit konsekutivem Anstieg von Th1-Zytokinen und NK-Aktivität und somit zum Abort kommen könnte. Blois et al. zeigten in Experimenten mit Mäusen, dass Stress die Serumkonzentrationen von Progesteron und PIBF senkt und die Abortrate erhöht, wobei die gleichzeitige Gabe von Dydrogesterone den PIBF-Spiegel wieder auf Kontrollniveau anhebt und die Abortrate senkt. Für diesen Mechanismus waren CD8⁺ Zellen essentiell, da die Neutralisation von CD8⁺ Zellen mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers den PIBF-Spiegel nicht an hob und auch der schwangerschaftsprotective Effekt von Dydrogesterone nicht mehr vermittelt werden konnte (Blois et al. 2004).

Signifikant mehr CD8⁺ Zellen in der Dezidua von Abortpatientinnen

Arck et al. fanden in einer Studie, in der deziduale Gewebeproben von Abortpatientinnen verglichen wurden mit Gewebeproben von Frauen, die eine Interruptio durchführen ließen, in der Dezidua der Abortpatientinnen signifikant mehr CD8⁺ Zellen als im dezidualen Gewebe der gesunden Schwangeren. Diese Erhöhung von dezidualen CD8⁺ Zellen wurde als kompensatorischer Anstieg interpretiert, um den drohenden Abort zu verhindern (Arck et al. 2001). Hierbei handelte es sich jedoch um eine retrospektive Erhebung, so dass keine Aussagen über Ursache oder Konsequenz der Immundysregulation möglich ist.

Zwei Subpopulationen von CD8⁺ Zellen

Joachim et al. fanden in Experimenten mit Mäusen zum Stress assoziierten Abort eine erhöhte Anzahl TNF- α produzierender CD8⁺ Zellen in der Dezidua von Mäusen, die Stress ausgesetzt waren. Sie schlagen vor, dass es zwei Subpopulationen an CD8⁺ Zellen gibt, die einerseits ein Th2-gewichtetes Zytokinmilieu induzieren und immunoprotektiv wirken, die aber andererseits unter Stresseinfluss TNF- α produzieren (Joachim et al. 2001).

CD8⁺ Suppressor-T-Zellen sind protektiv, CD8⁺ zytotoxische T-Zellen sind abortogen

Ebenfalls eine erhöhte Anzahl an CD8⁺ Zellen in der Dezidua von Abortpatientinnen fanden Zenclussen et al., wobei nicht unterschieden werden konnte, ob es sich eher um Suppressor-T-

Zellen oder um zytotoxische T-Zellen handelte. In der normalen Schwangerschaft wirken CD8⁺ Suppressor-T-Zellen über die Bildung von PIBF mit einer konsekutiv Th2-gewichteten Immunantwort und einer suppressiven Wirkung auf NK-Zellen schwangerschaftsprotektiv, während CD8⁺ zytotoxische T-Zellen unter Stresseinfluss über eine inflammatorische Immunreaktion zur Abstoßung des Trophoblasten führt. Es ist unklar, durch welche Mechanismen es zu einem Überwiegen der CD8⁺ zytotoxischen T-Zellen kommt (Zenclussen et al. 2001).

Abort durch Elimination immunoprotektiver CD8⁺ Zellen möglich

In der vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied in der Menge der CD8⁺ Zellen zwischen den beiden Gruppen, wobei unklar bleibt, welchen Einfluss der Stress auf die Mengenverhältnisse dieser Zellen genommen hat. Stress kann nicht nur über einen Wandel zu zytotoxischen CD8⁺ Zellen zum Abort führen, sondern auch über die Elimination immunoprotektiver CD8⁺ Zellen (Arck et al. 1996). In der vorliegenden Studie kann jedoch nicht zwischen den beiden CD8⁺ T-Zell-Subpopulationen differenziert werden.

4.1.4 CCR5⁺ und CCR4⁺ Zellen

Erwartungsgemäß fanden sich bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant mehr CCR5⁺ Zellen

Wie in der Einleitung erwähnt, wurde die Schwangerschaft als Th2-Phänomen bezeichnet (Wegmann et al. 1993), so dass gemäß des Th1-/Th2-Paradigmas bei Frauen mit konsekutivem Abort ein hoher Anteil CCR5⁺ Zellen und bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft ein hoher Anteil CCR4⁺ Zellen zu erwarten gewesen wäre.

