

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

PORSTMANN J, ARCK PC

PIBF - Schlüssel zu einer erfolgreichen Schwangerschaft?

Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (3) (Ausgabe für Österreich), 7-11

Journal für Fertilität und Reproduktion 2005; 15 (3) (Ausgabe für Schweiz), 5-8

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



PIBF – Schlüssel zu einer erfolgreichen Schwangerschaft?

J. Porstmann, P. C. Arck

Genetische, anatomische, immunologische oder mikrobiologische Ursachen erklären einen Teil von Schwangerschaftskomplikationen, zum Beispiel Fehlgeburten. In den meisten Fällen von Fehlgeburten lassen sich jedoch keine Hinweise für die Ursache des Schwangerschaftsverlustes erbringen. Den betroffenen Paaren werden als Erklärung häufig Störungen der Homöostase mit pathologischen Spiegeln von Hormonen und Immunparametern oder Umweltfaktoren angeboten, ohne daß dies durch konkrete Laborparameter oder andere Nachweise belegt wird. Diese Erklärung hat dennoch eine Berechtigung, denn die erfolgreiche Einnistung der Blastozyste mit nachfolgender Trophoblasteninvasion und Entwicklung der Plazenta erfordert komplexe regulatorische Mechanismen von übergeordneten Systemen, insbesondere des Hormon- und Immunsystems, wobei der Progesteron-induzierte Blockierfaktor (PIBF) eine zentrale Rolle einnimmt und zukünftig therapeutische Konsequenzen haben kann.

One of the most remarkable immunological regulations is the maternal immune tolerance towards the fetal semi-allograft during pregnancy, which has been referred to as immunity's pregnant pause. Rejection of the semi-allogeneic trophoblast cells must be selectively inhibited and pathways presumably include Th2 cytokines unopposed by Th1 cytokines. Steroid hormones, including progesterone, have similar effects, mediated via progesterone-induced blocking factor (PIBF). Low levels of progesterone and Th2 cytokines and high levels of Th1 cytokines are attributable for increased abortions in mammals, which may be triggered by psychoemotional stress. The aim of the present article is to provide experimental evidence for the mechanism involved in endocrine signals mediating immune responses during pregnancy and stress-triggered pregnancy failure. **J Fertil Reprod 2005; 15 (3): 7–11.**

Regulatorische Mechanismen der Trophoblasteninvasion

Etwa am sechsten Tag nach der Konzeption findet die Anheftung der Blastozyste an das Endometrium des Uterus statt, welches von diesem Zeitpunkt an als Dezidua bezeichnet wird, und die Implantation des Keimes beginnt [1]. Im Nidationsbereich differenzieren sich aus der Blastozyste zwei trophoblastäre Schichten, der Zytotrophoblast, eine innere zelluläre Schicht, und der Synzytiotrophoblast, eine äußere synzytiale Schicht. Dringt der Trophoblast nun weiter in das Endometrium vor, entsteht zunehmend engerer Kontakt mit dem maternalen Gewebe [2]. Interessanterweise kommt es trotz des direkten Kontaktes zwischen dezidualen und fetalen Zellen, die paternale Antigene exprimieren und somit ein „Fremdsignal“ für das mütterliche Immunsystem darstellen, in den meisten Fällen nicht zu Abstoßungsreaktionen [3].

Dieses immunologische Paradoxon während der Schwangerschaft fasziniert seit vielen Jahrzehnten Naturwissenschaftler, und es wurden zahlreiche Hypothesen und Konzepte postuliert, um eine Erklärung für diesen „Mutterschaftsurlaub des Immunsystems“ zu finden (Tab. 1) [4–6]. Keines dieser Konzepte ist bis heute bewiesen worden. Andererseits konnte aufgrund der Vielschichtigkeit der Implantations- und Invasionsmechanismen keine Hypothese widerlegt werden. Insbesondere der Methoden- und damit verbundene Wissenszuwachs der letzten zwei Jahrzehnte in der Immunologie hat einige Limitierungen der Hypothesen aufgezeigt und darüber hinaus konkrete immunologische Erklärungsansätze für die fetale Akzeptanz vorgestellt. Im Vordergrund dieser Erklärungsansätze steht hierbei die Induktion immunologischer Toleranz während der Schwangerschaft.

