

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

TEMPFER C, KURZ C, VYTISKA-BINSDORFER E
Neue Diagnoseverfahren bei Patientinnen mit Abortus habitus

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 18-23*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (1) (Ausgabe
für Österreich), 18-23*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

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

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

NEUE DIAGNOSEVERFAHREN BEI PATIENTINNEN MIT ABORTUS HABITUALIS

Summary

A series of etiologic factors of recurrent miscarriage have been identified, among them maternal/paternal balanced translocations, uterine anomalies, luteal phase defect, hyperprolactinemia, hyperandrogenemia, genital infections, metabolic disorders, and immunologic disorders. These factors should be included in the diagnostic work-up of affected women. A panel of recommended investigations comprises a hysteroscopic evaluation of the uterine cavity and a paternal and maternal karyotype. For women with recurrent 2nd trimester miscarriage, an evaluation with respect to cervical incompetence is warranted. A comprehensive diagnostic work-up of women with recurrent miscarriage also includes

a hormone profile, covering luteal phase deficiency diagnosis, hyperprolactinemia, hyperandrogenemia, and serum homocysteine, and an assessment of genital infections. All of these investigations may result in causal therapeutic interventions. Also, the presence of an antiphospholipid syndrome should be ruled out among women with recurrent miscarriage, since these women potentially profit from therapeutic interventions, e.g. heparinization. At this time further diagnostic examinations, such as HLA typing, T-helper cell subpopulation ratios, evaluation of skewed X-inactivation, or analysis of thrombophilic and immunogenic mutations and polymorphisms should be considered experimental.

ZUSAMMENFASSUNG

Als ursächliche Faktoren des Abortus habitualis kommen eine Vielzahl an angeborenen und erworbenen Störungen in variabler Kombination in Frage. Dazu zählen genetische Defekte, Uterusanomalien, endokrinologische Störungen, Stoffwechselstörungen, genitale Infektionen und immunologische Störungen. Diese Faktoren sollten daher bei der diagnostischen Abklärung betroffener Frauen berücksichtigt werden. Neben der Chromosomenanalyse beider Partner sollte eine hysteroskopische Abklärung des Uteruscavums erfolgen. Bei wiederholten Aborten im 2. Trimenon der Schwangerschaft ist eine Abklärung hinsichtlich Zervixinsuffizienz indiziert. Eine endokrinologische Abklärung mit Berücksichtigung von Corpus luteum-Insuffizienz, Hyperprolaktinämie und Hyperandrogenämie, die Abklärung des Vorliegens einer Hyperhomozysteinämie, sowie eine infektiologische Abklärung sind aufgrund der

zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten sinnvoll. Von immunologischer Seite sollte eine Diagnostik mit Hinblick auf ein Antiphospholipidsyndrom erfolgen, da auch in diesem Fall therapeutische Optionen bestehen. Sowohl die HLA-Typisierung, als auch die T-Helferzellen Subpopulationsanalyse und weiterführende genetische Untersuchungen, wie Bestimmung der X-Chromosomeninaktivierung oder die Analyse thrombophiler und immunogener Mutationen sind als experimentelle Diagnoseverfahren anzusehen.

EINLEITUNG

Der Abortus habitualis (AH) wird als spontane Fehlgeburt vor der 20. Schwangerschaftswoche bei drei oder mehr aufeinanderfolgenden Schwangerschaften von demselben Partner definiert [1]. Das Bild des AH findet sich bei 0,5–2% aller klinischen Schwangerschaften [1, 2]. Der AH ist kein eigenständiges Krankheitsbild. Es werden eine Vielzahl an angeborenen

und erworbenen Störungen in variabler Kombination als Ursache angenommen. Dazu zählen genetische Defekte, Uterusanomalien, endokrinologische Störungen, Stoffwechselstörungen, genitale Infektionen und immunologische Faktoren [1]. Trotz intensiver Diagnostik kann jedoch bei etwa 40% der Paare mit AH keine spezifische Ursache gefunden werden [3].