Wie erwartet fanden sich bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant mehr CCR5⁺ Zellen. Dieses Ergebnis stimmt mit dem Ergebnis von Zenclussen et al. aus einer retrospektiven Studie überein, die in der Dezidua von Patientinnen mit einem Spontanabort signifikant mehr CCR5⁺ Zellen fanden als in der Kontrollgruppe. Bei den Abortpatientinnen waren ebenfalls erhöhte Serumspiegel an IFN- γ und TNF- α festgestellt worden. Erhöhte deziduale TNF- α - und IFN- γ -Spiegel gelten als assoziiert mit dem fetalen Abstoßungssyndrom. IFN- γ ist auch für die erhöhte Expression des Th1-Markers CCR5 verantwortlich. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Th1-geprägte Milieu auf lokaler und systemischer Ebene die NK-Aktivität erhöht und so zu einem Angriff auf den Trophoblasten führt (Zenclussen et al. 2001). In der vorliegenden prospektiven Studie konnte CCR5 ebenfalls als Marker einer drohenden Fehlgeburt identifiziert

werden, wobei diese CCR5⁺ Population über einen TNF- bzw. IFN-Anstieg eine fetale Abstoßung provozieren könnte.

Überraschenderweise fanden sich bei Frauen mit konsekutivem Abort auch signifikant mehr CCR4⁺ Zellen

Bei Frauen mit konsekutivem Abort war unerwartet der Anteil an CCR4⁺ Zellen signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft. Die logische Schlussfolgerung wäre, dass Th2-Zytokin-produzierende CCR4⁺ Zellen möglicherweise eine abortogene Wirkung haben oder dass es kompensatorisch zu einer Vermehrung von CCR4⁺ Zellen kommt. Joachim et al. haben in einer Studie mit Mäusen ebenfalls eine leichte (jedoch nicht signifikante) Erhöhung an Th2-Zytokinen in der Gruppe der Mäuse festgestellt, in der die Abortrate durch Stress induziert erhöht war. Sie ordnen dieses Phänomen einem kompensatorischen Mechanismus zu, mit dem der drohende Abort verhindert werden soll (Joachim et al. 2003).

Eine andere Erklärung wäre, dass Veränderungen des Th1-/Th2-Gleichgewichts nicht systemisch auftreten, sondern es sich eher um lokale Prozesse am feto-maternalen Übergang handelt (Arck et al. 2001), die sich peripher nicht widerspiegeln, und dass so peripher weiterhin das Schwangerschaftsbedingte Th2-Milieu dominiert.

Das Th1-/Th2-Paradigma wird in Frage gestellt

Aktuell wird das Th1-/Th2-Paradigma kontrovers diskutiert und von einigen Autoren als „Übervereinfachung“ kritisiert (Chaouat et al. 2002). Zenclussen et al. fanden in einer Studie signifikant weniger des Th1-Zytokins IL-12 in Blut- und Deziduaprobe von Abortpatientinnen verglichen mit der Kontrollgruppe. IL-12 induziert eine Th1-Antwort und gilt als bedeutender Faktor in der Ätiologie des Spontanabortes. Ein weiterer Punkt, der das Th1-/Th2-Paradigma in Frage stellt, ist die Tatsache, dass beispielsweise das Vorhandensein des Th1-Zytokins IFN- γ zu Beginn der Schwangerschaft notwendig ist, um die dezidualen Gefäße auszubilden. Die Autoren schlussfolgern, dass Th1-Zytokine für eine erfolgreiche Schwangerschaft essentiell sind und dass das klassische Th1-/Th2-Paradigma ungenügend ist, um die Komplexität des Spontanabortes zu erklären (Zenclussen et al. 2002).

Auch Carp beschreibt die Notwendigkeit von Th1-Zytokinen für die Implantation, so dass der Wechsel zum Th2-geprägten Milieu erst nach dieser frühen Phase stattfindet. Zytokine steuern die Proliferation und Differenzierung der fetoplazentaren Einheit und können Apoptose im Trophoblasten auslösen. Carp schlägt vor, dass Zytokine sowohl Th1- als auch Th2-Wirkung haben können und dass die Funktion der Zytokine davon abhängt, zu welchem Zeitpunkt und in

der Gegenwart welcher anderen Zytokine die Sekretion stattfindet (Carp 2004). Matalka zeigte, dass eine kurze Stressdauer im Bereich von Minuten zu einer proinflammatorischen Th1-Antwort führt, während länger andauernder mentaler Stress über Tage zur vermehrten Produktion von Th2-Zytokinen führt (Matalka 2003). Dieses stimmt mit der Beobachtung der vorliegenden Studie überein, dass die Frauen mit konsekutivem Abort einen höheren Stress-Score und auch eine höhere Anzahl Th2-Zytokin-produzierender CCR4⁺ Zellen aufwiesen.