Zu den Mechanismen der immunologischen Toleranz zählen eine Vielzahl lokaler Immunregulationen, die der Unterdrückung mütterlicher zytotoxischer Effektorfunktio-

nen dienen. Hierzu gehört das Überwiegen eines anti-inflammatorischen Zytokinspektrums [7–10]. Dieses Spektrum ist durch eine hohe Produktion von z. B. Interleukin-(IL-) 4, IL-10 und Transforming Growth Factor- (TGF-) β 2 in immunkompetenten Zellen des mütterlichen Immunsystems sowohl lokal in der Dezidua als auch peripher im Blutkreislauf geprägt [11]. Die beteiligten Lymphozyten werden auch als T-Helfer-2- (Th2-) Zellen bezeichnet. Diese Vereinfachung der Phänotypbeschreibung ist üblich, aber im immunologischen Sinne nicht ganz korrekt, da auch andere Zellen, wie z. B. dendritische Zellen zu die-

Tabelle 1: Hypothesen und Konzepte zum Verständnis der fetalen Toleranz

Hypothese	Konzept	Einschränkung der Hypothese
Allotransplantat (etwa 1950 postuliert) [4]	Der Embryo ist vergleichbar mit einem Allotransplantat, weil er paternale = fremde Antigene exprimiert.	Nachweis, daß Trophoblastzellen keine klassischen MHC-Klasse-I-Antigene der Klasse A&B exprimieren, sondern weit weniger polymorphe MHC-Varianten wie z. B. HLA-G.
Barriere (etwa 1980 postuliert) [5]	Der Embryo ist umschlossen von einer Barriere, welche den direkten Kontakt mit dem mütterlichen Immunsystem verhindert.	Nachweis, daß fetale Zellen im mütterlichen Blut nachweisbar sind und vice versa.
Tumor (etwa 1990 postuliert) [6]	Aufgrund des invasiven Verhaltens von Trophoblastzellen und der fehlenden Expression von klassischen MHC-Antigenen der Klasse A&B ist der Trophoblast mit einem malignen Tumor vergleichbar.	Im Gegensatz zum invasiven Verhalten eines malignen Tumors ist die Invasion des Trophoblasten kontrolliert und limitiert.
Parasit (etwa 1996 postuliert) [3]	Der Embryo scheint Adaptionsmechanismen ähnlich eines Parasiten zu provozieren, gemäß dem Konzept „leben und leben lassen“.	Die immunologischen Adaptionsvorgänge während der Schwangerschaft unterscheiden sich gravierend von den Immunantworten bei einer parasitären Infektion.

Aus dem Labor für PsychoNeuroImmunologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Petra Arck, Biomedizinisches Forschungszentrum, Campus Virchow, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, E-Mail: petra.arck@charite.de

sem anti-inflammatorischen Zytokinspektrum beitragen [12]. Im Gegensatz dazu steht das sogenannte Th1-Profil, geprägt durch die Produktion und Sekretion von z. B. IL-1, IL-12, Interferon- γ (IFN- γ) und Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α). Ein wichtiger Bestandteil des Toleranzmechanismus während der Schwangerschaft ist, daß den hohen Th2-Zytokinen verminderte pro-inflammatorische Zytokine gegenüberstehen (Th2 > Th1) [13].

Zur Induktion des zum Schwangerschaftserhalt notwendigen Th2 > Th1-Toleranzmechanismus ist es erforderlich, daß sich die übergeordneten Systeme, insbesondere das endokrine und immunologische System der werdenden Mutter, in Homöostase befinden. Hormonelle Imbalancen gefährden in diesem Zusammenhang gravierend die fetale Toleranz und somit den Schwangerschaftsverlauf [14]. Progesteron, auch Corpus-luteum-Hormon genannt, gilt hierbei als das wichtigste Hormon für den Erhalt der Schwangerschaft. Es wird zunächst vor allem im Corpus luteum gebildet und nach vollzogener Befruchtung ab ca. der fünften Woche von der Plazenta synthetisiert und ausgeschüttet. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf erhöht sich die Progesteron-Synthese, die Serum-Konzentration steigt allmählich auf Werte zwischen 100 und 500 nM bis zum Geburtstermin an. Unzureichende Serumspiegel, wie nach Ovariectomie [15] oder Behandlung mit RU486 [16], führen unweigerlich zum Abort. Eine wichtige Funktion von Progesteron ist die Vermittlung der lokalen Immunsuppression mit dem für den Erhalt der Schwangerschaft wichtigen Th2 > Th1-Spektrum. Die Kommunikation zwischen dem endokrinen System einerseits und dem Immunsystem andererseits findet über entsprechende spezifische Rezeptoren für Hormone statt, die auf immunkompetenten Zellen in der Dezidua exprimiert werden.