GENETISCHE FAKTOREN

Bei etwa 3–5% aller Paare mit AH zeigt der Karyotyp eines der beiden Partner eine zytogenetische Auffälligkeit [4, 5]. Am häufigsten finden sich strukturelle Chromosomenanomalien wie balancierte Translokationen, die entweder als simple, reziproke oder Robertson'sche Translokationen auftreten [6]. Die zytogenetische Abklärung erlaubt in diesem Fall eine humangenetische Beratung und Aufklärung über das zu erwartende Abortrisiko (25–50% bei reziproken oder simplen Translokationen) sowie die Vermeidung unnötiger Therapien.

Ein weiterer genetischer Defekt, der jedoch durch eine zytogenetische Routinediagnostik nicht erfasst wird, betrifft die unbalancierte Inaktivierung des X-Chromosoms. Gemäß der Lyon-Hypothese wird im Zuge der weiblichen Embryogenese jeweils eines der beiden X-Chromosomen zum Zweck der Gendosiskompensation inaktiviert [7]. Üblicherweise sind die X-Chromosomen mütterlicher Abstammung und die X-Chromosomen väterlicher Abstammung in gleichem Maße betroffen. Von unbalancierter Inaktivierung des X-Chromosoms spricht man, wenn > 90% nur jeweils eines Allels, entweder des Allels mütterlicher Abstammung oder des Allels väterlicher Abstammung, von der Inaktivierung betroffen sind [8]. Dieses Phänomen findet sich bei etwa 2% aller Neugeborenen [8]. Mehrere Ursachen für die unbalancierte Inaktivierung des X-Chromosoms sind bekannt, darunter Mutationen im Bereich des XIST-

Gens oder das Vorliegen eines Trisomie-Mosaiks [9, 10].

In einer Serie von 187 Frauen mit AH konnten Sangha et al. eine signifikant höhere Frequenz von unbalancierter Inaktivierung des X-Chromosoms bei Frauen mit AH im Vergleich zu einer Kontrollpopulation nachweisen (18% vs. 5%) [11]. Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Gruppen bestätigt [12, 13]. Die Ursache für einen Zusammenhang zwischen unbalancierter Inaktivierung des X-Chromosoms und AH könnte darin liegen, daß bei Mutationen des X-Chromosoms mit nachfolgendem Selektionsnachteil für die betroffenen Zellen männliche Embryonen mit dem mutierten X-Chromosom tendenziell eher abortiert werden. Tatsächlich existieren Familien, in denen alle Frauen mit unbalancierter Inaktivierung des X-Chromosoms eine Deletion des X-Chromosoms, eine erhöhte Abortrate und eine Verschiebung des Geschlechterverhältnisses zuungunsten männlicher Nachkommen aufweisen [13].

Eine Vielzahl an Studien hat einen Zusammenhang zwischen AH und den Histokompatibilitätsantigenen oder „human leucocyte antigens“ (HLA) hergestellt. So finden sich bestimmte HLA-Klasse II Genotypen gehäuft bei Frauen mit AH [14]. Ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen mütterlichen und väterlichen HLA-Antigenen („HLA-sharing“) scheint mit einem erhöhten Risiko für einen Abort verbunden zu sein [15, 16]. Eine mögliche Erklärung für diesen Zusammenhang kann in einer Assoziation von HLA-Antigenen und rezessiven letalen Mutanten gesehen werden. Bei HLA-sharing käme es dann zu einem tendenziell gehäuften Auftreten von Embryonen, die homozygot und also phänotypisch betroffen für derartige rezessive Mutanten sind [15].