4.1.5 CD57⁺ Zellen

CD57⁺ NK-Zellen spielen eine Rolle in der Pathologie des Spontanabortes

Der Anteil der „klassischen“ CD57⁺ NK-Zellen im peripheren Blut war bei Frauen mit konsekutivem Abort signifikant höher als bei Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft. Diese CD57⁺ NK-Zellen scheinen neben den CD56⁺ NK-Zellen der Dezidua ebenfalls eine Rolle in der Pathologie des Abortes zu spielen. Denn auch wenn die peripheren NK-Zellen einen anderen Zellmarker haben als die dezidualen NK-Zellen, so lässt sich anhand der Aktivität peripherer NK-Zellen vor der Schwangerschaft das Risiko eines Abortes in der folgenden Schwangerschaft abschätzen (Aoki et al. 1995). In der vorliegenden Studie kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Anzahl CD57⁺ NK-Zellen bereits präkonzeptionell verändert war oder die erhöhte Anzahl dieser Zellen auf die Einwirkung von Stress oder einer Infektion zurückzuführen ist.

Die Beteiligung von CD57⁺ Zellen am Spontanabort wird durch Vassiliadou et al. unterstützt, die in der Dezidua von Abortpatientinnen eine erhöhte Anzahl „klassischer“ CD57⁺ NK-Zellen gefunden haben. Sie gehen davon aus, dass zumindest ein Teil der Spontanaborte auf erhöhte Zahlen von CD57⁺ Zellen in der Dezidua zurückzuführen ist (Vassiliadou et al. 1996).

Die Anzahl an CD57⁺ Zellen beeinflusst signifikant den Schwangerschaftsausgang

In der Regressionsanalyse zeigte sich für den Parameter CD57 ein signifikanter Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang. Dies ist nachvollziehbar, da die NK-Zellen (lokal und systemisch) den letzten Schritt der „Progesteron-PIBF-Th1-NK-Zell-Kaskade“ ausführen und als Effektorzellen den Abort „ausführen“.

4.1.6 Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Der PSQ-Score zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

Der PSQ-Score, errechnet aus dem ursprünglichen Fragebogen nach Levenstein mit 30 Aussagen zu sieben verschiedenen Skalen, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die PSQ-Demands-Scale zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

Innerhalb des von Fliege et al. revidierten Fragebogens zeigte sich für die Unterskala „Anforderungen“ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Skala „Anforderungen“ repräsentiert die empfundenen Anforderungen durch die Umwelt und somit einen externalen Stressor, der als Stressfaktor in der Pathogenese des Abortes anscheinend eine Rolle spielt. Dieses Ergebnis stimmt mit der WHO-Definition von Stress überein, nach der Stress auftritt, wenn eine Anforderung die individuellen Ressourcen überfordert (Arck et al. 2001).

In der Regressionsanalyse zeigte sich sowohl für den PSQ-Score als auch für die PSQ-Demands-Scale (Ergebnis nicht gezeigt) ein signifikanter Einfluss auf den Schwangerschaftsausgang, so dass man Stress als einen zum Abort beitragenden Faktor betrachten muss.

4.2 Kritische Betrachtung der eigenen Ergebnisse

Die beiden Gruppen sind nur hinsichtlich der Schwangerschaftswoche und des Alters übereinstimmend

Bei den beiden Gruppen handelt es sich um unverbundene Stichproben, da sie nur hinsichtlich der Schwangerschaftswoche und des Alters übereinstimmend sind, nicht aber in den übrigen Variablen. Die Anzahl vorheriger Schwangerschaften, Geburten und Fehlgeburten hat zwar in gewissem Maße Einfluss auf das Risiko, in der nächsten Schwangerschaft einen Abort zu erleiden (O'Hare et al. 1995), jedoch wäre es sehr aufwändig gewesen, den Studienteilnehmerinnen hinsichtlich ihrer gynäkologischen Anamnese eine übereinstimmende Kontrolle zuzuordnen, so dass hierauf verzichtet wurde. Allerdings wurden Studienteilnehmerinnen mit drei oder mehr konsekutiven Aborten in der Anamnese als habituelle Abortpatientinnen von der Studie ausgeschlossen.