Diese Erkenntnisse werfen natürlich die Frage auf, über welche Mechanismen Progesteron das Th2 > Th1-Zytokinspektrum beeinflusst. Zahlreiche Arbeiten weisen darauf hin, daß Progesteron die Produktion des sog. Progesteron-induzierten Blockierfaktors (PIBF) in Lymphozyten der schwangeren Frau stimuliert. PIBF ist ein 34 kDa großes Protein, welches auch bei nichtschwangeren Frauen in peripheren Lymphozyten nach Progesteronstimulation produziert werden kann. Hauptsächlich sind dies CD8⁺-Zellen, im Grunde aber jede Zelle, die einen Rezeptor für Progesteron besitzt [17]. Die Lymphozyten einer schwangeren Frau weisen eine um das 100fach erhöhte Sensitivität im Vergleich zu denen von nichtschwangeren Frauen auf [18]. So konnte gezeigt werden, daß CD8⁺-T-Zellen Progesteronrezeptoren (PR) besitzen und diese im Rahmen der Schwangerschaft hochreguliert werden [19].

PIBF hemmt die Aktivität von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) in vitro [18]. Diese Aktivität ist bei schwangeren Frauen signifikant geringer als bei Nichtschwangeren [20], wobei spontan Aborte ungeklärter Ursache oft mit erhöhter NK-Aktivität assoziiert sind. Betrachtet man die Anzahl zum Zeitpunkt der Geburt, wenn die „physiologischen Abstoßungsreaktionen“ des Fetus eingeleitet werden, findet sich ein signifikanter Anstieg der peripheren NK-Zellen [21]. Die Wirkung von PIBF auf CD4⁺- und CD8⁺-Zellen verändert deren Zytokinproduktion zugunsten der Th2-Zytokine. Dies ist in vivo und in vitro nachweisbar. Mittels eines speziellen PIBF-Antikörpers läßt sich die Wirkung von PIBF hemmen, es resultiert eine erhöhte Aktivität der NK-Zellen [22]. Eine Behandlung mit IL-12-Antikörpern hebt diese wieder auf, wobei PIBF die Synthese von IL-12 hemmt [23].

