

FORSCHUNGSARTIKEL

# Nachweis von Spike-Proteinen in Plazenten von Frauen, die gegen COVID-19 geimpft und/oder mit SARS-CoV-2 infiziert waren

Catharina Bartmann<sup>1\*</sup>, Vanessa Schmidt<sup>2</sup>, Michael Mörz<sup>3</sup>, Michael Schwab<sup>1</sup>, Monika Rehn<sup>1</sup>, Bettina Blau-Schneider<sup>4</sup>, Achim Wöckel<sup>1</sup>, Ulrike Kämmerer<sup>1</sup>

1 Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland, 2 Inmodia GmbH, Institut für Molekulare Diagnostik, Passau, Deutschland, 3 Institut für Pathologie „Georg Schmorl“, Städtisches Klinikum Dresden-Friedrichstadt, Dresden, Deutschland, 4 St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Universitätsklinikum, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, Wiesbaden, Deutschland " [Bartmann](#)

[C@ukw.de](mailto:C@ukw.de)



## Zusammenfassung

### Einleitung

COVID-19 (Corona Virus Induced Disease-19), verursacht durch das SARS-CoV-2-Coronavirus, kann in der Schwangerschaft schwerwiegende Folgen haben. Daher wurde seit 2022 für Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangere eine Impfung mit modRNA-Impfstoffen je nach Immunstatus empfohlen. Bislang liegen jedoch nur vorläufige Daten zur transplazentaren Übertragung des Virus und der modRNA aus genetischen Impfstoffen vor.

### Methoden

Die Studienpopulation umfasste 106 Frauen, die zwischen November 2020 und Oktober 2022 in der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie des Universitätsklinikums Würzburg entbunden haben. Zusätzlich zu den medizinischen Daten und der Impfgeschichte wurde eine immunhistochemische Untersuchung der Plazenta mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2-Spike- und Nukleokapsidproteine durchgeführt. Als Proof of Concept wurde die RNA-Detektion in positiven Plazentageweben mittels RNAscope-in-situ-Hybridisierung nachgewiesen.

### Ergebnisse

Insgesamt erhielten 87 % der Teilnehmerinnen mindestens eine Impfdosis gegen SARS-CoV-2, und 56 Frauen (42 geimpfte, 14 nicht geimpfte) erkrankten an COVID-19. Insgesamt wurden 31 Plazenten positiv auf das Spike-Protein getestet. Spike-positive Zellen waren überwiegend Hofbauer-Zellen und Trophoblasten. In drei Fällen von geimpften und anschließend infizierten Frauen wurde eine zusätzliche Nukleokapsid-Färbung festgestellt, jedoch gab es keinen signifikanten Unterschied im Färbungsmuster in Korrelation zum Impf-/COVID-19-Status. Interessanterweise fanden wir in den untersuchten Proben keine virale RNA, aber wir

## OPEN ACCESS

**Zitierung:** Bartmann C, Schmidt V, Mörz M, Schwab M, Rehn M, Blau-Schneider B, et al. (2026) Nachweis von Spike-Proteinen in Plazenten von Frauen, die gegen COVID-19 geimpft und/oder mit SARS-CoV-2 infiziert waren. *PLoS One* 21(3): e0344185.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185>

Herausgeber: Moises Leon Juarez, Instituto Nacional de Perinatología, MEXIKO

Eingegangen: 13. Juli 2025

Angenommen: 17. Februar 2026

Veröffentlicht: 5. März 2026

Peer-Review-Verlauf: PLOS erkennt die Vorteile der Transparenz im Peer-Review-Prozess an; daher ermöglichen wir die Veröffentlichung aller Inhalte des Peer-Reviews und der Antworten der Autoren zusammen mit den endgültigen, veröffentlichten Artikeln. Der redaktionelle Verlauf dieses Artikels ist

Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185>

Copyright: 2026 Bartmann et al. Dies ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der [Creative Commons Attribution License](#) e, verbreitet wird, die eine uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Weitergabe erlaubt.

und Reproduktion in jedem Medium, sofern der ursprüngliche Autor und die Quelle angegeben werden.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit: Alle relevanten Daten sind in der Veröffentlichung und den [begleitenden Informationsdateien](#) enthalten.

Finanzierung: Die Autoren erhielten keine spezifische Finanzierung für diese Arbeit.

Interessenkonflikt: Die Autoren haben erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abkürzungen: COVID-19, durch das Coronavirus verursachte Krankheit-19; WHO, Weltgesundheitsorganisation; CTB, Zytotrophoblast; STB, Synzytiotrophoblast; NICU, Neugeborenen-Intensivstation; RT-PCR, Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion; RT, Raumtemperatur; GeZeCO, „Gebur in Zeiten von COVID-19“ (Entbindung in Zeiten von COVID-19); EMA, Europäische Arzneimittelagentur; DW, destilliertes Wasser; PBS, phosphatgepufferte Kochsalzlösung; APC, Antigen-präsentierende Zellen; Abb., Abbildung; HE, Hämatoxylin und Eosin; DAB, Diaminobenzidin.

konnten eine positive In-situ-Hybridisierung von BNT162b2 und S-kodierender mRNA-1273 in zwei einzelnen Proben zeigen.

## Diskussion

Das Spike-Protein von SARS-CoV-2 wurde nach Infektion und Impfung in Hofbauer- und Trophoblastenzellen der Plazenta sowie im Endothel der Zotten nachgewiesen, was auf einen möglichen transplazentaren Transfer oder eine mögliche transplazentare Aufnahme hindeutet. Diese Ergebnisse könnten auf ein Potenzial für einen transplazentaren Transfer oder eine zelluläre Aufnahme hindeuten; das Ausmaß, die Mechanismen und die klinische Bedeutung dieses Phänomens sind jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Registrierung der klinischen Studie: DRKS00022506.

## 1. Einleitung

Im März 2020 wurde von der WHO eine COVID-19-Pandemie (Corona Virus Induced Disease-19) ausgerufen<sup>[1]</sup>, deren Ursache das Coronavirus SARS-CoV-2 ist<sup>[2]</sup>. Die Symptome waren überwiegend mild und umfassten Fieber, Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Schnupfen und Muskelschmerzen<sup>[3, 4]</sup>. Unter bestimmten Umständen wurde jedoch ein sekundäres akutes Auftreten schwerer Verläufe (hyperallergische Reaktionen;<sup>[5–7]</sup>) beobachtet, die eine intensive medizinische Behandlung erforderlich machten und sogar zum Tod führten. <sup>[8]</sup>

In einer Metaanalyse waren die häufigsten Symptome bei Schwangeren leicht und umfassten Fieber, Husten und Dyspnoe<sup>[9]</sup>, [\\_\\_\\_\\_\\_](#). Im Vergleich zu negativen Kontrollen wurden bei Plazenten von Müttern mit COVID-19-Diagnose seltene pathologische Auswirkungen beobachtet<sup>[11]</sup>. Eine Übersichtsarbeit, die den klinischen Verlauf von COVID-19 in der Schwangerschaft im Jahr 2020 zusammenfasst, kam zu dem Schluss, dass das Risiko einer schweren COVID-19-Erkrankung während der Schwangerschaft für die Mutter nicht größer war als für die Allgemeinbevölkerung und dass die Erkrankung keinen Einfluss auf den Ausgang für das Neugeborene hatte<sup>[12]</sup>. Allerdings wurde in einer anderen Datenerhebung ein erhöhtes Risiko für schwere Erkrankungen festgestellt, die bei Schwangeren häufiger zu Intensivaufenthalten und ECMO-Therapie (extrakorporale Membranoxygenierung) führen. [\\_\\_\\_\\_\\_](#). Darüber hinaus scheinen schwangere Frauen mit COVID-19 ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie zu haben<sup>[16]</sup>. Auf Seiten des Fötus wurden 2021 mehr Frühgeburten und neonatale Morbiditäten gemeldet<sup>[17]</sup> und später wurde beschrieben, dass COVID-19 in einigen Fällen zu Endothelschäden und einem höheren Risiko für Thrombosen und Embolien führen kann. <sup>[18]</sup>

Die Plazenta spielt eine entscheidende Rolle als Barriere für die Übertragung von Infektionen der Mutter auf den Fötus. Auf der Seite des Fötus besteht sie aus Chorionzotten, die aus Zytotrophoblastenzellen (CTB) und dem Synzytiotrophoblasten (STB) gebildet werden<sup>[19]</sup>. Innerhalb der Chorionzotten gibt es eine spezifische Form von unreifen Makrophagen fötalen Ursprungs, die Hofbauer-Zellen <sup>[20]</sup>

Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung von SARS-CoV-2 von der Mutter auf den Fötus ist sehr gering<sup>[21–23]</sup>, und in den meisten Fällen von RT-PCR-identifizierten SARS-CoV-2-infizierten Schwangeren waren die Plazenten RT-PCR-negativ<sup>[24]</sup>. In drei Fällen von RT-PCR-positiven Plazenten von Schwangeren mit SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven Nasenabstrichen (zwei ohne Symptome und eine mit leichten COVID-19-Symptomen)

Symptomen) wurde RNA von SARS-CoV-2 im Plazentagewebe unter Verwendung von Antisense-RNA-Sonden bestätigt, aber nur in einem von drei Fällen zeigte die Hybridisierung mit der Sense-Sonde eine Virusreplikation im STB in geringen Mengen[25]. Andere Untersuchungen zeigten Virus-RNA und/oder Spike-Protein in der Plazenta, aber die Auswirkungen auf den fötalen Kompartiment schienen vernachlässigbar zu sein. \_\_\_\_\_

Innerhalb kürzester Zeit wurden verschiedene Impfstoffe gegen das SARS-CoV-2-Virus entwickelt, deren Schwerpunkt auf dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 als Antigen liegt. Das Hauptprinzip der neuen Art von genetischen Impfstoffen (Definition nach dem Paul-Ehrlich-Institut) in Deutschland war eine Kombination aus basenmodifizierter mRNA (modRNA) innerhalb einer Lipid-Nanopartikel-Hülle[31], hier Comirnaty (Pfizer/BioNTech) und Spikevax (Moderna).

Obwohl die genetischen COVID-19-Impfstoffe während unserer Studie nicht vollständig für schwangere Frauen zugelassen waren, wurde die mRNA-Impfung Anfang 2022 von der EMA[32] und sogar schon früher, ab September 2021, von der deutschen „Ständigen Impfkommission (STIKO)“ [33] für Frauen im zweiten Schwangerschaftstrimester empfohlen. Diese Empfehlung basierte auf der Annahme, dass eine Schwangerschaft selbst ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf darstellt[34]. Darüber hinaus gab es Hinweise auf eine transplazentare Übertragung von durch den Impfstoff induzierten Anti-Spike-Antikörpern[35, 36], von denen eine schützende Wirkung für das Neugeborene angenommen wurde. Keine offiziellen Daten aus Registerstudien deuten auf einen Nachteil der Impfung in der Schwangerschaft zu diesem Zeitpunkt hin[37], was später in einer Metaanalyse bestätigt wurde[38]. Infolgedessen und aufgrund intensiver Marketingkampagnen und mehrerer Einschränkungen im täglichen Leben, darunter der Zugang zu Krankenhäusern und Kreißsälen für Personen, die nicht gegen SARS-CoV-2 geimpft waren[39], stiegen die Impfquoten von schwangeren und stillenden Frauen deutlich an, erreichten jedoch nicht die Prozentsätze der Gesamtbevölkerung[40]. Dies geschah trotz der Tatsache, dass zu diesem Zeitpunkt keine Daten über eine mögliche Übertragung des Impfstoffs oder des Spike-Proteins durch die Plazenta verfügbar waren. Nach der Rekrutierung unserer Teilnehmerinnen wurde in einem In-vitro-Modell die aus dem Impfstoff stammende modifizierte mRNA vom Plazentagewebe aufgenommen, allerdings ohne nachweisbare Wirkung. [41]

Eine aktuellere Übersicht von Zhong C et al. 2024[42] fasste die damals begrenzten Daten zum Transfer von Impfstoff-RNA in die Plazenta *in vivo* zusammen. In einem Mausmodell zeigten Chen und Kollegen, dass mRNA-1273 innerhalb einer Stunde nach intramuskulärer Injektion in trächtige Mäuse die Plazenta passieren kann[43]. In einem Forschungsbrief der Gruppe von Monica Hannah[44] wurden zwei Fälle beschrieben, in denen Impfstoff-RNA in den Zotten menschlicher Plazenten nachgewiesen wurde. Beide Mütter hatten kurz vor der Entbindung (2 bzw. 10 Tage zuvor) ihre letzte von 2–4 RNA-Impfungen erhalten. Die RNA war mittels PCR und RNAScope-basierter In-situ-Hybridisierung nachweisbar, während das Spike-Protein nur in einer der Plazenten mittels Western Blot nachweisbar war.