Neben dem HLA-System kennen wir heute eine Reihe von Genen mit spezifischen Mutationen oder Polymorphismen, welche als Risikofaktoren für den AH anzusehen sind, etwa das

Prothrombin-, Faktor V Leyden- oder 5,10 Methyltetrahydrofolsäure-Reduktase Gen [17–19]. In einer Kooperation mit dem Texas Medical Center in Houston konnten wir am Tiermodell zeigen, daß Angiotensinogen (*Agt*) knock-out Mäuse in gezielten Reproduktionsexperimenten eine signifikante Abweichung vom zu erwartenden Mendel'schen Vererbungsmuster des *Agt*-Genotyps aufweisen. Dieses Phänomen wird durch das gehäufte Auftreten von Frühaborten verursacht [20]. Insgesamt zeigen diese Daten, daß eine Vielzahl von verschiedenen Mutationen/Polymorphismen die Suszeptibilität für HA beeinflusst.

ANATOMISCHE FAKTOREN

Angeborene Uterusanomalien wie Uterus subseptus oder Uterus bicornis können ursächlich am AH beteiligt sein [1]. Daneben finden sich auch erworbene Uterusanomalien, wie Synechien oder Myome. Insgesamt kann man im Rahmen der hysteroskopischen Diagnostik in etwa 15–30% der Fälle von AH mit intrauterinen Pathologien rechnen [21]. In einer Serie von 101 Frauen mit AH konnten DeCherney et al. zeigen, daß die Lebendgeburt rate nach operativer Sanierung eines Uterusseptums 85% beträgt und damit der zu erwartenden Lebendgeburt rate nach Spontanabort entspricht [22]. Eine hysteroskopische Abklärung der anatomischen Verhältnisse in der Gebärmutter sollte daher Teil der Routinediagnostik bei Frauen mit AH sein.

Vor allem bei wiederholten Aborten im zweiten Trimenon ist auch an eine Zervixinsuffizienz zu denken. Diese kann sekundär nach lokalem Trauma, vorangegangenem geburtshilflichem oder gynäkologischem Eingriff, nach mütterlicher intrauteriner Diäthylstilb-östrolexposition oder idiopathisch auftreten und findet sich bei etwa 0,1–2% aller Schwangeren [23]. Bei Frauen mit AH wird eine Häufigkeit von bis zu 10% angegeben [24].

ENDOKRINOLOGISCHE FAKTOREN

Bei den endokrino logischen Ursachen stehen vor allem die Corpus luteum-Insuffizienz und Follikelreifungsstörung im Vordergrund. Daneben sind bei Frauen mit AH auch gehäuft andere hormonelle Dysbalancen, wie Hyperprolaktinämie, Hyperandrogenämie [25], Diabetes mellitus [26] und Schilddrüs endysfunktionen [25] beschrieben. Ob eine Korrektur derartiger Zustände als ursächliche Therapie des AH betrachtet werden kann, ist nicht nachgewiesen. Zumindest was den Lutealphasedefekt betrifft, scheint jedoch eine therapeutische Korrektur die Prognose für die folgende Schwangerschaft zu verbessern. Daya et al. beschreiben in einer Metaanalyse von drei kontrollierten Studien eine signifikante Verbesserung der Lebendgeburt rate nach Gestagensubstitution bei Frauen mit AH [27].

STOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Hyperhomozysteinämie, Folsäuremangel sowie genetisch bedingte Störungen des Folsäurestoffwechsels sind als Risikofaktoren für den AH beschrieben worden [19, 28]. Erst kürzlich konnte nachgewiesen werden, daß Hyperhomozysteinämie bei Frauen mit AH zu einer Schädigung der Vaskularisation der Plazentazotten führt [29]. Etwa 12–20% aller Frauen mit AH weisen unphysiologisch erhöhte Homozysteinserumspiegel auf [28, 30]. Eine Substitutionstherapie mit Folsäure, bzw. Folsäure/Vitamin B6/Vitamin B12 führt zu einer Normalisierung der Homozysteinserumspiegel bei Patienten mit Hyperhomozysteinämie [31]. Einzelne Fallberichte unterstützen die Annahme, daß eine Korrektur eines unphysiologischen Methionin/Homozystein-Stoffwechsels die Prognose von Frauen mit AH verbessert [30]. Obwohl klinische Studien zum Nachweis einer therapeutischen Wirkung einer Folsäure-

substitution bei Frauen mit AH nicht vorliegen, erscheint eine Folsäuresubstitution indiziert, vor allem auch angesichts der unabhängig vom AH bestehenden Notwendigkeit einer Folsäuresubstitution zur Prophylaxe von Neuralrohrverschußstörungen [32].