Der Einfluss psychiatrischer Erkrankungen blieb unberücksichtigt

Berücksichtigt werden sollte auch der mögliche Einfluss von psychiatrischen Erkrankungen auf den Abort (O'Hare et al. 1995). Ein Zusammenhang zwischen Depression und erhöhter

Stresswahrnehmung ist denkbar (Sugiura-Ogasawara et al. 2002), wurde jedoch in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Aus labortechnischen Gründen sind nicht alle Werte vorhanden

Aus labortechnischen Gründen sind nicht alle Werte bei allen Studienteilnehmerinnen vorhanden, so dass die Gruppen unterschiedlich zusammengesetzt und nicht immer gleich groß sind. Diese Tatsache muss berücksichtigt werden, jedoch schränkt sie die Aussagekraft der Ergebnisse aus statistischer Sicht nur geringfügig ein.

4.3 Vergleich mit bisherigen Studien zu Stress und Abort

Unterschiedliche Angaben zum Zusammenhang von Stress und Abort in der Literatur

Verschiedenen Studien zum Zusammenhang von Stress und Aborten wurden durchgeführt, die zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Sugiura-Ogasawara et al. fanden in einer Studie mit Patientinnen mit habituellem Abort heraus, dass psychologische Störungen zum Abort beitragen. Mittels verschiedener Fragebögen zeigten sie, dass Patientinnen mit depressiven Symptomen eher einen Abort erleiden (Sugiura-Ogasawara et al. 2002). Dieses Ergebnis ist mit dem der vorliegenden Studie vereinbar, da der PSQ mit dem State – Trait Anxiety Inventory korrelierte (Levenstein et al. 1993). Angst und Depression müssen als Faktoren in der Entstehung des Abortes berücksichtigt werden.

Milad et al. fanden in ihrer Studie mit Patientinnen, bei denen eine In-vitro-Fertilisation durchgeführt wurde, keinen Zusammenhang zwischen Stress und Abort. Sie benutzten das State – Trait Anxiety Inventory, um den Stress zu quantifizieren und maßen u. a. die Progesteron-Serumkonzentration. In der Abortgruppe wurden signifikant geringere Progesteronspiegel gemessen, die jedoch nicht verwertbar waren, da einige der Patientinnen Hormonsubstitution erhielten. Die Autoren schlussfolgern, dass keine Korrelation zwischen psychologischen Punktwerten und physiologischen Stressparametern besteht und dass – da bei allen IVF-Patientinnen hohe Stresswerte bestanden – hohe Angst- oder Stress-Level nicht als Abort resultieren (Milad et al. 1998). Beim Vergleich mit dieser Studie ist zu beachten, dass hier Stress vor allem über Angst definiert wurde. In der vorliegenden Studie jedoch wurde beobachtet, dass Stress vor allem durch nicht bewältigte Anforderungen entsteht und Angst als internaler Stressor eher eine untergeordnete Rolle spielte.

Eine weitere Studie von Nelson et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Stress, dem Cortisolspiegel und dem Risiko für einen Spontanabort. Der Stress wurde mittels der Perceived Stress Scale (PSS) bestimmt. Blutproben wurden zur Bestimmung des Cortisolspiegels und zum

Nachweis von Nikotin-, Kokain- und Marihuana-Abusus entnommen. Die Studie findet keinen Zusammenhang zwischen psychosozialen Stress in der Frühschwangerschaft (bestimmt durch Perceived Stress Scale und Cortisolspiegel) und dem Risiko für einen Spontanabort. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Schwangere mit einer hohen Stressbelastung eher Nikotin oder Marihuana konsumieren als Schwangere mit niedriger Stressbelastung und dass eine hohe Stresswert nicht mit Spontanaborten, sondern mit verstärktem Substanzabusus assoziiert ist. Ihrer Meinung nach bleibt der Einfluss von psychosozialen Stress auf das Risiko eines Spontanabortes unklar (Nelson et al. 2003). Dabei muss die Zusammensetzung der Studienkohorte beachtet werden: die Studienteilnehmerinnen wurden rekrutiert aus einer Notaufnahme in einem ärmlichen Stadtviertel einer amerikanischen Stadt und hatten potentiell generell eine höhere Stressexposition. Dies zeigt, dass einerseits eine heterogene Studienpopulation wichtig ist, in der es Unterschiede hinsichtlich der Stressexposition, der Stressrezeption und des Stressmanagements gibt, ohne dass jedoch durch eine willkürliche Durchmischung der Studienpopulation ein systematischer Fehler erzeugt wird.