In unserer Studie wollten wir herausfinden, ob das Spike-Protein in Plazenten von Frauen nachgewiesen werden kann, die entweder während der Schwangerschaft an COVID-19 erkrankt waren oder gegen COVID-19 geimpft worden waren oder beides, und zwar mittels Immunhistochemie. Bei positiven Fällen wollten wir außerdem feststellen, ob sich das Spike-Protein auf der mütterlichen oder der fetalen Seite befand – Letzteres bestätigte, dass das Spike-Protein und/oder die genetische Information des Virus oder der Impfstoffe die mütterlich-fetale Grenze passieren konnten. Und schließlich war es von Interesse, ob die aus den Impfstoffen stammende modRNA in unserer Kohorte in der Lage war, das Plazentakompartiment zu erreichen und mit Spike-Protein-positiven fetalen Zellen im Plazentagewebe zu korrelieren.

## 2. Materialien und Methoden

### 2.1. Beschreibung der Studienteilnehmer

Die hier untersuchte Studienpopulation war Teil der GeZeCO-Studie[45] und umfasste Frauen, die zwischen November 2020 und Oktober 2022 in der Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie des Universitätsklinikums Würzburg entbunden hatten. Die Studie entsprach der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Würzburg (Nr. 70/20 Änderung) genehmigt. Alle Teilnehmerinnen erhielten mündliche und schriftliche Informationen und erklärten sich mit ihrer schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme bereit. Wir verwendeten die folgenden Einschlusskriterien: ausreichendes Plazentagewebe von Frauen mit entweder dokumentiertem symptomatischem COVID-19 oder die mindestens eine Impfung gegen COVID-19 mit oder ohne anschließende COVID-19-Erkrankung erhalten hatten.

Von den 106 hier analysierten Fällen waren 14 nicht gegen COVID-19 geimpft, wurden jedoch anhand ihrer Symptome und eines SARS-CoV-2-Genom-RT-PCR-Tests mit dieser Krankheit diagnostiziert. Alle anderen erhielten mindestens eine Impfung mit einem COVID-19-Impfstoff (siehe [Table 1](#)) und hatten anschließend entweder eine symptomatische, durch RT-PCR bestätigte SARS-CoV-2-Diagnose (n = 42) oder symptomatische Atemwegserkrankungen mit negativem RT-PCR-Test (n = 20). Die übrigen geimpften Teilnehmerinnen zeigten während der Schwangerschaft keine Anzeichen einer Infektion (n = 30). Schwangere Frauen ohne Impfung gegen SARS-CoV-2 und ohne COVID-19-Diagnose oder mit unzureichenden Plazenta-Proben wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Die an der Studie teilnehmenden Frauen brachten ihre Kinder zwischen der 35. und 42. Schwangerschaftswoche zur Welt. Insgesamt gab es 101 Einlings- und 5 Zwillingschwangerschaften. Bei den neonatologischen Ergebnissen und Plazenta-Analysen wurde nur das erste Baby berücksichtigt. Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Neugeborenen betrug 3441,0 g (+513,8 g [SD]). Die minimalen/maximalen APGAR-Werte betragen 1/10 (Mittelwert 8,89 + 1,29) nach einer Minute, 6/10 (Mittelwert 9,66 + 0,77) nach 5 Minuten und 8/10 (Mittelwert 9,85 + 0,45) nach 10 Minuten. Der pH-Wert der Nabelarterie betrug 7,26 (+0,06), der Basenüberschuss (BE) lag bei -4,55 (+2,77) mmol/l. Der pH-Wert der Nabelvene betrug 7,35 (+0,06). ([Table 2](#))

## 2.2. Probenentnahme und Immunhistochemie

Die Plazenta-Proben wurden direkt nach der Entbindung entnommen. Unter sterilen Bedingungen wurden Würfel von jeweils 1 cm aus dem zentralen und peripheren Teil der Plazenta geschnitten, in sterile Mikroröhrchen verpackt, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80 °C

Da Antikörper gegen das Spike-Protein (kaninchenpolyklonal, ProSci #9083) und das Nukleokapsidprotein (mausmonoklonal, Pros-Sci #35—720) von SARS-CoV-2 sowie In-situ-Hybridisierungssonden (siehe 2.3.) für Paraffinschnitte spezifiziert waren, wurden die Gewebeprobe auf Paraffin übertragen. Dazu wurden die gefrorenen Gewebe über Nacht auf -20 °C temperiert, 30 Minuten lang auf 4 °C aufgetaut, anschließend 24 Stunden lang in 8 % Formalin (gepuffert in PBS/Dulbeccos) fixiert und schließlich im Institut für Pathologie der Universität Würzburg mittels routinemäßiger automatisierter Dehydratisierung und Einbettung in Paraffinblöcke eingebettet.

Paraffinblöcke wurden in 2-µm-Schnitte geschnitten, auf Objektträger (Superfrost, Langenbrink, Emmendingen, Deutschland) aufgebracht und über Nacht bei Raumtemperatur (RT) getrocknet. Die Schnitte wurden zweimal mit Xylol entwacht und in einer abgestuften Reihe von Ethanol und destilliertem Wasser (DW) rehydriert. Zur Antigen-Demaskierung wurden die Objektträger 3 x 5 Minuten lang in einem 10 mM Natriumcitratpuffer (pH 6,0) vorbehandelt (Mikrowelle; 750 W/s) und anschließend gründlich in DW gewaschen. Endogenes

Table 1. In unserer Kohorte für die Impfungen verwendete Substanzen im Zusammenhang mit dem Auftreten von COVID-19 während der Schwangerschaft.

Art des Impfstoffs (Gesamtzahl der Injektionen)		COVID-19 während der Schwangerschaft	
		Nein	Ja
1. Injektion (n = 92)	Comirnaty (n= 71)	42	29
	Spikevax (n= 11)	4	7
	Vaxzevria (n = 9)	4	5
	Janssen (n= 1)	0	1
2. Injektion (n = 83)	Comirnaty (n = 74)	43	31
	Spikevax (n = 8)	3	5
	Vaxzevria (n = 1)	0	1
3. Injektion (n = 49)	Comirnaty (n = 49)	24	25
4. Injektion (n = 1)	Comirnaty (n = 1)	0	1

Tabelle 2. Geburtshilfliche und neonatologische Merkmale in Bezug auf Impfungen und/oder COVID-19.

Parameter	Nur COVID-19 (n = 14)		Geimpft, keine Erkrankung (n = 30)		Geimpft und COVID-19 (n = 42)		Geimpft und Atemwegserkrankungen (n = 20)		P-Wert*
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Schwangerschaftswoche	39,8	1,8	39,7	1,4	40,1	1,6	39,7	1,5	0,60
Geburtsgewicht (kg)	3,465	0,528	3,289	0,496	3,503	0,475	3,523	0,595	0,28
APGAR (1 Min.)	8,71	0,73	9,10	0,92	8,88	1,45	8,70	1,69	0,23
APGAR (5 Min.)	9,43	0,94	9,77	0,57	9,69	0,75	9,60	0,94	0,54
APGAR (10 Min.)	9,86	0,36	9,83	0,46	9,86	0,47	9,85	0,49	0,96
pH-Wert der Nabelarterie	7,25	0,06	7,27	0,05	7,26	0,07	7,28	0,06	0,35
pH-Wert der Nabelschnurvene	7,33	0,07	7,35	0,05	7,34	0,06	7,37	0,05	0,313
Basenüberschuss (mmol/l)	-5,12	3,14	-4,10	2,64	-5,22	2,42	-3,38	3,10	0,053

\* p-Wert gemäß Kruskal-Wallis-Test <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.t002>

Die Peroxidaseaktivität wurde mit 3 %igem Wasserstoffperoxid in Methanol für 10 Minuten bei Raumtemperatur blockiert, die Objektträger wurden dann in DW gewaschen und mit PBS/Dulbeccos auf einen pH-Wert von 7,2 eingestellt. Eine mögliche unspezifische Antikörperbindung des Gewebes wurde vor der Anwendung spezifischer Antikörper mit FC-Blockierungsreagenz (Innovex Biosciences) für 20 Minuten bei Raumtemperatur blockiert. Die primären Antikörper für die Immunhistochemie sind in [Tabelle 3](#) zusammengefasst.

Die Schnitte wurden über Nacht bei 4 °C mit den jeweiligen Primärantikörpern oder unspezifischen Negativkontrollantikörpern (beide von DAKO) inkubiert, die in „Verdünnungsreagenz“ (DAKO) verdünnt waren, mit PBS gewaschen und mit dem entsprechenden Sekundärantikörper (Anti-Maus/HRP oder Anti-Kaninchen/HRP, DAKO, gebrauchsfertig) 30 Minuten lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Peroxidaseaktivität wurde mit dem DAB(Diaminobenzidin)plus-Substrat-Kit (DAKO) 5–10 Minuten lang unter mikroskopischer Kontrolle entwickelt, was zu einer braunen Färbung führte. Für die doppelte Immunhistochemie auf dem Ventana Discovery XT-Objektträger-Färbegerät (Roche Ven-tana) wurden die Spike-positiven Schnitte mit dem Ventana-Reaktionspuffer gewaschen und anschließend 30 Minuten lang bei Raumtemperatur in einer befeuchteten Atmosphäre mit dem Anti-CD68-Antikörper inkubiert. Anschließend wurden die Objektträger 30 Minuten lang bei Raumtemperatur mit dem Zytochem Plus (AP) Polymer-Anti-Maus-Antikörper (ZUC077, Zytomed) inkubiert und mit dem Ventana-Reaktionspuffer gewaschen. AP-Rot (ZUC001, Zytomed) wurde gemäß dem Protokoll des Herstellers 10 Minuten lang entwickelt, anschließend wurden die Schnitte gründlich in destilliertem Wasser gewaschen. Die Gewebe wurden mit Hämatoxylin und Eosin (HE) gegengefärbt, in abgestuftem Alkohol bis Xylol fixiert, mit Vitroculd (Langenbrink) eingebettet und unter einem Lichtmikroskop (Othoplan, Leica, Deutschland) analysiert.

Positive Kontrollproben wurden parallel gefärbt, wie ausführlich unter[46] beschrieben. Als negative Kontrollproben dienten vor 2018 entnommene Plazentagewebe. Die Histologie und Färbung wurden von zwei unabhängigen Beobachtern (UK und MM) bewertet.

Tabelle 3. Für die Immunhistochemie verwendete Primärantikörper.

Zielantigen	Lieferant	Klon/Nr.	Spezies	Verdünnung
SARS-CoV-2 Spike-Untereinheit 1	ProSci	9083	Kaninchen	1:500
SARS-CoV-2-Nukleokapsid	ProSci	35-720	Maus	1:500
CD68 (Monozytenmarker)	DAKO	PG-M1	Maus	1:100
Negativkontrolle Maus	DAKO	GA750	Maus	Gebrauchsfertig
Negativkontrolle Kaninchen	DAKO	GA600	Kaninchen	Gebrauchsfertig

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.t003>

### 2.3. RNAscope-Assays

Der *In-situ*-Nachweis von mRNA, die entweder aus dem SARS-CoV-2-Virus oder aus den RNA-Impfstoffen stammt, wurde an ausgewählten Paraffingewebeschnitten, die sich mittels Immunhistochemie als positiv erwiesen hatten, mit dem RNAscope-Assay gemäß den Anweisungen des Herstellers (ACD, Bio-Techne Ltd, Minneapolis, MN, USA) durchgeführt. Hier wurden spezifische Sonden für die Spike-RNA-Sequenz des SARS-CoV-2-Wuhan-Stamms (RNAscope-Sonde V-nCoV2019-S Wuhan #848561-C1) oder Pfizer/Biontech Comirnaty (RNA-scope Probe BNT162b2-C1 #1104241-C1) oder für Spikevax (RNAscope Probe S-encoding-mRNA-1273-C1 #1104251-C1) wurden auf aufeinanderfolgenden Schnitten von Plazentagewebe angewendet. Der Nachweis der amplifizierten RNA erfolgte mit dem RNA-scope® 2.5 High Definition(HD) — RED Assay #322350s. Die Zellkerne wurden mit Hämatoxylin gegengefärbt und die Bilder wurden mit einem Lichtmikroskop (Leica, Deutschland) aufgenommen.