INFEKTIOSE FAKTOREN

Infektionen spielen bei Frauen mit AH eine untergeordnete Rolle, da in der Regel nur die Erstinfektion in der Schwangerschaft zu einem Abort führt und weitere Schwangerschaften bei erhöhten Serumantikörpertitern in der Regel nicht gefährdet sind [33]. Dies gilt etwa für Listeriose, Zytomegalie, Morbus Bang, Varicellen-Herpes und Hepatitis. Ein ätiologischer Zusammenhang zwischen Infektionen des Genitaltrakts und AH ist in der Literatur nicht nachgewiesen. Insbesondere gibt es für einen Zusammenhang zwischen AH und Infektionen mit Brucellen, Listerien, Francisellen, Yersinien, Candidapilzen oder Cytomegalievirus keine repräsentativen Daten [34–36]. Es sind jedoch signifikante Assoziationen zwischen AH und einer genitalen Besiedlung mit Ureaplasmen [37], Chlamydien [38] und Toxoplasmen [39] beschrieben worden. Bei Frauen mit aktueller Mykoplasmenbesiedlung sinkt die Abortrate signifikant nach präkonzeptioneller Doxzyklintherapie [40]. Diese Keime sollten daher im Rahmen der infektiologischen Abklärung berücksichtigt werden. Liegen vaginale Infektionen vor, so können diese auch maßgeblich an Fehlgeburten im zweiten Trimenon im Rahmen einer Zervixinsuffizienz beteiligt sein [23].

IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN

Immunologische Faktoren stellen wahrscheinlich die häufigste Ursache des AH dar. Allerdings ist die ätiologische Bedeutung immunologischer Faktoren beim AH bis heute umstritten,

da die zugrundeliegenden Einzelmechanismen nicht vollständig geklärt sind. Nach unseren heutigen Vorstellungen ist der erfolgreiche Schwangerschaftsverlauf nicht nur die Folge einer maternalen Immunsuppression, sondern vielmehr das Ergebnis einer aktiven immunologischen Auseinandersetzung der Mutter mit dem Feten. Die Erkennung des allogenen Feten und eine adäquate mütterliche Immunantwort sind dabei wesentliche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft. In diesem Zusammenhang steht auch die Produktion von blockierenden Antikörpern. Diese Maßnahme kann als immunologischer Schutz des Embryo/Fetus vor der mütterlichen Abstoßungsreaktion verstanden werden. Sowohl im Tiermodell [41], als auch beim Menschen [42] wurde gezeigt, daß während einer Schwangerschaft vermehrt asymmetrisch glykosylierte Antikörper produziert werden. Diese Antikörper induzieren keine Effektorfunktionen und blockieren daher im Sinne von kompetitiven Antagonisten paternale fetale und plazentare Antigene. Dies bewirkt, daß die allogene Immunreaktion durch reguläre Antikörper unterdrückt wird, denen der Zugang zu derartigen fetalen und plazentaren Antigenen verwehrt ist. Frauen mit AH zeigen signifikant niedrigere Konzentrationen an asymmetrischen Antikörpern im Vergleich zu Kontrollpersonen [42]. Diese Tatsache bildet die Grundlage für den therapeutischen Einsatz von Immunglobulinen bei Frauen mit AH, wobei einige [43, 44], jedoch nicht der Großteil der durchgeführten Studien [45–47] einen positiven Einfluß einer Immunglobulintherapie auf den Schwangerschaftserfolg beschreiben.