4.4 Schlussfolgerung

Beim konsekutiven Abort sind bereits in der Frühschwangerschaft endokrinologische und immunologische Dysbalancen erkennbar

Die vorliegende Studie zeigt signifikante Unterschiede zwischen Frauen mit konsekutivem Abort und Frauen mit komplikationsloser Schwangerschaft hinsichtlich der Serumkonzentrationen an CRH und Progesteron, der Anteile an CCR5⁺, CCR4⁺ und CD57⁺ Zellen sowie der PSQ-Demands-Scale.

Damit konnte gezeigt werden, dass bei einem konsekutiven Abort bereits in der Frühschwangerschaft endokrinologische Dysbalancen vorliegen. Nach dieser Studie könnte CRH zukünftig eine Rolle in der Identifikation drohender Aborte spielen. Es zeigte sich, wie erwartet, dass Progesteron essentiell zur Erhaltung der Schwangerschaft ist. Bei einem Progesteronmangel stellt hier die Substitution mit Dydrogesterone einen möglichen Therapieansatz dar.

Kein signifikanter Unterschied zeigte sich für die Anteile CD8⁺ Zellen, die – wie bereits diskutiert – in zwei verschiedene Subpopulationen immunoprotektiver und zytotoxischer CD8⁺ T-Zellen eingeteilt werden können, sowie für den PSQ-Gesamt-Score, was zeigt, dass bei der Stressrezeption die Bedeutung internaler und externaler Stressoren beachtet werden muss.

Diskussion

Ausblick: ein Screening-Test, um drohende Frühaborte zu identifizieren?

Die Serumkonzentration an CRH, die Anteile CCR4⁺ und CD57⁺ Zellen sowie der PSQ-Score wurden in der Regressionsanalyse als diejenigen Parameter identifiziert, die den Schwangerschaftsausgang signifikant beeinflussen. Anhand dieser Parameter kann der Schwangerschaftsausgang mit bis zu 80%iger Wahrscheinlichkeit richtig vorhergesagt werden. Die Fallzahlen der beiden Gruppen dieser Studie waren zu gering, um die Regressionsanalyse mit allen Parametern in einem Schritt durchzuführen. Daher wurde die binäre logistische Regression gebietsweise durchgeführt, wobei das Ergebnis mit jedem Schritt an Genauigkeit verliert. Das beschriebene Ergebnis des Wahrscheinlichkeitsmodells, in ca. 80% der Fälle den Schwangerschaftsausgang richtig vorhersagen zu können, kann nur als Anhaltspunkt gewertet werden. Die Regressionsanalyse betreffend liegt die Bedeutung der vorliegenden Studie in der Identifikation der Parameter, die den Schwangerschaftsausgang signifikant beeinflussen. In einer neuen Studie müsste mit einer entsprechend größeren Fallzahl erneut die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der der Schwangerschaftsausgang richtig vorhergesagt werden kann.

Langfristig könnte ein Test für die Praxis entwickelt werden, der mit noch größerer Wahrscheinlichkeit eine Aussage über den Schwangerschaftsausgang trifft. Damit ließen sich drohende Aborte früh erkennen und möglicherweise behandeln. Ein Screening der Progesteron-Serumkonzentration in der Frühschwangerschaft ist denkbar oder – etwas aufwändiger – auch ein Screening für die erhöhte Aktivität CD57⁺ NK-Zellen. Eine niedrige Progesteronkonzentration könnte mit Dydrogesterone bzw. eine erhöhte NK-Aktivität ggf. mit NK-Antikörpern behandelt werden.

Auch ein Screening mittels PSQ zum wahrgenommenen Stress in der Frühschwangerschaft ist vorstellbar. Hier könnten Schwangere mit einem hohen Stress-Score identifiziert und einer weiteren Diagnostik zum Abortrisiko (z. B. Progesteron-Screening) zugeführt werden bzw. es könnte – neben einer endokrinen oder immunologischen Therapie – psychologische Unterstützung oder Stressmanagement angeboten werden.