### 2.4. Datenanalyse und Statistik

Die Werte werden als absolute Zahlen oder Prozentsätze sowie als Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) dargestellt. Zur Erstellung von Tabellen und zur Durchführung statistischer Analysen wurde die Software IBM SPSS Statistics 28.0 verwendet. Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test und Pearson-Chi-Quadrat-Test durchgeführt, wobei p-Werte von 0,05 als statistisch signifikant angesehen wurden. Für die Grafiken wurde GraphPad Prism 9.5.1 verwendet.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. COVID-19-Impfstatus

Insgesamt erhielten 92 der 106 (87 %) Frauen mindestens eine Dosis des Impfstoffs gegen SARS-CoV-2. Von diesen gab eine Frau vier Impfungen mit Comirnaty an (2 vor der Schwangerschaft, 2 im zweiten Trimester), 49 erhielten drei Impfungen (2 Basisimpfungen und eine Auffrischungsimpfung), wobei neun die Auffrischungsimpfung vor der Schwangerschaft, fünf im ersten, 30 im zweiten und fünf im dritten Trimester erhielten. Von den 33 Frauen mit zwei Impfungen erhielten neun die zweite Impfung im dritten, sieben im zweiten und drei im ersten Trimester. Eine Frau gab das Datum der zweiten Impfung nicht an, und 13 hatten beide Impfungen vor der Schwangerschaft erhalten. Von den neun Frauen, die nur eine Impfung erhalten hatten, waren sechs vor der Schwangerschaft geimpft worden, zwei im ersten und eine im dritten Trimester. Die für die Impfung verwendeten Substanzen sind in [Tabelle 1](#) (und im Anhang) zusammengefasst.  
[S1 Table](#)

### 3.2. Geburtshilfliche Merkmale in Bezug auf Impfstatus und/oder COVID-19-Status

Von den 92 geimpften Frauen litten 42 (45,6 %) an einer aufeinanderfolgenden COVID-19-Erkrankung und wurden mittels RT-PCR-Test als SARS-CoV-2-positiv bestätigt, vier (4,3 %) berichteten über typische Symptome von COVID-19 ohne positive Tests, 16 (17,4 %) berichteten über eine gewöhnliche Erkältung und 30 (32,6 %) hatten während der Schwangerschaft keine symptomatischen Infektionskrankheiten. Es gab keine Unterschiede in den oben beschriebenen geburtshilflichen klinischen Daten (vergleiche [Table 2](#))

### 3.3. COVID-19 und Krankheitssymptome in der Schwangerschaft

Von den 56 Patientinnen (42 geimpft, 14 nicht geimpft), die während der Schwangerschaft an COVID-19 erkrankten, infizierten sich fünf (8,9 %) im ersten Trimester, 22 (39,3 %) im zweiten Trimester und 24 (42,8 %) im dritten Trimester. Drei (5,3 %) Patientinnen machten keine Angaben zum Schwangerschaftsstadium ihrer COVID-19-Erkrankung. Bei zwei gegen SARS-CoV-2 geimpften Frauen wurde sowohl im zweiten als auch im dritten Trimester zweimal COVID-19 diagnostiziert. Alle Patientinnen wurden in einem Fragebogen zu den typischen COVID-19-Symptomen befragt; die Ergebnisse sind in [den Abbildungen 1](#) und [2](#) zusammengefasst.

Mit einer Ausnahme gab es keine signifikanten Unterschiede bei den meisten der gemeldeten Symptome und der Krankheitslast zwischen geimpften und nicht geimpften Frauen. Ohne Impfung berichteten 8 von 14 (57 %) und mit Impfung 10 von 42 Frauen (24 %) über Geschmacks- und Geruchsstörungen ( $p = 0,012$ ). Die Mehrheit ( $n = 50$ ) litt unter einer verstopften Nase, gefolgt von Halsschmerzen ( $n = 45$ ) und Husten ( $n = 44$ ). 26 Frauen berichteten über Atemnot. Fieber ( $n = 25$ ) und

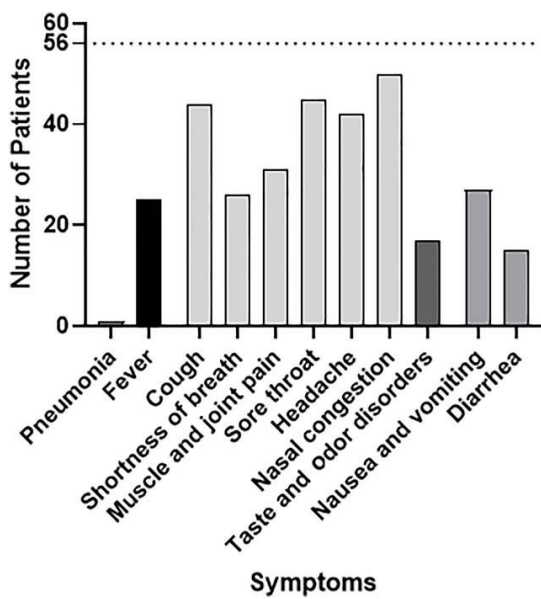


Abb. 1: Krankheitssymptome von COVID-19-betroffenen Frauen (n = 56; 14 nicht geimpft, 42 geimpft), vorwiegend Symptome, die bei Infektionen mit Atemwegsviren häufig auftreten.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g001>

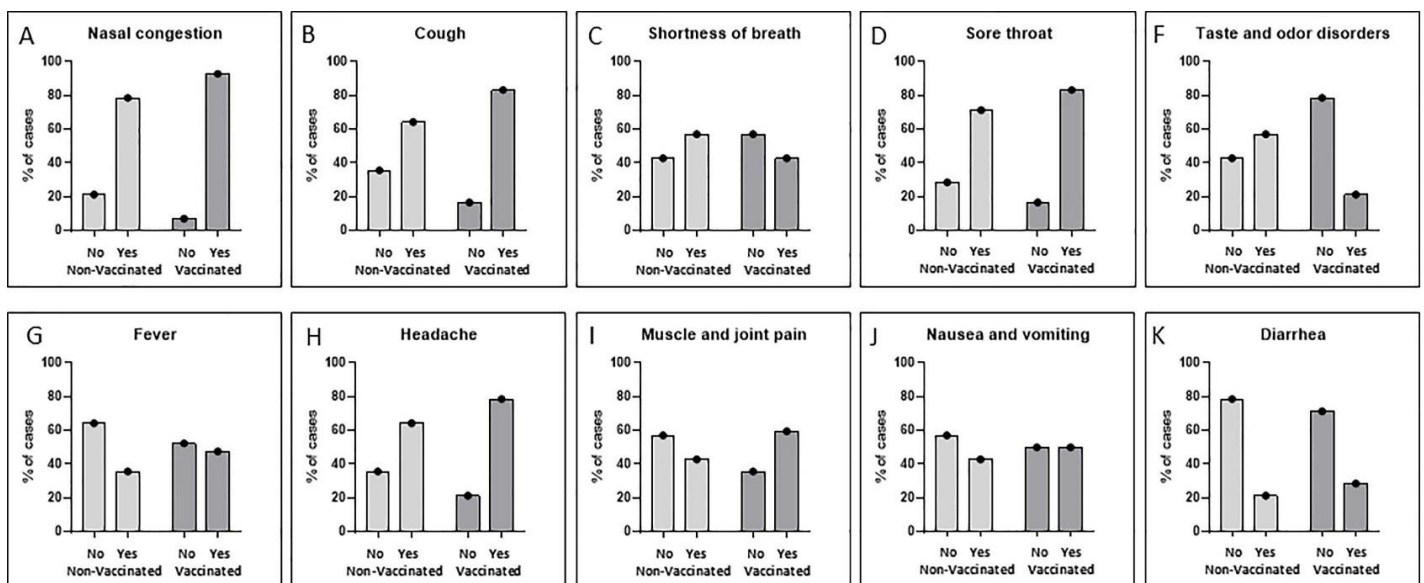


Abb. 2: Relative Verteilung der Krankheitssymptome von COVID-19-infizierten Frauen zwischen den verschiedenen Gruppen von nicht geimpften (n = 14) und geimpften (n = 42) Frauen. Bei der Chi-Quadrat-Prüfung unterschieden sich nur Geschmacks- und Geruchsstörungen (F) signifikant (p = 0,012), da die nicht geimpften Frauen dieses Symptom häufiger angaben.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g002>

Kopfschmerzen (n = 42) waren in beiden Gruppen ähnlich, während Muskel- und Gelenkschmerzen relativ mehr Frauen (n = 31) aus der geimpften Gruppe betrafen. Mehrere Frauen berichteten über Magen-Darm-Probleme mit Übelkeit und Erbrechen (n = 27) und/oder Durchfall (n = 15).

Nur eine Frau hatte eine schwerere Erkrankung mit Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Lungenentzündung in der späten Schwangerschaft (nicht in der Grafik enthalten). Sie gab an, vor der Schwangerschaft zwei Impfungen mit BNT162b (Comirnaty) und eine dritte Dosis im zweiten Trimester erhalten zu haben.

### 3.4. Neonatales Ergebnis

Von den 106 gezählten Neugeborenen (bei Zwillingen das erste Neugeborene) wiesen insgesamt acht Fehlbildungen oder angeborene Erkrankungen auf. Drei dieser Diagnosen waren für das Neugeborene in der postpartalen Phase nicht relevant, sodass keine Aufnahme in die Neugeborenen-Intensivstation (NICU) veranlasst wurde. Fünf Neugeborene mit Fehlbildungen oder angeborenen Erkrankungen wurden auf der NICU behandelt, und sechs weitere Neugeborene wurden aufgrund von Atemproblemen, medikamentöser Behandlung der Mutter oder Frühgeburtlichkeit auf die NICU aufgenommen. Laut den medizinischen Unterlagen wurde kein Neugeborenes dieser Studie aufgrund einer COVID-19-Infektion der Mutter auf die NICU aufgenommen. Wie in [Table 4](#), dargestellt, gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Diagnose von Neugeborenenenerkrankungen/angeborenen Fehlbildungen und der Aufnahme auf die NICU zwischen den Neugeborenen der COVID-19-Gruppe und den drei Untergruppen der geimpften Mütter.

### 3.5. Immunhistochemie

Insgesamt wurden 31 Plazenten gefunden, die in mindestens einem Zelltyp positiv auf das Spike-Protein getestet wurden [S1 e](#)) (siehe Anhang Drei davon stammten von nicht geimpften Frauen, die symptomatisch erkrankt und positiv getestet worden waren

für SARS-CoV-2 während der Schwangerschaft (2x im zweiten und 1x im dritten Trimester). Spike-Protein-positive Plazentagewebe stammten von geimpften Frauen, die entweder keine Infektionen meldeten (n = 11) oder während der Schwangerschaft positiv auf symptomatisches COVID-19 (n = 12) oder eine unspezifische Atemwegserkrankung (n = 5) getestet wurden.