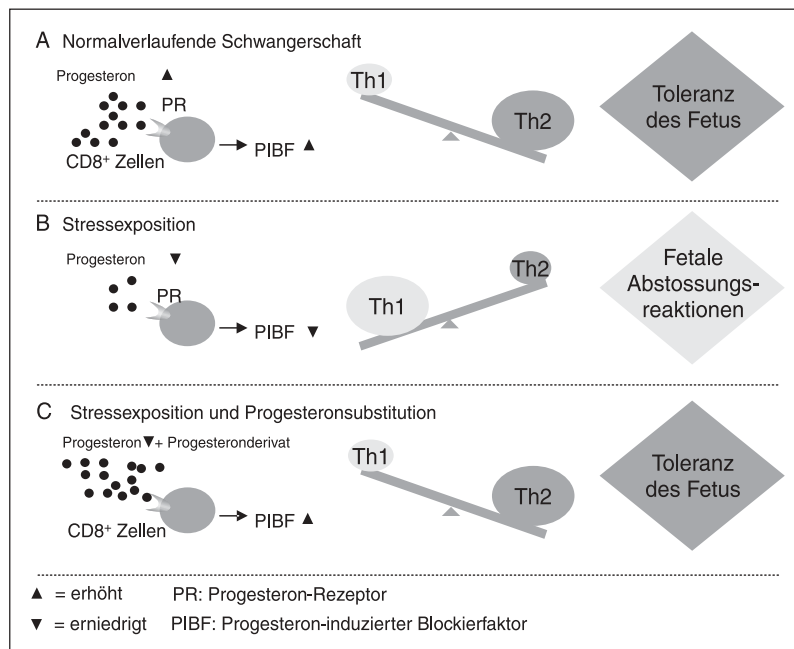


Abbildung 1: Übersicht zur Endokrin-Immun-Verknüpfung bei stressausgelösten Aborten. **A:** Bei einer normal verlaufenden Schwangerschaft führen adäquate Spiegel von Progesteron zu einer Dominanz Schwangerschaftsschützender Zytokine. Dies findet vermutlich über PIBF, ausgeschüttet von uterinen CD8⁺-Zellen, statt und führt zu einer Toleranz des Fetus und einem Bestehen der Schwangerschaft. **B:** Bei erhöhter Stresswahrnehmung der werdenden Mutter sind die Spiegel von Progesteron inadäquat, folglich ist PIBF zu niedrig und Th1-Zytokine vorherrschend. Fetale Abstoßungsreaktionen finden statt und der Schwangerschaftsverlauf ist beeinträchtigt oder nicht mehr aufrechtzuerhalten. **C:** Die Substitution von Progesteron bei erhöhter Stresswahrnehmung während der Schwangerschaft durch Gabe von Progesteronderivaten stellt die für den Schutz der Schwangerschaft erforderlichen Spiegel von PIBF und Th2-Zytokinen wieder her und gewährleistet so die Toleranz des Fetus.

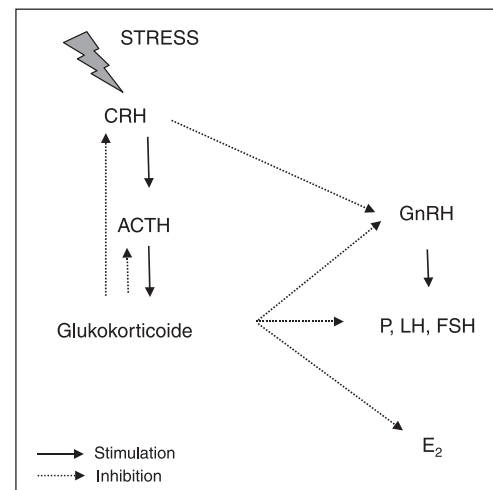


Abbildung 2: Interaktion zwischen Stresshormonen und Hormonen, die für Fertilität und Schwangerschaftserhalt von Bedeutung sind. CRH wird im Hypothalamus gebildet und beeinflusst einerseits die Ausschüttung von ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen und stimuliert die Freisetzung von Glukokortikoiden aus der Nebenniere, die negativ rückkoppelt mit ACTH und CRH interagieren. Weiterhin hemmt CRH die Ausschüttung von „gonadotropin releasing hormon“ (GnRH) aus dem Hypothalamus. Genau dieses Hormon ist aber für schwangerschaftsschützende Hormone (Progesteron – P, LH, Follikelstimulierendes Hormon – FSH) zuständig. Diese hemmen, genau wie Glukokortikoide auch, die Produktion von Prostaglandin E₂. Bei Stress erhöhen sich die Spiegel von CRH und Glukokortikoide werden hochreguliert und hemmen gleichzeitig Sexualhormone (GnRH, P, LH und FSH). Diese Inhibition beeinträchtigt Fertilität und Schwangerschaftsverlauf.

PIBF verändert auch das Profil der Zytokinsekretion in Lymphozyten, so konnte gezeigt werden, daß murine Milzzellen, die mit PIBF stimuliert wurden, sich in ihren INF- γ -Konzentrationen zwar kaum von den Kontrollen unterscheiden, allerdings produzierten genau diese Zellen gleichzeitig signifikant mehr schwangerschaftsprotective Th2-Zytokine, wie IL-3, IL-4 und IL-10 [24]. Insbesondere CD4⁺- und CD8⁺-positive Zellen konnten als Zielzellen von PIBF identifiziert werden, da diese mit erhöhter Produktion von IL-3, IL-4 und IL-10 reagierten. Diese Beobachtungen wurde durch unabhängige Untersuchungen durch das Aufzeigen des Schwangerschafts-schützenden Effektes von Progesteron durch die Induktion der IL-5-Genexpression in T-Zellen bestätigt [25].