Bei etwa 2% aller Frauen findet sich ein Antiphospholipidsyndrom. Bei Patientinnen mit AH läßt sich in 9–17% aller Fälle ein Antiphospholipidsyndrom diagnostizieren [1]. Es handelt sich dabei um immunologische Veränderungen, die durch mütterliche Autoantikörper bedingt sind, wie sie sich auch beim systemischen

Lupus erythematodes oder dem Sjögren-Syndrom finden. Definitionsgemäß versteht man unter einem Antiphospholipidsyndrom das gemeinsame Auftreten von Antiphospholipidantikörpern und/oder einer positiven Lupus-Antikoagulaseaktivität mit einer Autoimmunthrombozytopenie, Thrombose oder dem AH [1]. Antiphospholipidantikörper sind Autoantikörper, wobei im Falle von Frauen mit AH die sogenannten Antikardiolipinantikörper am häufigsten vorkommen. Diese Antikörper entfalten eine thrombophile Wirkung, indem sie mit Komponenten des Gerinnungssystems interagieren, z. B. Antithrombin III und Prothrombin [48]. Des Weiteren sind Antikardiolipinantikörper gegen den Trophoblasten gerichtet und vermindern dessen Invasionskapazität und Hormonproduktion [49].

Als Diagnostik dient die Bestimmung des Antikardiolipinantikörpertiters und der Lupus-Antikoagulaseaktivität. Frauen mit Antiphospholipidsyndrom sind Kandidatinnen für eine Heparinisierung ab Beginn der Schwangerschaft. Kutteh et al. und Rai et al. konnten in offenen prospektiven Studien zeigen, daß bei Frauen mit Antiphospholipidsyndrom eine Kombinationstherapie von Aspirin und Heparin einer Monotherapie mit Aspirin signifikant überlegen ist [50, 51].

Ein weiterer Beleg für die große Bedeutung immunologischer Aspekte bei der Schwangerschaft im allgemeinen und beim HA im besonderen ist die Erkenntnis, daß die Balance zwischen verschiedenen T-Helferzell- (TH) Subpopulationen eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Schwangerschaft ist. Die Produktion proinflammatorischer, TH-1 abhängiger Zytokine, wie etwa Interferon-Gamma, Tumornekrosefaktor-Alpha und Interleukin-2, ist während der Schwangerschaft zugunsten von TH-2 abhängigen Zytokinen, etwa Interleukin-6, vermindert [52]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, daß eine TH-1 betonte Immunlage mit einer erfolgreichen Schwangerschaft inkompatibel ist [53]. Frauen

mit HA zeigen eine signifikante Balanceverschiebung des TH-1/TH-2 Verhältnisses zugunsten einer TH-1 betonten Immunlage [54]. Jenkins et al. konnten kürzlich zeigen, daß auch die Serumspiegel von IL-1 und IL-12 bei Frauen mit AH signifikant höher sind als bei Kontrollpersonen [55].

Cortison beeinflusst die Produktion von immunmodulierenden Zytokinen. So bewirkt etwa die Gabe von Cortisonacetat eine signifikante Unterdrückung von Interferon-Gamma, Tumornekrosefaktor-Alpha, Interleukin-1 und Interleukin-12 [56]. In einer offenen, prospektiven Studie an 277 Frauen mit AH konnte gezeigt werden, daß eine Kombinationstherapie mit Aspirin während der ersten 7 Schwangerschaftsmonate und Cortison während der ersten 12 Schwangerschaftswochen einer Aspirinmonotherapie signifikant überlegen ist [57].