In drei Fällen wurde parallel zur Spike-Protein-Färbung ([Fig 3F-H](#)) eine zusätzliche Nukleokapsid-Protein-Färbung nachgewiesen. ([Fig 3B-D](#)). Alle drei Spike- und Nukleokapsidprotein-positiven Proben stammten von Frauen, die in den letzten Wochen ihrer Schwangerschaft (Schwangerschaftsalter: 36 und 37 Wochen) nach der Impfung an COVID-19 erkrankt waren. In einem Fall wurde das Nukleokapsidprotein nur im STB gefunden, in den beiden anderen Proben zusätzlich in Zellen im Intervillösen Raum, die somit den Leukozyten der Mutter ähnelten. Spike-Protein-positive Zellen auf der fetalen Seite der Plazenta waren überwiegend Hofbauer-Zellen

Doppelfärbung gegen den monozytenspezifischen Marker CD86 ([Fig 5](#)) gefolgt von STB ([Fig 4A,B](#)), was durch 24 Fälle ([Fig 3F-H](#)); + [Fig 5](#): 19 Fälle), der Trophoblastenschicht ([Fig 4C,D](#); 11 Fälle) und dem Endothel der Zottengefäße ([Fig 4E,F](#); 9 Fälle) oder ([Fig 4](#)) oder Kombinationen dieser Zellen. Auf der mütterlichen Seite waren die intervillösen Immunzellen nur in zwei Fällen positiv

Die Verteilung der Spike-Protein-positiven Zellen in Korrelation zum Impf-/COVID-19-Status ist in [Tabelle S](#) zusammengefasst. Es gab keinen signifikanten Unterschied in den Färbungsmustern zwischen den Untergruppen.

Eine zusätzliche Färbung wurde mit RNAscope in einzelnen Proben (n = 9) durchgeführt, in denen wir eine positive Färbung für das Spike-Protein erhielten. Von diesen Proben waren drei ebenfalls positiv für das Nukleokapsidprotein. Insgesamt konnten wir keine virusabgeleitete RNA nachweisen (negativ für die V-nCOV2019-S-Wuhan-Sonde, die wir daher als Negativkontrolle bewerteten) in den getesteten Proben, während zwei positive mRNA-Nachweise mit der impfstoffspezifischen RNA-Sonde das Vorhandensein von

Tabelle 4. Neonatale Ergebnisse in Korrelation zum COVID-19-/Impfstatus der Mutter.

		COVID-19 (n = 14)	Geimpft – keine Erkrankung (n = 30)	Geimpft + COVID-19 (n = 42)	Geimpft + Atemwegserkrankung (Chi-Quadrat) Erkrankung (n= 20)	p
Neugeborenenkrankheiten/Malformationen	No	13	28	38	19	0,928
	Yes	1	2	4	1	
Aufnahme auf die Neugeborenen-Intensivstation	No	12	26	38	19	0,761
	Yes	2	4	4	1	

NICU: Neugeborenen-Intensivstation

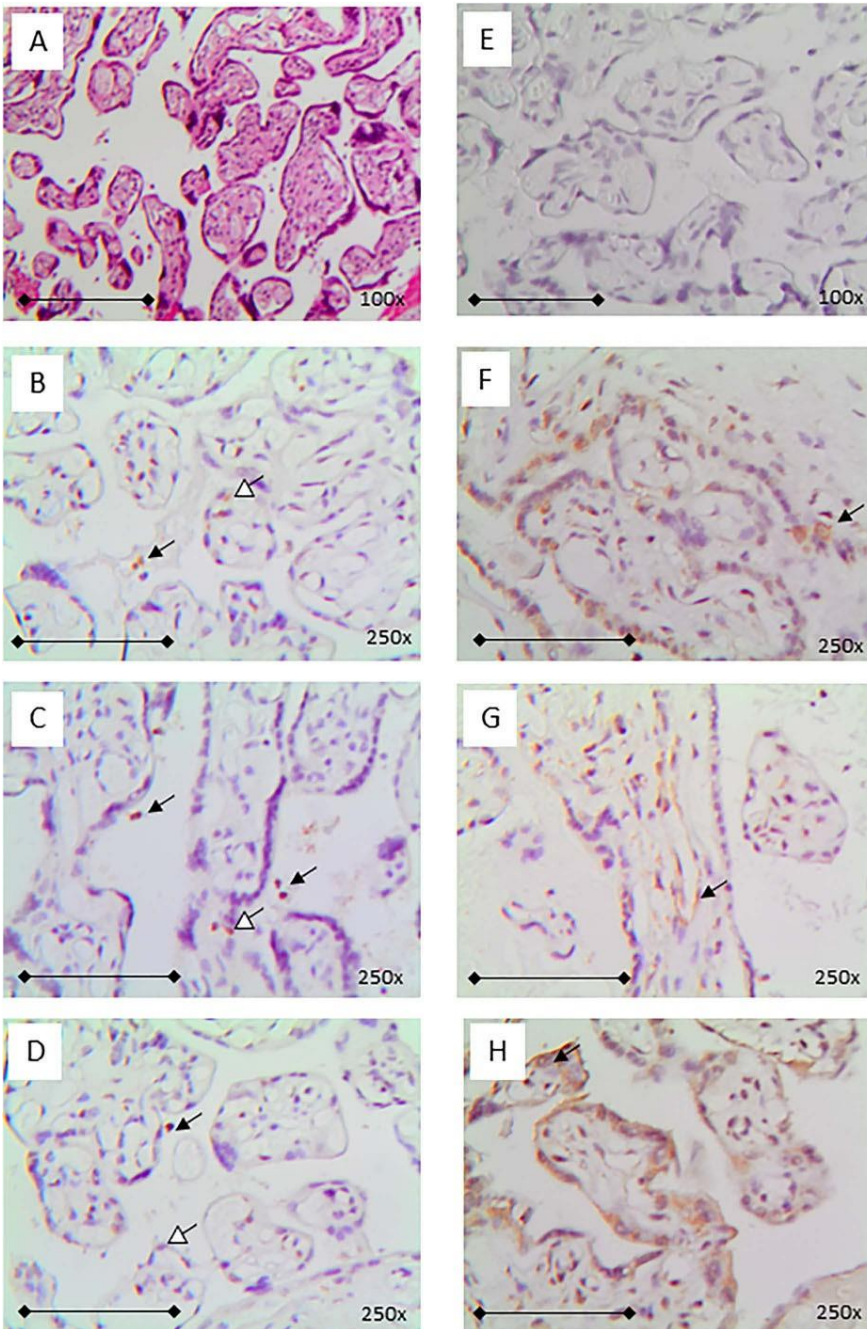


Abb. 3: Typische immunhistochemische Ergebnisse bei Plazenta-Proben. A: Hämatoxylin- und Eosin-Färbung (HE) und E: Negativkontrolle Die Immunhistochemie wurde in allen Fällen durchgeführt. Repräsentative Abbildungen der drei Plazenten mit positiver Nucleokapsid-Färbung (B–D) und den entsprechenden positiven Befunden für das Spike-Protein (F–H). In diesen Proben wurde eine Spike-Protein-Positivität vorwiegend in Synzytiotrophoblasten (STB)-Zellen, aber auch in Hofbauer-Zellen (F, H; Pfeil) und Endothelzellen (G; Pfeil) festgestellt. A+ E: 100-fache Vergrößerung (Balken entspricht 1 mm); alle anderen: 250-fache Vergrößerung (Balken entspricht 0,5 mm); Gegenfärbung HE, braunes DAB+ zeigt positive Antikörperbindung an. Der schwarze Pfeil zeigt auf intervillöse gefärbte Zellen, der weiße Pfeil auf STB-Zellen, die positiv für Nucleokapsid sind.

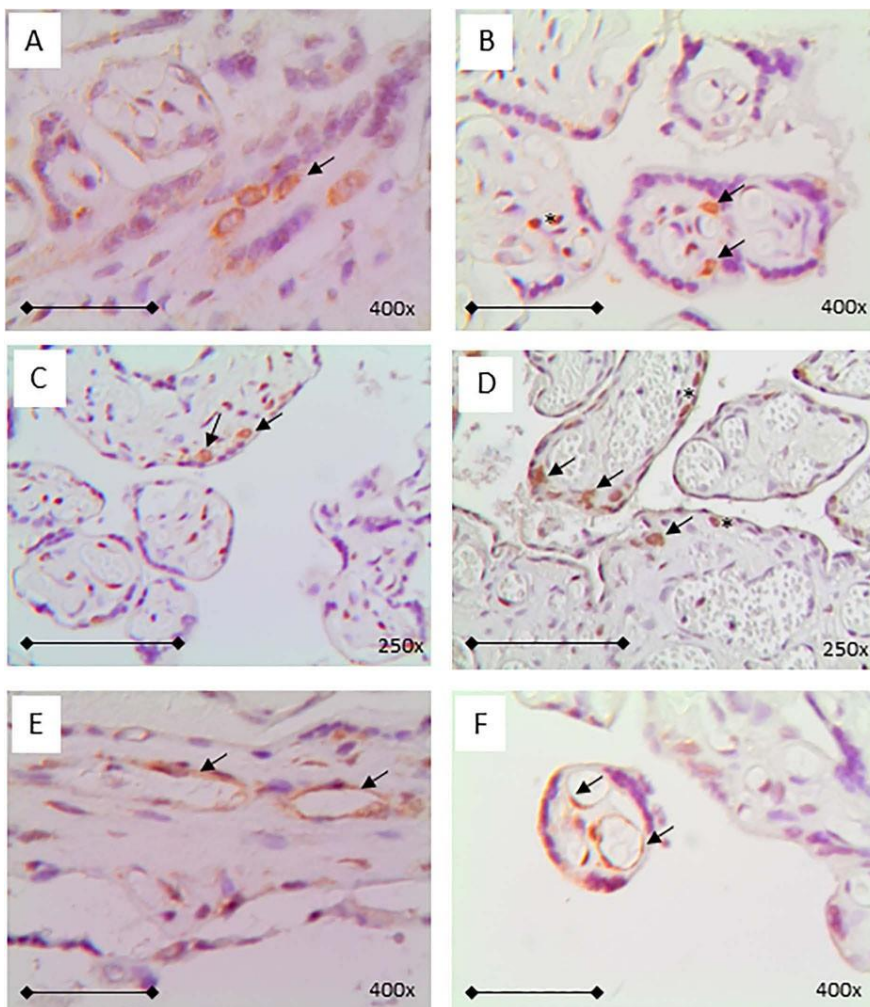


Abb. 4: Typische Beispiele für den immunhistochemischen Nachweis von Spike-Protein-positiven Zellen bei den wichtigsten Nicht-STB-Zelltypen. A+ B: Hofbauer-Zellen wurden als positiv für Spike-Protein befunden, C+ D: Trophoblastenschicht und E+F Endothelzellen von Zottengefäßen A, B, E, F: 400-fache Vergrößerung (Balken entspricht 0,25 mm); C, D: 250-fache Vergrößerung (Balken entspricht 0,5 mm). Gegenfärbung HE.

<https://doi.org/10.1371/journal.pogp.0344185.g004>

Impfstoff-abgeleitete RNA in Plazentazellen. In einer Plazenta analysierten wir positive Dezidua-Oberflächenzellen auf BNT162b2. (Fig 6A, B) Die Frau wurde vor der Schwangerschaft zweimal mit Comirnaty geimpft und ein drittes Mal im zweiten Trimester. In der 36. Schwangerschaftswoche erkrankte sie an COVID-19. In der anderen Plazenta konnten wir positive Zottenendothelzellen für S-kodierende mRNA-1273 nachweisen (Fig 6C, D); dieses Gewebe stammte von einer Frau, die vor der Schwangerschaft zwei Injektionen Spikevax erhalten hatte (Fig 6C, D).