Zusätzlich zum 36-kDa PIBF-Protein wurde ein 90-kDa PIBF-Molekül gefunden, welches sich im Nukleus nachweisen läßt. DNA-assoziierte Strukturen („basic zipper sequence“) lassen die Vermutung aufkommen, daß es Ähnlichkeiten mit einem Transkriptionsfaktor hat. Nun muß überprüft werden, ob beide Varianten des Proteins unterschiedliche Funktionen in der Zelle übernehmen. Die Erkennung beider Proteine durch den gleichen Antikörper bestätigen zumindest die gleiche Struktur. Denkbar wäre die Wirkweise des langen Stückes als gezielt DNA-wirksames Protein, die kurze Form könnte als Zytokin agieren [26].

Was ist nun eine mögliche Ursache für eine Störung der Homöostase der endokrinen und immunologischen Systeme?

Zur Beantwortung dieser Frage wird eine hohe Streßwahrnehmung der Mutter diskutiert [27]. Dies begründet sich einerseits durch Beobachtungen aus epidemiologischen Studien, in denen Schwangerschaftskomplikationen wie Fehlgeburten und Präeklampsie gehäuft bei Frauen mit hoher Streßbelastung beobachtet wurden [28–33]. Darüber hinaus wurde für jedes dieser Systeme in zahlreichen Arbeiten eine hohe Streß-Vulnerabilität beschreiben, wodurch es zu kurz- und langfristigen Verschiebungen der Gleichgewichte kommen kann [34–36]. So führt eine erhöhte Streßbelastung über komplexe Interaktionen zwischen Streßhormonen wie „corticotropin releasing hormone“ (CRH), „adrenocorticotrop hormone“ (ACTH) und Glukokortikoiden zu einer Inhibition von Hormonen, die für die Fertilität und den Schwangerschaftserhalt von Bedeutung sind, z. B. Progesteron, Estradiol (E₂) und Luteinisierendes Hormon (LH) (Abb. 2) [37, 38]. Weiterhin konnte beobachtet werden, daß Streßexposition im Mausmodell zu einer Abnahme von Progesteron mit Abnahme von PIBF und konsekutiver Zunahme von Th1-Zytokinen führte [13, 37, 38].

Weiterführende Untersuchungen konnten zeigen, daß die Anzahl dieser durch Streß ausgelösten Aborte durch Gabe eines Progesteronderivates (Dydrogesteron) deutlich vermindert werden konnten [14]. So wurden nach Applikation von Dydrogesteron die für den Schwangerschaftserhalt notwendigen Spiegel von PIBF und Th2-Zytokinen bei gestreßten Mäusen wieder hergestellt, wobei auch hier uterine CD8⁺-Zellen wieder eine zentrale Rolle spielen [13].

Weiterhin haben klinische Studien aufgezeigt, daß PIBF nach der Nidation der Blastozyste von Lymphozyten schwangerer Frauen exprimiert wird [39]. Interessanterweise ist der prozentuale Anteil von PIBF-positiven Lymphozyten in jedem Trimester der Schwangerschaft im Blut

gesunder, schwangerer Frauen höher als bei Frauen, die klinische Anzeichen für eine mögliche Frühgeburt oder einen Abort haben. Bei Frauen mit habituellen Aborten fanden sich zudem auch niedrigere Werte von PIBF [40]. Frühere Daten zu Normalgeburten, Frühgeburten und Spontanaborten ungeklärter Ursache führen zu der Annahme, daß all diesen Ereignissen eine erhöhte Zytotoxizität von Lymphozyten (NK-Zellen, $\gamma\delta$ -Zellen und T-Helferzellen) vorausgeht. Die natürliche zytotoxische Aktivität von Lymphozyten ist allerdings mit einer Abnahme an Progesteron und folglich von PIBF korreliert [20].

Die Erkenntnisse aus klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Forschungen deuten darauf hin, daß PIBF über eine Veränderung des Zytokinprofils der Lymphozyten den Schwangerschaftsverlauf positiv beeinflusst. Zukünftige Studien werden die therapeutischen Konsequenzen aus diesen Erkenntnissen aufzeigen müssen.