Literatur:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Early Pregnancy Loss. ACOG technical bulletin No. 212. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, 1995.
2. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP et al. Incidence of early of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189-94.
3. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril* 1996; 66: 24-9.
4. Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, Schnedl W. Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1982; 37: 379-83.
5. Simpson JL, Elias S, Meyers CM, Ober C, Martin AO. Translocations are infrequent among couples having repeated spontaneous abortions but no other abnormal pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51: 811-4.
6. Simpson JL. Genes, chromosomes, and reproductive failure. *Fertil Steril* 1980; 33: 107-16.
7. Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190: 372-3.
8. Busque L, Mio R, Mattioli J, Brais E, Brais N et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood* 1996; 88: 59-65.
9. Plenge RM, Heinrich BD, Schwartz C, Arena JF, Naumova A et al. A promoter mutation in the XIST gene in two unrelated families with skewed X-chromosome inactivation. *Nat Genet* 1997; 17: 353-6.
10. Lau AW, Brown CJ, Penaherrera M, Langlois S, Kalousek DK et al. Skewed X-chromosome inactivation is common in fetuses or newborns associated with confined placental mosaicism. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 1353-61.
11. Sangha KK, Stephenson MD, Brown CJ, Robinson WP. Extremely skewed X-chromosome inactivation is increased in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 913-7.
12. Lanasa MC, Hogge WA, Hoffman EP. The X chromosome and recurrent spontaneous abortion: the significance of transmanifesting carriers. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 934-8.
13. Pegoraro E, Whitacker J, Mowery-Rushton P, Surti U, Lanasa M et al. Familial skewed X-inactivation: a molecular trait associated with high spontaneous-abortion rate maps to Xq28. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 160-70.
14. Hataya I, Takakuwa K, Tanaka. Human leukocyte antigen class II genotype in patients with recurrent fetal miscarriage who are positive anticardiolipin antibody. *Fertil Steril* 1998; 70: 919-23.
15. Hedrick PW. HLA-sharing, recurrent spontaneous abortion, and the genetic hypothesis. *Genetics* 1988; 119: 199-204.
16. Ober C. Current topic: HLA and reproduction: lessons from studies in the Hutterites. *Placenta* 1995; 16: 569-77.
17. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999; 14: 2448-50.
18. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Hemost* 1999; 82: 6-9.
19. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.
20. Tempfer CB, Moreno RM, Gregg AR. genetic control of fertility and embryonic waste in the mouse: a role for angiotensinogen. *Biol Reprod* 2000; 62: 457-62.
21. Tho PT, Byrd JR, McDonough PG. Etiologies and subsequent reproductive performance of 100 couples with recurrent abortion. *Fertil Steril* 1979; 32: 389-95.
22. DeCherney AH, Russell JB, Graebe RA, Polan ML. Resectoscopic management of muellerian fusion defects. *Fertil Steril* 1986; 45: 726-8.
23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. ACOG technical bulletin No. 206. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, 1995.
24. Gerhard I, Daniel V, Runnebaum B. Habitueler Abort. *Gynäkolog Praxis* 1996; 20: 13-24.
25. Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 435-9.
26. Fedele L, Bianchi S. Habitual abortion: endocrinological aspects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995; 7: 351-6.
27. Daya S. Efficacy of progesterone support for pregnancy in women with recurrent miscarriage. A meta-analysis of controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 275-80.
28. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-5.
29. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000; 15: 954-60.
30. Quere I, Bellet H, Hoffer M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998; 69: 152-4.
31. Touam M, Zingraff J, Jungers P, Chadeaux-Vekemans B, Druke et al. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999; 56: 2292-6.
32. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485-90.
33. Simpson JL, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A et al. Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1996; 11: 2058-60.
34. Manganiello PD, Yearke RR. A 10-year prospective study of women with a history

of recurrent fetal losses fails to identify *Listeria monocytogenes* in the genital tract. *Fertil Steril* 1991; 56: 781–2.

35. Seoud M, Saade G, Awar G, Uwaydah M. Brucellosis in pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36: 441–5.

36. Cook SM, Himebaugh KS, Frank TS. Absence of cytomegalovirus in gestational tissue in recurrent spontaneous abortion. *Diagn Mol Pathol* 1993; 2: 116–9.

37. Naessens A, Foulon W, Cammu H, Goossens A, Lauwers S. Epidemiology and pathogenesis of ureaplasma urealyticum in spontaneous abortion and early preterm labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 513–6.

38. Witkin SS, Ledger WJ. Antibodies to chlamydia trachomatis in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 135–9.

39. Sahwi SY, Zaki MS, Haiba NY, Elsaid OK, Anwar MY, AbdRabbo SA. Toxoplasmosis as a cause of repeated abortion. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 145–8.