#### 4. Diskussion

In Deutschland wurden während der COVID-19-Pandemie zahlreiche Infektionsschutzmaßnahmen, darunter die Entwicklung von Impfstoffen, gemäß den europäischen Richtlinien ergriffen [47]. Eine neue Art von mRNA-basierten genetischen COVID-19-Impfstoffen wie BNT162B2 oder Spikevax erhielt Ende 2020 schnell die Notfallzulassung [48, 49] und wurde innerhalb kurzer Zeit an schwangere Frauen verabreicht. Dies stand im Widerspruch zur allgemeinen geburtshilflichen Praxis, bei der Behandlung von

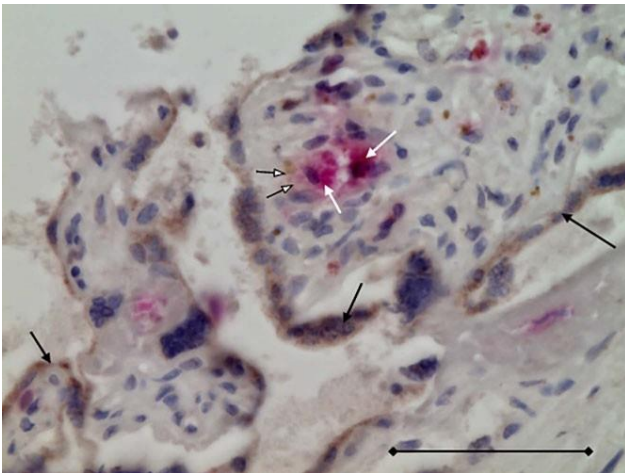


Abb. S. Doppelte Immunfärbung mit Anti-Spike- (DAB, braun) und Anti-CD68- (AP, rot) Antikörpern. Die Hofbauer-Zelle (weißer Pfeil), die deutlich mit dem Anti-CD68-Antikörper angefärbt war, zeigte ebenfalls eine positive Anti-Spike-Färbung (weiße Pfeilspitze), ähnlich wie die Synzytiotrophoblastenzellen (schwarze Pfeile). Die Schnitte wurden mit HE gegengefärbt; Vergrößerung x400; Maßstab = 250 µm.

<https://doi.org/10.1371/ijournal.prine.0344185.q005>

Tabelle S. Art der positiven Zellen in den Plazenta-Proben und Anzahl der einzelnen Gewebe mit positivem Befund.

		COVID-19 (n = 14)	Impfung – keine Erkrankung (n = 30)	Impfstoff + COVID-19 (n = 42)	Impfstoff + Atemwegserkrankung (n= 20)	p (Chi- Quadrat)
Spike	Positive Proben	3 (21 %)	11 (37 %)	12 (28 %)	5 (25 %)	
Hofbauer-Zellen	Negativ	12	21	33	16	0,659
	Positiv	2	9	9	4	
STB	Negativ	12	23	36	16	0,570
	Positiv	2	7	6	4	
CTB	Negativ	14	26	37	18	0,232
	Positiv	0	4	5	2	
Zottenendothel	Negativ	14	25	39	19	0,232
	Positiv	0	5	3	1	
Nukleokapsid	Positive Proben	0	0	3 (7,1 %)	0	
STB	Negativ	14	30	41	20	0,673
	Positiv	0	0	2	0	
Intravillöse Zellen	Negativ	14	30	40	20	0,376
	Positiv	0	0	2	0	

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344195.t005>

Schwangere und stillende Frauen, um zu verhindern, dass der Fötus oder Säugling unter Nebenwirkungen leidet<sup>[50]</sup>. Da es noch viele Wissenslücken zu COVID-19 und/oder COVID-19-Impfungen in der Schwangerschaft gibt, insbesondere hinsichtlich der Auswirkungen auf die Plazenta, haben wir Material aus einer bereits bestehenden Probensammlung (GeZeCO, klinische Studienregistrierung DRKS00022506, vgl.<sup>[45,51]</sup>) für eine retrospektive Analyse herangezogen.

Bis Ende Juni 2022 hatten etwa 80,6 % der deutschen Bevölkerung mindestens eine Dosis eines COVID-19-Impfstoffs erhalten<sup>[52]</sup>. Obwohl es eine offizielle Empfehlung für Schwangere gab<sup>[40]</sup>, war die Impfquote (ca. 60 %) in dieser Gruppe im Vergleich zur allgemeinen deutschen Bevölkerung deutlich niedriger. Aufgrund der Einschlusskriterien war unsere Studiengruppe entweder geimpft oder infiziert oder beides. Von den 92 geimpften Frauen in unserer Studie waren 90,2 %

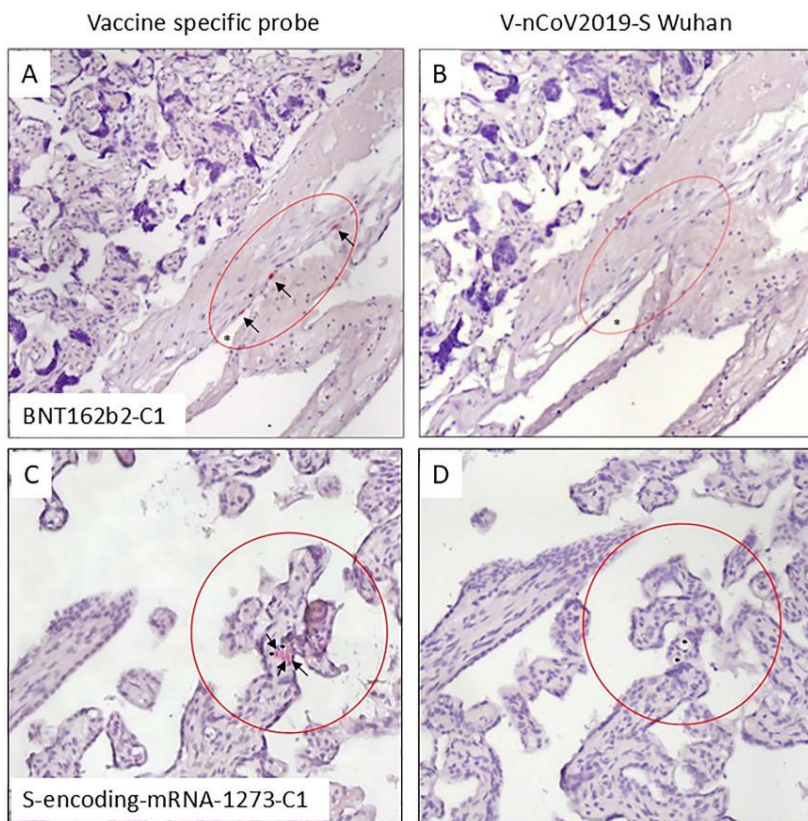


Abb. 6: RNAscope-in-situ-Hybridisierung mit den Sensoren **BNT162b2 (A)**, **V-nCOV2019-S Wuhan (B & D)** und **S-encoding-mRNA-1273 (C)**. A, B: Plazentaprobe einer Frau, die vor und während der Schwangerschaft mit Comirnaty geimpft wurde und in der 36. Schwangerschaftswoche an COVID-19 erkrankte. C, D: Plazentaprobe einer Frau, die vor der Schwangerschaft mit Spikevax geimpft wurde. Kreise = Bereich von Interesse; Pfeile = positiv gefärbte Zellen.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344185.g006>

erhielten eine zweite und 54,3 % eine dritte Dosis eines COVID-19-Impfstoffs. Eine Frau erhielt 4 Dosen. Diese Akzeptanz der zweiten, dritten und vierten Impfung ist deutlich geringer als in der Allgemeinbevölkerung[52] und wurde vermutlich durch die Angst vor negativen Nebenwirkungen und einer Schädigung des Fötus verursacht[40, 53]. Wahrscheinlich aufgrund der eher geringen Fallzahl und sicherlich aufgrund unserer Einschlusskriterien (komplikationslose Geburt zum Termin) konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen geimpften und ungeimpften Frauen in Bezug auf routinemäßige geburtshilfliche Merkmale oder den Zustand des Säuglings bei der Geburt feststellen. Dies muss im Hinblick auf die in Metaanalysen zusammengefassten Ergebnisse berücksichtigt werden, in denen für geimpfte Frauen weniger Risiken für den Geburtsverlauf (wie das Risiko einer Frühgeburt, eines für das Gestationsalter zu geringen Gewichts bei termingeborenen Babys und einer Totgeburt)[54], aber ein höheres Risiko für einen Kaiserschnitt [55]

Die schwangeren Frauen in unserer Studie berichteten über typische COVID-19-Symptome wie Fieber, Husten, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Schnupfen sowie Muskel- und Gelenkschmerzen, was mit den in einer Übersichtsarbeit zusammengefassten Ergebnissen übereinstimmt[10] und sich nicht von den Symptomen nicht schwangerer Frauen unterscheidet[3, 9, 56, 57]. Aufgrund der angenommenen Immunabwehr wurde erwartet, dass die COVID-19-Symptome bei geimpften Personen milder ausfallen würden. Dies war jedoch in unserer Studie nicht zu beobachten, vermutlich aufgrund des allgemein milden Krankheitsverlaufs und einer fehlenden quantitativen Bewertung der einzelnen Symptome in unserer Kohorte. Der einzige signifikante Unterschied war eine geringere Rate an Geschmacks- und Geruchsstörungen, die als typische Symptome der SARS-CoV-2-Infektion gelten[8], bei geimpften Frauen. Die COVID-19-Symptome hängen jedoch auch von der jeweiligen Virusvariante bei Schwangeren ab[58], und die geimpften Teilnehmerinnen waren im Vergleich zu den nicht geimpften überwiegend mit späteren Varianten infiziert.

Überraschenderweise haben wir einen relativ hohen Prozentsatz (29 %) von Plazentagewebe (31 Fälle) identifiziert, das im fetalen Kompartiment positiv auf das Spike-Protein getestet wurde, wobei drei Fälle zusätzlich eine Nukleokapsidprotein-Färbung an der mütterlichen (intervillösen) Stelle der Plazenta aufwiesen. Die Mehrheit der Spike-Protein-positiven Plazenten stammte von Frauen, die während der Schwangerschaft an COVID-19 erkrankt waren, unabhängig von ihrem Impfstatus. Dies könnte durch die Übertragbarkeit oder Aufnahme des Virus oder des Impfstoffs und eine anschließende lokale Spike-Produktion innerhalb der Plazenta verursacht worden sein. Alternativ könnte der Befund durch die Aufnahme von löslichem Spike-Protein verursacht worden sein, das aus dem mütterlichen Kreislauf in die fetale Seite diffundiert und über Phagozytose in die fetalen Zellen gelangt. Da es sich jedoch um eine deskriptive Studie an fixiertem Gewebe handelt, können wir keine Schlussfolgerungen über die zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen oder die klinische Bedeutung dieses Phänomens ziehen.

In den Fällen mit positivem Spike-Protein wurde keine negative Auswirkung auf die Plazenta oder den Fötus beobachtet. Dies könnte zu der Annahme führen, dass die Plazenta – insbesondere STB- und Hofbauer-Zellen – in der Lage war, das Virus/den Impfstoff/das Spike-Protein einzufangen, ohne es auf den Fötus zu übertragen oder mit einer deutlichen Entzündungsreaktion zu reagieren. Dies entspricht den von Li und Kollegen zusammengefassten Daten, die nur seltene Auswirkungen auf die Plazenta-Integrität bei schwangeren Frauen mit COVID-19 zeigten.

19[34]. Wie bereits zuvor festgestellt[26, 29, 59, 60], wurde das Spike-Protein in 61 % der positiven Plazenten im STB gefunden. Das STB steht in direktem Kontakt mit dem mütterlichen Blut und exprimiert den Hauptrezeptor für das Spike-Protein, ACE2, von dem gezeigt wurde, dass es die STB-Infektion vermittelt[59, 61]. Darüber hinaus exprimiert das STB den zweiten wichtigen Rezeptor für dieses SARS-CoV-2-Spike-Protein, Neuropilin-1. \_\_\_\_\_, sodass es sehr wahrscheinlich ist, dass diese Zellen alle zirkulierenden Viren oder Spike-Proteine (die aus den Impfstoffen stammen und über Exosomen im Blut geimpfter Personen vorhanden sind) aufnehmen[65]. Ein weiterer möglicher Mechanismus könnte die Passage der Lipid-Nanopartikel sein, die die modRNA transportieren, die im Blut sehr stabil sind[66] von der mütterlichen Seite, was zu einer effektiven Transfektion der Plazentazellen führt, die dann das Spike-Protein auf der Grundlage der kodierten Sequenz produzieren. Der ACE2-Rezeptor wurde auch im CTB gefunden[59], das ebenfalls Neuropilin-1 exprimiert[62]. Dementsprechend wurde in 11 Fällen auch in diesen Zelltypen in unseren Proben Spike-Protein gefunden, jedoch nur in Plazenten von geimpften Frauen, gleichmäßig verteilt in Geweben von Frauen mit oder ohne Begleiterkrankung.