Weiterer Aspekt: PIBF und maligne Tumoren

Auch für die Behandlung von Tumoren könnte die Entdeckung der Wirkungsweise von PIBF eine neue, interessante Möglichkeit aufdecken. Die fetoplazentare Einheit und ein Tumor haben zum Beispiel die Gemeinsamkeit, ohne immunologische Konfrontation mit dem „Wirt“ in Gewebe zu invadieren. Wie bereits beschrieben, führt die Progesteron-PIBF-vermittelte Stimulierung zu einer Hemmung der Aktivität der NK-Zellen und einer Veränderung des Th1/Th2-Verhältnisses und vermindert somit die Abstoßungsreaktionen. Im Falle der Schwangerschaft ist dies natürlich erwünscht, bei der Invasion maligne entarteter Zellen selbstverständlich nicht. Die naheliegende Frage, ob PIBF auch in Tumorgewebe zu finden ist, konnte zumindest teilweise beantwortet werden [41]. Dies bekräftigt die Vermutung, daß maligne entartete Zellen über die Produktion von PIBF eine immunsuppressive Umgebung aufbauen, die ihnen die Invasion/Penetration dieses umliegenden Gewebes erleichtert. Zukünftige Tumorthérapien sollten an genau diesem Mechanismus ansetzen, z. B. indem Progesteronrezeptorantagonisten oder PIBF-Neutralisation durch spezifische Antikörper die immunsuppressive Umgebung, die das Tumorstadium fördert, aufheben [42].

Literatur:

1. Bell SC. Comparative aspects of decidualization in rodents and human cell types, secreted products and associated function. In: Edwards RG, Purdy JM, Steptoe PC (eds). Implantation of the human embryo. Proceedings of the second Bourn Hall meeting; 1985; 71–121.
2. Enders AC. Current topic: Structural responses of the primate endometrium to implantation. *Placenta* 1991; 12: 309–25.
3. Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level. *Am J Reprod Immunol* 1999; 41: 5–22.
4. Medawar PB. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1954; 7: 320.
5. Chaouat G, Kolb JP, Wegmann TG. The murine placenta as an immunological barrier between the mother and the fetus. *Immunol Rev* 1983; 75: 31–60.
6. Loke YW, King A. Recent developments in the human maternal-fetal immune interaction. *Curr Opin Immunol* 1991; 3: 762–6.
7. Daya S, Clark DA. Immunosuppressive factor (or factors) produced by human embryo in vitro. *N Eng J Med* 1986; 24: 1551–2.
8. Kelemen K, Paldi A, Tinneberg H, Torok A, Szekeres-Bartho J. Early recognition of pregnancy by the maternal immune system. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 351–5.
9. Myers MJ, Petersen BH. Estradiol induced alterations of the immune system: 1. Enhancement of IgM production. *Int J Immunopharmacology* 1985; 7: 207–13.
10. WegmannTG, Huiin L, Guilbert L, Mosmann T. Dirdirectional cyto-

