

Dr. med. dent. Thomas Kilian Vomstein

Dr. med.

Periphere und uterine natürliche Killerzellen und deren Einfluss auf rezidivierende Spontanaborte

Fach/Einrichtung: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. med. Bettina Toth

Habituelle Aborte (RSA) sind von der WHO definiert als 3 oder mehr konsekutive spontane Fehlgeburten vor der 22. SSW und betreffen ca. 1-3% aller Paare im reproduktionsfähigen Alter. Eine Reihe an Risikofaktoren wie genetische Auffälligkeiten, Veränderungen in der Hämostase und anatomische Ursachen sind im Rahmen der Abklärung etabliert. Trotz intensiver Diagnostik bleibt bei fast 50% der Patientinnen die Ursache ungeklärt. Die Erforschung der weiteren Ursachen dieser Schwangerschaftskomplikation erscheint daher dringend notwendig.

Die mütterliche Immunreaktion auf den semi-allogenen Embryo spielt eine Schlüsselrolle in der Etablierung einer erfolgreichen Schwangerschaft. Die Erforschung der mütterlichen Immunantwort nimmt daher zur weiteren Diagnostik und Therapie RSA eine zentrale Stellung ein. Hierbei wird unter anderem an der Rolle der peripheren und uterinen NK-Zellen in der Frühschwangerschaft analysiert. Studien, welche natürliche Killerzellen in RSA-Patientinnen untersuchten, zeigten im Vergleich zu Kontrollgruppen vor allem erhöhte uterine und periphere Killerzellen. Die vorliegenden Studien sind jedoch aufgrund von kleinen Kollektiven, einer nicht standardisierten Diagnostik und bislang fehlenden Referenzwerten nur eingeschränkt vergleichbar.

Das Ziel dieser Studie ist daher, sowohl periphere und uterine NK-Zellzahlen, als auch weitere Lymphozyten-Subpopulationen in einem großen, homogenen Kollektiv an RSA-Patientinnen zu untersuchen.

Aus einem Gesamtkollektiv von n=590 Patientinnen mit RSA wurden n=268 mit ≥ 3 konsekutiven Aborten identifiziert und mit n=42 gesunden Kontrollen verglichen. Sowohl bei Patientinnen als auch bei Kontrollen wurden die Zellzahlen von CD45+CD3-CD56+CD16+-Lymphozyten (periphere NK-Zellen) untersucht. Weitere Subgruppen umfassten: n=151 primäre habituelle Aborte (pRSA), n=85 sekundäre RSA (sRSA), n=32 tertiäre RSA (tRSA). Die 268 Patientinnen konnten weiter in n=141 idiopathische RSA (iRSA) und n=121 nicht-

idiopathische RSA (non-iRSA) unterteilt werden. Bei n=129 Patientinnen wurden zusätzlich uterine Killerzellen untersucht.

Bei Patientinnen mit pRSA konnten im Vergleich mit sRSA-Patientinnen erhöhte absolute periphere NK-Zellzahlen gezeigt werden (Median / μ l (Q1;Q3): 234 (147;306) vs 176 (128;245), $p=0.02$). Zudem konnte ein Trend zu erhöhten prozentualen Anteilen von peripheren NK-Zellzahlen bei pRSA-Patientinnen festgestellt werden. Uterine NK-Zellzahlen unterschieden sich in den jeweiligen Subgruppen nicht. Jedoch waren im Kollektiv der iRSA-Patientinnen im Vergleich mit non-iRSA-Patientinnen signifikant mehr Patientinnen mit deutlich erhöhten uterinen NK-Zellzahlen zu identifizieren ($p=0.04$). Zusätzlich ließ sich eine Assoziation zwischen erhöhten CD45+CD3-DR+ ($p<0.01$) und CD45+CD3+CD8+DR+ ($p=0.04$) peripheren Lymphozyten mit erhöhten uterinen NK-Zellzahlen feststellen.

Die Bedeutung der natürlichen Killerzellen und der Interaktion zwischen den beiden Populationen peripherer und uteriner NK-Zellen im habituellen Abortgeschehen werden durch die vorliegende Arbeit bekräftigt. Unterschiede der peripheren NK-Zellzahlen zwischen Patientinnen mit primären und sekundären habituellen Aborten weisen auf eine unterschiedliche immunologische Ätiologie des Abortgeschehens bei diesen Patientinnen hin. Die Assoziation zwischen erhöhten CD45+CD3-DR+ und CD45+CD3+CD8+DR+ peripheren Lymphozyten und uterinen Killerzellen könnte darauf hinweisen, dass aktivierte NK-Zellen, sowie B- und T-Zellen Zytokine für die Differenzierung von uterinen NK-Zellen produzieren.