In 77 % der Spike-Protein-positiven Gewebe wurde eine deutliche Spike-Protein-Expression in den Hofbauer-Zellen festgestellt. Dies entspricht dem Nachweis viraler RNA in diesen Zellen in einem menschlichen Plazenta-Infektionsmodell[67] und anderen In-vivo-Studien[68]. Spike-Protein-positiv Hofbauer-Zellen wurden vorwiegend in Plazenten von geimpften Frauen und nur in zwei Fällen (6 %) von nicht geimpften COVID-19-infizierten Frauen festgestellt. Somit könnte das Fehlen von SARS-CoV-2-Komponenten in Hofbauer-Zellen, das für eine Plazenta aus einem Fall mit transplazentaren Infektion eines Neugeborenen mit SARS-CoV-2-infizierter Frau veröffentlicht wurde, mit dieser seltenen Expression in diesen reinen Infektionsfällen übereinstimmen[27]. Der relativ hohe Prozentsatz an Spike-Protein-positiven Hofbauer-Zellen bei geimpften Frauen könnte die Tatsache widerspiegeln, dass diese Immunzellen in ihrer Funktion als Antigen-präsentierende Zellen (APC) fremde Proteine wie die Spike-Proteine sammeln. Im Falle von modRNA-Impfstoffen waren die deklarierten Zielzellen der Lipidnanopartikel, die die modRNA transportieren, die dendritischen Zellen in den lymphatischen Organen[69, 70], ein APC-Typ, wie die Hofbauer-Zellen[71]. Dementsprechend wurden alle bis auf zwei der positiven Fälle mindestens einmal mit Comirnaty, ein Fall mit Spikevax und nur einer mit Janssen geimpft. Fetale Immunzellen könnten also direkt durch zirkulierende Lipidnanopartikel aus der Impfung der Mutter beeinflusst werden, die mindestens 28 Tage nach der Impfung im mütterlichen Blut zirkulieren[72]. Aufgrund der geringen Anzahl von Proben und des rein deskriptiven Charakters unserer Untersuchung können wir jedoch nur über diese möglichen pathophysiologischen Mechanismen spekulieren.

Eine zusätzliche positive Färbung des Nukleokapsidproteins wurde in drei Geweben von geimpften und anschließend mit COVID-19 infizierte Frauen. Zwei Frauen erkrankten 2–3 Wochen vor der Entbindung und stellten somit eine frische Infektion dar, eine Frau erkrankte neun Wochen vor der Entbindung und zeigte eine bemerkenswert lange Persistenz des Nukleokapsidproteins in der Plazenta. In einer Schweizer Studie wurde die Fähigkeit des Virus zur Replikation in der Plazenta beobachtet[73]. Dies könnte die lange beobachtete Persistenz des Virus-Nukleokapsidproteins erklären. Es scheint, dass die Virusvermehrung in der Plazenta mit einem negativen Ausgang in Form einer Totgeburt korreliert[73]. Im Vergleich zu anderen Studien[74, 75] haben wir nur bei 9,6 % der Frauen, die COVID-19 gemeldet hatten, Nukleokapsidprotein-positiv Plazenta-Proben festgestellt. Dies könnte daran liegen, dass wir – mit einer Ausnahme – nur leichte Fälle von COVID-19 unter unseren Studienpatientinnen hatten. Darüber hinaus entspricht dies einer Studie aus New York

die keine Nukleokapsidprotein-Färbung in 64 Plazenten von Frauen mit COVID-19 beobachteten[76]. Da wir das Nukleokapsidprotein nur in mütterlichen Zellen und nicht in fetalen Zellen nachweisen konnten, könnten wir vermuten, dass das auf der fetalen Seite gefundene Spike-Protein nicht aus einer Virusinfektion stammt. Stattdessen ist es wahrscheinlicher, dass es entweder das Ergebnis der Aufnahme von frei zirkulierendem Spike-Untereinheit-1-Protein oder der lokalen Spike-Produktion durch mit Impfstoff transfizierte Zellen ist. Die mütterlichen Immunzellen, die das Nukleokapsidprotein exprimieren, haben es höchstwahrscheinlich durch die Aufnahme infizierter und anschließend lysierter Zellen erworben. Da das Nukleokapsidprotein das am häufigsten vorkommende Strukturprotein von Coronaviren ist[77], könnte das Fehlen einer nachweisbaren S1-Spike-Untereinheit in mütterlichen Plazentazellen einfach darauf hindeuten, dass die Menge des internalisierten Spike-Proteins unterhalb der Nachweisgrenze lag. Um eine mögliche lokale Quelle des beobachteten Spike-Proteins weiter zu untersuchen, analysierten wir die drei Nukleokapsid-positiven Proben und sechs zusätzliche Proben mit der mRNAscope-Technik.

Ein positiver Befund für die Virus-RNA-Sonde hätte es ermöglicht, eine aktive Infektion der Plazenta zu bewerten, und ein positiver Befund für impfstoffspezifische Sonden hätte es ermöglicht, die transplazentare Übertragung der genetischen Impfstoffe zu diskutieren. Hier waren alle Proben negativ für die mRNA des Virus, wie zuvor von Santos und Mitarbeitern festgestellt[78]. In zwei Proben fanden wir jedoch eine spezifische ausgeprägte Hybridisierung von impfstoffspezifischen RNA-Sonden, was auf Spuren des Impfstoffs hindeutet: Die RNA, die BNT162b2 repräsentiert, wurde in einer Probe einer Frau gefunden, die vor und während der Schwangerschaft dreimal mit Comirnaty geimpft worden war und sich in der 36. Schwangerschaftswoche mit COVID-19 infiziert hatte. Sie wurde in Zellen der Deziduaoberfläche gefunden, die die Grenze zwischen dem mütterlichen und dem fetalen Kompartiment darstellt. Überraschenderweise wurde Spikevax, das S-

Die Kodierung mRNA-1273 war in Endothelzellen der villösen Kapillaren einer Plazenta positiv, die von einer Frau stammte, die vor der Schwangerschaft zweimal mit Spikevax geimpft worden war. Diese Beobachtungen stimmen mit der aktuellen Arbeit von Gonzalez und Co-Autoren überein, die mRNA-Spuren in Transplantationsmodellen gefunden haben[41]. *In vivo*-Spuren von Comirnaty und Spikevax Spike wurden zuvor bereits in verschiedenen Zellen und Geweben nachgewiesen[79]. Zuvor konnte mRNA in der menschlichen Plazenta mittels RT-PCR nachgewiesen werden[80]. Vergleichbar mit einer früheren Studie mit zwei analysierten Plazenten[44] wurden mRNA-Spuren der modRNA-Impfstoffe *in vivo* in der Plazenta in zwei von neun Spike-Protein-positiven Einzelproben beobachtet, ohne dass bekannte signifikante gesundheitliche Folgen für Mutter und Kind auftraten. Im Gegensatz zu Prahl und Kollegen, die Spuren des Impfstoffs in 20 Plazenten mittels Western Blot und RT-PCR ausgeschlossen haben[81], hatten wir einige wenige positive Proben; wir gehen davon aus, dass mehrere Treffer zusammenfallen müssen, damit eine Übertragung oder Aufnahme der mRNA in die Plazenta stattfinden kann. Aufgrund des explorativen Ansatzes mit nur neun, wenn auch Spike-Protein-positiven Proben, sollte eine verallgemeinernde Interpretation unserer RNAscope-Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden.

Nach einer COVID-19-Erkrankung der Mutter wurde auch das Auftreten einer Plazentitis beschrieben, die aus einer Trophoblastnekrose, einer perivillösen Fibrinablagerung und einer chronischen histiozytären Intervillitis besteht[82]. Das Auftreten dieser histopathologischen Trias war mit einem negativen Schwangerschaftsausgang verbunden[83, 84]. In verschiedenen Studien variierte die Rate der SARS-CoV-2-Plazentitis bis zu maximal einem Fünftel oder einem Viertel[83, 85]. Es gibt jedoch auch veröffentlichte Literatur, die das Fehlen spezifischer histopathologischer Veränderungen beschreibt (für eine Übersicht zu beiden[86]). Entsprechend konnten wir dies auch nicht beobachten.

Die Einschränkungen unserer Studie bestanden in einer relativ geringen Anzahl nicht geimpfter Frauen mit COVID-19, was auf die relativ geringe SARS-CoV-2-Infektionsinzidenz zu Beginn der Pandemie in unserer Region zurückzuführen war. Darüber hinaus bestand die Studienpopulation nur aus Frauen, die zur Entbindung relativ komplikationslos ins Krankenhaus aufgenommen wurden, da die meisten Frauen mit einer erwarteten Frühgeburt oder Komplikationen bei der Geburt einer Teilnahme an der Studie nicht zustimmten. Frauen mit Fehlgeburten wurden nicht berücksichtigt.

## 5. Schlussfolgerungen

In unserer Studie konnte das Spike-Protein von SARS-CoV-2 nach Infektion und/oder Impfung in Hofbauer- und Trophoblastenzellen der Plazenta sowie im Endothel der Kapillaren der Plazentazotten nachgewiesen werden, was auf eine mögliche transplazentare Wirkung oder Aufnahme oder beides hindeutet. Darüber hinaus haben wir mithilfe der RNAscope-Technik Rückstände der Impfstoff-RNA gefunden, jedoch keine virale RNA in zwei einzelnen Spike-Protein-Proben. Aufgrund unserer Einschlusskriterien und der kleinen Kohorte wurde kein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Spike-Protein oder modRNA in der Plazenta und dem medizinischen Ergebnis von Mutter und Kind festgestellt. Daher möchten wir dazu ermutigen, diese Untersuchung an einer größeren Gruppe zu wiederholen.

## Zusätzliche Informationen

Tabelle S1. Medizinische Daten zu COVID-19, Impfung sowie Immunchemie für 31 Plazenta-Proben mit positiven Spike-Protein-Ergebnissen.

(XLSX)

Tabelle S2. Tabelle mit den Zeilendaten gemäß den FAIR-Prinzipien. (XLSX)

## Danksagungen

Wir danken unseren Hebammen für ihre Unterstützung bei der Rekrutierung von Teilnehmerinnen und Material Tag und Nacht in den Kreißsälen, Michaela Kapp für ihre hervorragende technische Unterstützung und Angela Mayr-Lsenberg für ihr sorgfältiges Korrekturlesen.

## Beiträge der Autoren

Konzeption: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Datenkuratierung: Michael Schwab, Monika Rehn.

Formale Analyse: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Methodik: Catharina Bartmann, Vanessa Schmidt, Michael Mörz, Ulrike Kämmerer. Ressourcen: Achim Wöckel.

Software: Achim Wöckel.

Betreuung: Vanessa Schmidt, Michael Mörz. Validierung:

Vanessa Schmidt, Michael Mörz.

Verfassen – ursprünglicher Entwurf: Catharina Bartmann, Ulrike Kämmerer.

Verfassen – Überprüfung und Bearbeitung: Catharina Bartmann, Vanessa Schmidt, Michael Mörz, Michael Schwab, Monika Rehn, Bettina Blau-Schneider, Achim Wöckel, Ulrike Kämmerer.