- kine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* 1993; 14: 353–6.
11. Raghupathy R. Pregnancy: success and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm. *Semin Immunol* 2001; 13: 219–27.
 12. Blois SM, Alba Soto CD, Tometten M, Klapp BF, Margni RA, Arck PC. Lineage, maturity, and phenotype of uterine murine dendritic cells throughout gestation indicate a protective role in maintaining pregnancy. *Biol Reprod* 2004; 70: 1018–23.
 13. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, Arck PC. Depletion of CD8⁺ cells abolishes the pregnancy protective effect of Progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the TH1/TH2 Cytokine Profile. *J Immunol* 2004; 172: 5893–9.
 14. Joachim RA, Zenclussen AC, Polgar B, Douglas A, Fest S, Knackstedt M, Klapp BF, Arck PC. The progesterone derivate dydrogesterone abrogates murine stress triggered abortion by inducing a TH2 biased local immun response. *Steroids* 2003; 68: 931–7.
 15. Deanesly R. Termination of early pregnancy in rats after ovariectomy is due to immediate collapse of the progesterone-dependend decidua. *J Reprod Fertil* 1973; 35:183–6.
 16. Elger W, Fahnrich M, Beier S, Qing SS, Chwalisz K. Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1065–74.
 17. Szekeres-Bartho J, Faust Zs, Varga P. The expression of a progesterone induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 342–8.
 18. Szekeres-Bartho J, Autran B, Debre P, Andreu G, Denver L, Chaouat G. Immunoregulatory effects of a suppressor factor from healthy pregnant womens's lymphocytes after progesterone induction. *Cell Immunol* 1989; 122: 281–94.
 19. Szekeres-Bartho J, Reznikoff Etievant MF, Varga P, Pichon MF, Varga Z, Chaouat G. Lymphocytic progesterone receptors in normal and pathological human pregnancy. *J Reprod Immunol* 1989; 16: 239–47.
 20. Szekeres-Bartho J, Czernus V, Hadnagy J, Pasca AS. Immunosuppressive effect of Progesterone during pregnancy depends on the progesterone binding capacity of the lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1983; 5: 81–8.
 21. Szekeres-Bartho J, Pasca AS, Varga P. Immunological factors contributing to the innitiation of labour-lymphocyte reactivity in term labour and threatend pre-term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 108–12.
 22. Szekeres-Bartho J, Faust ZS, Varga P, Szereday I, Kelemen K. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 348–51.
 23. Szereday L, Varga P, Szekeres-Bartho J. Cytokine production by lymphocytes in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 418–22.
 24. Szekeres-Bartho J, Wegmann TG. A progesterone-dependent immunomodulatory protein alters the TH1/Th2-balance. *J Reprod Immunol* 1996; 31: 81–95.
 25. Wang Y, Campbell HD, Young IG. Sex hormones and dexamethasone modulate interleukin-5 gene expression in T-lymphocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44: 203–10.
 26. Polgar B, Kispal G, Lachmann M, Paar G, Nagy E, Csere P, Miko E, Szereday L, Varga P, Szekeres-Bartho J. Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cDNA coding for progesterone-induced blocking factor. *J Immunol* 2003, 171: 5956–5963h.
 27. Arck PC. Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 117–23.
 28. 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* 1984; 148: 140–6.
 29. O'Hare T, Creed F. Life events and miscarriage. *Br J Psychiat* 1995; 167: 799–805.
 30. Fenster L, Schaefer C, Mathur A, Hiatt RA, Pieper C, Hubbard AE, Von Behren J, Swan SH. Psychologic stress in the workplace and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1176–83.
 31. Wergeland E, Strand K. Work pace control and pregnancy health in a population-based sample of employed women in Norway. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 206–12.
 32. Schenker MB, Eaton M, Green R, Samuels S. Self-reported stress and reproductive health of female lawyers. *J Occup Environ Med* 1997; 39: 556–68.
 33. Neugebauer R, Kline J, Stein Z, Shrout P, Warburton D, Susser M. Association of stressful life events with chromosomally normal spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 588–96.
 34. Glaser R. Stress-associated immune dysregulation and its importance for human health: a personal history of psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 3–11.
 35. Fleshner M, Laudenslager ML. Psychoneuroimmunology: then and now. *Behav Cogn Neurosci Rev* 2004; 3: 114–30.
 36. Dhabhar FS. Stress, leukocyte trafficking, and the augmentation of skin immune function. *Ann NY Acad Sci* 2003; 992: 205–17.
 37. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann Intern Med* 1998; 129: 229–40.
 38. Wiebold JL, Stanfield PH, Becker WC, Hillers JK. The effect of restraint stress in early pregnancy in mice. *J Reprod Fertil* 1986; 78: 185–92.
 39. Check J, Szekeres-Bartho J, O'Slaughnessy A. Progesterone-induced blocking factor seen in pregnancy lymphocytes soon after implantation. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 277–80.
 40. Szekeres-Bartho J, Faust ZS, Varga P. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) in normal and pathological pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 342–8.
 41. Lachmann M, Gelbmann D, Kalman E, Polgar B, Buschle M, Von Gabain A, Szekeres-Bartho J, Nagy E. PIBF (progesterone induced blocking factor) is overexpressed in highly proliferating cells and associated with the centrosome. *Int J Cancer* 2004; 112: 51–60.
 42. Santoli D, Trinchieri G, Zmijewsky CM, Koprowsky H. HLA-related control of spontaneous and antibody-dependence-mediated cytotoxic activity in humans. *J Immunol* 1976; 117: 765–70.
 43. Deanesly R. Termination of early pregnancy in rats after ovariectomy is due to immediate collapse of the progesterone-dependend decidua. *J Reprod Fertil* 1973; 35: 183–6.
 44. Elger W, Fahnrich M, Beier S, Qing SS, Chwalisz K. Endometrial and myometrial effects of progesterone antagonists in pregnant guinea pigs. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1065–74.



**Bitte recherchieren Sie in
unseren lieferbaren Titeln**