40. Quinn PA, Shewchuk AB, Shuber J, Lie KI, Ryan E et al. Efficacy of antibiotic therapy in preventing spontaneous pregnancy loss among couples colonized with genital mycoplasmas. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 239–44.

41. Gentile T, Borel IM, Angelucci J, Miranda S, Margni RA. Preferential synthesis of asymmetric antibodies in rats immunized with paternal particulate antigens: Effect on pregnancy. *J Reprod Immunol* 1992; 22: 173–83.

42. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2000; 73: 305–13.

43. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril* 2000; 73: 536–40.

44. Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, Grunnet N. Intravenous immunoglobulin treatment of women with multiple miscarriages. *Hum Reprod* 1992; 7: 718–22.

45. Daya S, Gunby J, Clark DA. Intravenous immunoglobulin therapy for recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 69–76.

46. Jablonowska B, Selbing A, Palfi M, Ernerudh J, Kjellberg S, Lindton B. Prevention of recurrent spontaneous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod* 1999; 14: 838–41.

47. Stephenson MD, Dreher K, Houlihan E, Wu V. Prevention of unexplained



Univ.-Doz. Dr. med. Clemens Tempfer

Geboren 1968 in Wien. Von 1988 bis 1994 Medizin-studium an der Universität Wien. 1994 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für funktionelle Pathologie, Abt. Immunologie, der Universität Wien. Von 1994 bis 1995 Ausbildung an der Abteilung für Allgem. und Orthopäd. Chirurgie, Ev. Krankenhaus Wien-Währing. Von 1995 bis 1997 Assistent an der

Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Univ.-Frauenklinik Wien. 1998 Rotation an die Universitätsklinik für Innere Medizin Wien, Abteilung f. Onkologie. Von 1998 bis 1999 Fellow am Department of Obstetrics and Gynecology, Div. of Maternal-Fetal Medicine and Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas. Seit 1999 Assistent an der Abteilung für gynäkologische Onkologie der Univ.-Frauenklinik Wien. 2000 Habilitation im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe.

Dr. Tempfer ist Mitglied in österreichischen und internationalen Fachgesellschaften sowie Träger zahlreicher Auszeichnungen und als Reviewer zahlreicher Fachzeitschriften tätig.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Clemens Tempfer
Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien,
Klinische Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: clemens.tempfer@akh-wien.ac.at

recurrent spontaneous abortion using intravenous immunoglobulin: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Reprod Immunol* 1998; 39: 82–8.

48. DiSimone N, DeCarolis S, Lanzzone A, Ronsisvalle E, Giannice R et al. In vitro effect of antiphospholipid antibody-containing sera on basal and gonadotrophin releasing hormone-dependent human chorionic gonadotrophin release by cultured trophoblast cells. *Placenta* 1995; 16: 75–83.

49. DiSimone N, Caliendo D, Castellani S, Ferrazzani S, Decarolis S et al. Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome. *Placenta* 1999; 14: 489–95.

50. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584–9.

51. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women

with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253–7.

52. Lim KJ, Odukoya OA, Ajjan RA, Li TC, Weetman AP et al. The role of T-helper cytokines in human reproduction. *Fertil Steril* 2000; 73: 136–42.

53. Rhaghuopathy R. Th-1 type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today* 1997; 18: 478–82.

54. Reinhard G, Noll A, Schlebusch H, Mallmann P, Ruecker AV. Shifts in the TH1/TH2 balance during human pregnancy correlate with apoptotic changes. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 933–8.

55. Jenkins C, Roberts J, Wilson R, McLean MA, Shilito J et al. Evidence of a TH1 type response associated with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2000; 73: 1206–8.

56. Petrovsky N, Harrison LC. The chronobiology of human cytokine production. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 635–49.

57. Reznikoff-Etievant MF, Cayol V, Zou GM, Abuaf N, Robert A et al. Habitual abortions in 678 healthy patients: investigation and prevention. *Hum Reprod* 1999; 14: 2106–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)