## Referenzen

1. WHO. Erklärung zur Pandemie 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-----11.märz.2020>. Zugriff am 1. Oktober 2023.
2. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomische Charakterisierung des 2019 neuartigen humanpathogenen Coronavirus, das aus einem Patienten mit atypischer Lungenentzündung nach einem Besuch in Wuhan isoliert wurde. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–36. <https://doi.org/10.1000/22221751.2020.1719.902> PMID: [31987001](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31987001/)
3. Czubak J, Stolarczyk K, Orzeł A, Frączek M, Zatoński T. Vergleich der klinischen Unterschiede zwischen COVID-19, SARS, Influenza und der gewöhnlichen Erkältung: Eine systematische Literaturübersicht. *Adv Clin Exp Med.* 2021;30(1):109–14. <https://doi.org/10.17219/acem/129573> PMID: [33529514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529514/)
4. Kumar B, Scheffler P. Ohr-, Nasen- und Halsbeschwerden bei COVID-19 bei Kindern. *Pediatr Ann.* 2021;50(7):e277–81. <https://doi.org/10.3928/19382359.20210613-01> PMID: [34264800](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34264800/)
5. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19-Hyperinflammation und Post-Covid-19-Erkrankungen könnten auf dem Mastzellaktivierungssyndrom beruhen. *Int J Infect Dis.* 2020;100:327–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043> PMID: [32920235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920235/)
6. Conti P, Caraffa A, Tetè G, Gallenga CE, Ross R, Kritas SK, et al. Durch SARS-CoV-2 aktivierte Mastzellen setzen Histamin frei, das den IL-1-Spiegel erhöht und dadurch einen Zytokinsturm und eine Entzündungsreaktion bei COVID-19 verursacht. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(5):1629–32. <https://doi.org/10.1016/j.jbr.2020.09.003> PMID: [32945158](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32945158/)
7. Weinstock LB, Brook JB, Walters AS, Goris A, Afrin LB, Molderings GJ. Symptome einer Mastzellaktivierung treten häufig bei Long-COVID auf. *Int J Infect Dis.* 2021;112:217–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.043> PMID: [34563706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563706/)
8. Gómez-Iglesias P, Porta-Etessam J, Montalvo T, Valls-Carbó A, Gajate V, Matias-Guiu JA, et al. Eine Online-Beobachtungsstudie an Patienten mit Geruchs- und Geschmacksstörungen infolge einer SARS-CoV-2-Infektion. *Front Public Health.* 2020;8:243. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00243> PMID: [32574308](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574308/)

9. Khalil A, Kalafat E, Benioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2-Infektion in der Schwangerschaft: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse der klinischen Merkmale und Schwangerschaftsausgänge. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100446. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100446> PMID: [32838230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838230/)
10. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. Eine systematische Übersicht über schwangere Frauen mit COVID-19 und ihre Neugeborenen. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(1):5–38. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z> PMID: [33797605](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33797605/)
11. Allo G, Sitarik AR, Redding A, Coleman CM, Cassidy-Bushrow AE, Gaba A, et al. COVID-19-Exposition der Mutter und Plazenta-Merkmale. *PLoS One*. 2024;19(5):e0302682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302682> PMID: [38781150](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38781150/)
12. Ntounis T, Prokopakis I, Koutras A, Fasoulakis Z, Pittokopitou S, Valsamaki A. Schwangerschaft und COVID-19. *J Clin Med*. 2022;11(22).
13. Badr DA, Mattern J, Carlin A, Cordier A-G, Maillart E, El Hachem L, et al. Sind die klinischen Ergebnisse für schwangere Frauen in der 20. Schwangerschaftswoche, die mit dem Coronavirus 2019 infiziert sind, schlechter? Eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit Propensity-Score-Matching. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):764–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.045> PMID: [32730899](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730899/)
14. Jamieson DJ, Rasmussen SA. Ein Update zu COVID-19 und Schwangerschaft. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2):177–86. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.010> PMID: [34534497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534497/)
15. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et al. Update: Merkmale symptomatischer Frauen im gebärfähigen Alter mit laborbestätigter SARS-CoV-2-Infektion nach Schwangerschaftsstatus – Vereinigte Staaten, 22. Januar bis 3. Oktober 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641–7. PMID: [33151921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33151921/)
16. Hasbini YG, Sokol RJ, Green PM, Tarca AL, Goyert G, Ouweini HME, et al. COVID-19 steht im Zusammenhang mit dem frühen Auftreten von Präeklampsie: Ergebnisse einer großen regionalen Zusammenarbeit. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2345852. <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2345852> PMID: [38797682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38797682/)
17. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Morbidität und Mortalität bei Müttern und Neugeborenen bei Schwangeren mit und ohne COVID-19-Infektion: Die multinationale Kohortenstudie INTERCOVID. *JAMA Pediatr*. 2021;175(8):817–26. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1065> PMID: [33885740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33885740/)
18. Solimando AG, Marziliano D, Ribatti D. SARS-CoV-2 und Endothelzellen: Gefäßveränderungen, intussuszeptives mikrovaskuläres Wachstum und neue therapeutische Möglichkeiten. *Biomedicines*. 2022;10(9).
19. Burton GJ, Fowden AL. Die Plazenta: ein facettenreiches, vorübergehendes Organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663):20140066. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0066> PMID: [25602070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602070/)
20. Reyes L, Golos TG, Hofbauer-Gele: Ihre Rolle bei gesunden und komplizierten Schwangerschaften. *Front Immunol*. 2018;9:2628. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02628> PMID: [30498493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30498493/)
21. Zhang L, Dong L, Ming L, Wei M, Li J, Hu R, et al. Infektion mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) während der späten Schwangerschaft: ein Bericht über 18 Patientinnen aus Wuhan, China. *BMC Schwangerschaft und Geburt*. 2020;20(1):394. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03026-3> PMID: [32641013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641013/)
22. Zhang L, Jiang Y, Wei M, Cheng BH, Zhou XC, Li J, et al. Analyse der Schwangerschaftsausgänge bei Schwangeren mit COVID-19 in der Provinz Hubei. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(3):166–71. <https://doi.org/10.3760/cma.l.cn112141-20200218-00111> PMID: [32145714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145714/)
23. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Klinische Analyse von 10 Neugeborenen von Müttern mit 2019-nCoV-Pneumonie. *Transl Pediatr*. 2020;9(1):51–60. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.02.06> PMID: [32154135](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154135/)
24. Lu-Culligan A, Chavan AR, Vijayakumar P, Irshaid L, Courchaine EM, Milano KM. Eine SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft ist mit einer starken Entzündungsreaktion an der Schnittstelle zwischen Mutter und Fötus verbunden. *medRxiv*. 2021.
25. Takada K, Shimodai-Yamada S, Suzuki M, Trinh QD, Takano C, Kawakami K, et al. Einschränkung der SARS-CoV-2-Replikation in der menschlichen Plazenta. *Placenta*. 2022;127:73–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.010> PMID: [35973367](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35973367/)
26. Dong L, Pei S, Ren Q, Fu S, Yu L, Chen H, et al. Bewertung der vertikalen Übertragung von SARS-CoV-2 in utero: Neun schwangere Frauen und ihre Neugeborenen. *Placenta*. 2021;111:91–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2021.06.007> PMID: [34217121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34217121/)
27. Morotti D, Cadamuro M, Rigoli E, Sonzogni A, Gianatti A, Parolin C, et al. Molekulare Pathologieanalyse von SARS-CoV-2 in Synzytiotrophoblasten und Hofbauer-Zellen in der Plazenta einer schwangeren Frau und eines Fötus mit COVID-19. *Pathogens*. 2021;10(4).
28. Patané L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, et al. Vertikale Übertragung der Coronavirus-Krankheit 2019: RNA des schweren akuten respiratorischen Syndroms Coronavirus 2 auf der fetalen Seite der Plazenta bei Schwangerschaften mit Coronavirus-Krankheit 2019-positiven Müttern und Neugeborenen bei der Geburt. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100145. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100145> PMID: [32427221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427221/)
29. Taglauer E, Benarroch Y, Rop K, Barnett E, Sabharwal V, Yarrington C, et al. Konsistente Lokalisierung von SARS-CoV-2-Spike-Glykoprotein und ACE2 gegenüber TMPRSS2-Dominanz in Plazentazotten von 15 COVID-19-positiven Mutter-Fötus-Paaren. *Placenta*. 2020;100:69–74. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.08.015> PMID: [32862058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862058/)
30. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplazentare Übertragung der SARS-CoV-2-Infektion. *Nat Commun*. 2020;11(1):3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6> PMID: [32665677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665677/)
31. Türeci Ö, Şahin U. Wettlauf um einen SARS-CoV-2-Impfstoff. *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e15145. <https://doi.org/10.15252/emmm.202115145> PMID: [34533276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34533276/)
32. Agentur EM. COVID-19: Neueste Sicherheitsdaten geben Sicherheit hinsichtlich der Verwendung von mRNA-Impfstoffen während der Schwangerschaft. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-latest-safety-data-provide-reassurance-about-use-mrna-vaccines-during-pregn2022>.

33. Institut RK. Epidemiologisches Bulletin 38/21. 2021. [Bull/Archiv/2021/Ausgaben/38\\_21.pdf?\\_blob=publicationFile](#)
34. Li A, Schwartz DA, Vo A, VanAbel R, Coler C, Li E, et al. Auswirkungen einer SARS-CoV-2-Infektion während der Schwangerschaft auf die Plazenta und den Fötus. *Semin Peri-natol.* 2024;48(4):151919. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2024.151919> PMID: [38897829](#)
35. Atyeo CG, Shook LL, Brigida S, De Guzman RM, Demidkin S, Muir C, et al. Mütterliche Immunantwort und Übertragung von Antikörpern über die Plazenta nach COVID-19-Impfung über Trimester und Plattformen hinweg. *Nat Commun.* 2022;13(1):3571. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31169-8> PMID: [35764643](#)
36. Nir O, Schwartz A, Toussia-Cohen S, Leibovitch L, Strauss T, Asraf K, et al. Übertragung von SARS-CoV-2-Immunglobulin-G-Antikörpern von der Mutter auf das Neugeborene bei Schwangeren, die während der Schwangerschaft mit dem BNT162b2-Boten-RNA-Impfstoff behandelt wurden. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(1):100492. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100492> PMID: [34547533](#)
37. RKI. Epidemiol bull. Epidemiol Bull. 2021.
38. Carbone L, Trinchillo MG, Di Girolamo R, Raffone A, Saccone G, Iorio GG, et al. COVID-19-Impfstoff und Schwangerschaftsausgänge: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;159(3):651–61. [https://doi.org/10.1054/j.ijgo.2022.159.3](#) PMID: [35810414](#)
39. BGM. Nationale COVID-19-Impfstrategie 2022. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/National\\_COVID-19\\_Vaccination\\_Strategy\\_June\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/C/Coronavirus/Impfstoff/National_COVID-19_Vaccination_Strategy_June_2021.pdf)
40. Hagenbeck C, Zöllkau J, Helbig M, Fehm T, Schaal NK. COVID-19-Impfung während Schwangerschaft und Stillzeit: Einstellungen und Akzeptanz vor und nach offiziellen Empfehlungen in Deutschland. *Vaccines (Basel).* 2023;11(3):627. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030627> PMID: [36992211](#)
41. Gonzalez VJ, Li L, Buarpong S, Prah M, Robinson JF, Gaw SL. Minimale mRNA-Aufnahme und Entzündungsreaktion auf die Exposition gegenüber dem COVID-19-mRNA-Impfstoff in menschlichen Plazenta-Explantaten. *iscience.* 2023;26(9):107549.
42. Zhong C, Cohen K, Lin X, Schiller E, Sharma S, Hanna N. Biodistribution von COVID-19-Impfstoff-mRNA: Expositionsrisiken für Mutter und Fötus. *Am J Reprod Immunol.* 2024;92(4):e13934.
43. Chen J-C, Hsu M-H, Kuo R-L, Wang L-T, Kuo M-L, Tseng L-Y, et al. mRNA-1273 ist plazentagängig und immunogen für den Fötus. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2025;36(1):102489. <https://doi.org/10.1016/j.mtna.2024.102489> PMID: [40104112](#)
44. Lin X, Botros B, Hanna M, Gurzenda E, De Mejia CM, Chavez M, et al. Transplazentare Übertragung der COVID-19-Impfstoff-Boten-RNA: Nachweis durch Analysen von Plazenta-, Mütter- und Nabelschnurblut nach der Impfung. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;230(6):e113–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.01.022> PMID: [38307473](#)
45. Hübner T, Wolfgang T, Theis A-C, Steber M, Wiedenmann L, Wöckel A, et al. Die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf Stress und andere psychologische Faktoren bei Schwangeren, die während der ersten Welle der Pandemie entbunden haben. *Reprod Health.* 2022;19(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01493-9> PMID: [36064560](#)
46. Mörz M. Ein Fallbericht: Multifokale nekrotisierende Enzephalitis und Myokarditis nach BNT162b2-mRNA-Impfung gegen COVID-19. *Vaccines (Basel).* 2022;10(10).
47. Becker K, Gurzawska-Comis K, Brunello G, Klinge B. Zusammenfassung der europäischen Leitlinien zur Infektionskontrolle und -prävention während der COVID-19-Pandemie. *Clin Oral Implants Res.* 2021;32 Suppl 21(Suppl 21):353–81. <https://doi.org/10.1111/heir.13784> PMID: [34196047](#)
48. Kalinke U, Barouch DH, Rizzi R, Lagkadinou E, Türeci Ö, Pather S. Klinische Entwicklung und Zulassung von COVID-19-Impfstoffen. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(5):609–19.
49. Fortner A, Schumacher D. Erste COVID-19-Impfstoffe erhalten die Notfallzulassung der US-amerikanischen FDA und der EMA. *Discoveries (Craiova).* 2021;9(1):e122. <https://doi.org/10.15190/d.2021.1> PMID: [33969180](#)
50. Leibe A, Dötzer J, Ruhnau A, Aschentrup L, Fischer F, Wrona KJ. Schwangerschaftsvorsorge während der COVID-19-Pandemie in Deutschland: Eine Perspektive der öffentlichen Gesundheit. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2721. <https://doi.org/10.3390/ijerph20032721> PMID: [36768087](#)
51. Bartmann C, Kimmel T, Davidova P, Kalok M, Essel C, Ben Ahmed F, et al. Die Auswirkungen der frühen COVID-19-Pandemie auf die psychische Gesundheit von Müttern während der Schwangerschaft und nach der Geburt. *PLoS One.* 2024;19(9):e0310902. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310902> PMID: [39302940](#)
52. Statista. Anzahl der Coronavirus-Impfungen (COVID-19) in Deutschland seit Dezember 2020. <https://www.statista.com/statistics/1195560/coronavirus-covid-19-vaccinations-number-germany/>. Zugriff am 1. Oktober 2023.
53. Kiefer MK, Mehl R, Costantine MM, Johnson A, Cohen J, Summerfield TL, et al. Merkmale und Wahrnehmungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfskepsis bei Schwangeren und Frauen nach der Entbindung: Eine Querschnittsstudie. *BJOG.* 2022;129(8):1342–51. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17110> PMID: [35104382](#)
54. Raffetti E, Bolton T, Nolan J, Zuccolo L, Denholm R, Smith G, et al. COVID-19-Diagnose, Impfung während der Schwangerschaft und unerwünschte Schwangerschaftsausgänge bei 865.654 Frauen in England und Wales: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;45:101037. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101037> PMID: [39262452](#)
55. Marchand G, Masoud AT, Grover S, King A, Brazil G, Ulibarri H, et al. Mütterliche und neonatale Ergebnisse der COVID-19-Impfung während der Schwangerschaft, eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *NPJ Vaccines.* 2023;8(1):103. <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00698-8> PMID: [37454153](#)
56. Góes LGB, Zerbini RM, Tateno AF, de Souza AV, Ebach F, Corman VM, et al. Typische Epidemiologie von Atemwegsinfektionen in einem brasilianischen Slum. *J Med Virol.* 2020;92(8):1316–21. <https://doi.org/10.1002/jmv.25636> PMID: [31769524](#)

57. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Klinische Merkmale und Ergebnisse von Schwangeren mit COVID-19 und Vergleich mit Kontrollpatientinnen: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. *Rev Med Virol.* 2021;31(5):1–16. <https://doi.org/10.1002/rmv.2208> PMID: [33387448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387448/)
58. Günther J, Ziert Y, Andresen K, Pecks U, von Versen-Höyneck F, CRONOS Network. Variabilität der COVID-19-Symptome während der Schwangerschaft und deren Auswirkungen auf die Ergebnisse für Mutter und Kind während der Pandemie. *Int J Infect Dis.* 2024;146:107157. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107157> PMID: [38971556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38971556/)
59. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 kann die Plazenta infizieren und ist nicht mit einer spezifischen Plazenta-Histopathologie assoziiert: eine Serie von 19 Plazenten von COVID-19-positiven Müttern. *Mod Pathol.* 2020;33(11):2092–103. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4> PMID: [32741970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32741970/)
60. Hanna N, Lin X, Thomas K, Vintzileos A, Chavez M, Palaia T, et al. Unterschätzung der SARS-CoV-2-Infektion in Plazenta-Proben. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):572–575.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.010> PMID: [34297970](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297970/)
61. Chen J, Neil JA, Tan JP, Rudraraju R, Mohenska M, Sun YBY, et al. Ein Plazentamodell der SARS-CoV-2-Infektion zeigt eine ACE2-abhängige Anfälligkeit und Differenzierungsstörung in Synzytiotrophoblasten. *Nat Cell Biol.* 2023;25(8):1223–34. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01182-0> PMID: [37443288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37443288/)
62. Naidoo N, Moodley J, Khaliq OP, Naicker T. Neuropilin-1 in der Pathogenese von Präeklampsie, HIV-1 und SARS-CoV-2-Infektion: Eine Übersicht. *Virus Res.* 2022;319:198880. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198880> PMID: [35905790](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35905790/)
63. Arad A, Nammouz S, Nov Y, Ohel G, Bejar J, Vadasz Z. Die Expression von Neuropilin-1 in menschlichen Plazenten aus normalen und präeklampsischen Schwangerschaften. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):42–9. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000283> PMID: [26937865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26937865/)
64. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 erleichtert das Eindringen von SARS-CoV-2 in Zellen und die Infektiosität. *Science.* 2020;370(6518):856–60. <https://doi.org/10.1126/science.1257100> PMID: [33082293](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082293/)
65. Bansal S, Perincheri S, Fleming T, Poulson C, Tiffany B, Bremner RM, et al. Cutting Edge: Zirkulierende Exosomen mit COVID-Spike-Protein werden durch die Impfung mit BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) vor der Bildung von Antikörpern induziert: Ein neuartiger Mechanismus für die Immunaktivierung durch mRNA-Impfstoffe. *J Immunol.* 2021;207(10):2405–10. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100637> PMID: [34654691](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34654691/)
66. Fertig TE, Chitoui L, Marta DS, Ionescu VS, Cismasiu VB, Radu E. Impfstoff-mRNA kann 15 Tage nach der Impfung im Blut nachgewiesen werden. *Bio-Medikamente.* 2022;10(7).
67. Fahmi A, Brugger M, Démoulin T, Zumkehr B, Oliveira Esteves BI, Bracher L, et al. SARS-CoV-2 kann menschliche Plazenta-Explantate infizieren und sich dort vermehren. *Cell Rep Med.* 2021;2(12):100456. <https://doi.org/10.1016/j.crm.2021.100456> PMID: [34751258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751258/)
68. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2-Vertikalübertragung mit negativen Auswirkungen auf das Neugeborene, aufgezeigt durch integrierte immunhistochemische, elektronenmikroskopische und molekulare Analysen der Plazenta. *EBioMedicine.* 2020;59:102951. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102951> PMID: [32818801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32818801/)
69. Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, Parkhouse K, Cain DW, Jones L, et al. Nukleosidmodifizierte mRNA-Impfstoffe induzieren starke T-Follikelhelfer- und Keimzentrum-B-Zell-Reaktionen. *J Exp Med.* 2018;215(6):1571–88. <https://doi.org/10.1084/jem.20171450> PMID: [29739835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739835/)
70. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. Der COVID-19-Impfstoff BNT162b1 löst menschliche Antikörper- und TH1-T-Zell-Reaktionen aus. *Nature.* 2020;586(7830):594–9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7> PMID: [32998157](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998157/)
71. Thomas JR, Appios A, Zhao X, Dutkiewicz R, Donde M, Lee CYC. Phänotypische und funktionelle Charakterisierung von Makrophagen der menschlichen Plazenta im ersten Trimester, Hofbauer-Zellen. *J Exp Med.* 2021;218(1).
72. Kent SJ, Li S, Amarasena TH, Reynaldi A, Lee WS, Leeming MG, et al. Blutverteilung des SARS-CoV-2-Lipidnanopartikel-mRNA-Impfstoffs beim Menschen. *medRxiv.* 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.07.25.24311039>
73. Radan A-P, Renz P, Raio L, Villiger A-S, Haesler V, Trippel M, et al. SARS-CoV-2 repliziert sich in der Plazenta nach einer Infektion der Mutter während der Schwangerschaft. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1439181. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1439181> PMID: [39296009](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39296009/)
74. Schwartz DA, Baldewijns M, Benachi A, Bugatti M, Bulfamante G, Cheng K, et al. Hofbauer-Zellen und COVID-19 in der Schwangerschaft. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(11):1328–40.
75. Rakheja D, Treat K, Timmons CF, Carrillo D, Miller SE, Stroberg E, et al. SARS-CoV-2-Immunhistochemie in der Plazenta. *Int J Surg Pathol.* 2022;30(4):393–6. <https://doi.org/10.1177/10668969211067754> PMID: [34939436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34939436/)
76. Levitan D, London V, McLaren RA, Mann JD, Cheng K, Silver M, et al. Histologische und immunhistochemische Untersuchung von 65 Plazenten von Frauen mit einer durch Polymerase-Kettenreaktion nachgewiesenen Infektion mit dem schweren akuten respiratorischen Syndrom Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(6):648–56. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0793-SA> PMID: [33596304](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596304/)
77. Long Z, Wei C, Dong X, Li X, Yang H, Deng H, et al. Simultane Quantifizierung von Spike- und Nukleokapsidprotein in inaktiviertem COVID-19-Impfstoff durch Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2021;1181:122884. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.122884> PMID: [34411991](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411991/)
78. Santos A, Sauer M, Neil AJ, Solomon IH, Hornick JL, Roberts DJ, et al. Fehlen der Expression des SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteins in Plazenten von Personen nach mRNA-SARS-CoV-2-Impfung. *Mod Pathol.* 2022;35(9):1175–80. <https://doi.org/10.1038/s41379-022-01175-8> PMID: [35361888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35361888/)
79. du Preez HN, Lin J, Maguire GEM, Aldous C, Kruger HG. Nebenwirkungen des COVID-19-Impfstoffs: Bewertung der Pathophysiologie mit Schwerpunkt auf Schwefelstoffwechsel und Endotheliopathie. *Eur J Clin Invest.* 2024;54(10):e14296.

80. Mordechay LBG, Gabbay-Benziv R, Weinberger H, Morgenstern MF. Nachweis des COVID-19-Impfstoffs von Pfizer BioNTech auf Basis von Boten-RNA in menschlichem Blut, Plazenta und Sperma. *Ann Case Rep.* 2025;10:102428.
81. Prah M, Golan Y, Cassidy AG, Matsui Y, Li L, Alvarenga B, et al. Bewertung des transplazentaren Transfers von mRNA-Impfstoffprodukten und funktionellen Antikörpern während der Schwangerschaft und im Säuglingsalter. *Nat Commun.* 2022;13(1):4422. PMID: [35908075](#)
82. Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Definition der schweren akuten respiratorischen Syndrom-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)-Plazentitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2021;145(11):1341–9. <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0246-SA> PMID: [34338723](#)
83. Fredriksson L, Tidholm Qvist E, Sirotkina M, Pettersson K, Papadogiannakis N. Plazentapathologie in einer großen (schwedischen) Kohorte von SARS-CoV-2-infizierten Müttern. *Placenta.* 2024;145:100–6. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2023.12.010> PMID: [38118226](#)
84. Schwartz DA, Mulkey SB, Roberts DJ. SARS-CoV-2-Plazentitis, Totgeburt und COVID-19-Impfung der Mutter: klinisch-pathologische Korrelationen. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(3):261–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.001> PMID: [36243041](#)
85. Joshi B, Chandi A, Srinivasan R, Saini SS, Prasad GRV, Puri GD, et al. Die Plazentopathologie bei mit dem Coronavirus 2019 infizierten Müttern und ihre Auswirkungen auf den Schwangerschaftsausgang. *Placenta.* 2022;127:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.07.009> PMID: [35917629](#)
86. Leal CRV, Maciel RAM, Corrêa Júnior MD. SARS-CoV-2-Infektion und Plazentapathologie. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2021;43(6):474–9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730291> PMID: [34077991](#)