

Gynäkologie 2007 · 40:113–127  
 DOI 10.1007/s00129-007-1944-4  
 Online publiziert: 23. Januar 2007  
 © Springer Medizin Verlag 2007

#### Redaktion

D. Berg, Amberg (Schriftleitung)  
 R. Kreienberg, Ulm  
 T. Strowitzki, Heidelberg  
 K. Vetter, Berlin



#### CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

#### Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

#### Online teilnehmen und 3 CME-Punkte sammeln

Die CME-Teilnahme ist nur online möglich. Nach erfolgreicher Beantwortung von mindestens 7 der 10 CME-Fragen senden wir Ihnen umgehend eine Bestätigung der Teilnahme und der 3 CME-Punkte per E-Mail zu.

#### Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Folgende Maßnahmen dienen der Qualitätssicherung aller Fortbildungseinheiten auf CME.springer.de: Langfristige Themenplanung durch erfahrene Herausgeber, renommierte Autoren, unabhängiger Begutachtungsprozess, Erstellung der CME-Fragen nach Empfehlung des IMPP mit Vorabtestung durch ein ausgewähltes Board von Fachärzten.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

**Springer Medizin Verlag GmbH**  
**Fachzeitschriften Medizin/Psychologie**  
**CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17**  
**69121 Heidelberg**  
**E-Mail: cme@springer.com**  
**CME.springer.de**

#### B. Hinney

Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik, Göttingen

# Habituelle Abortneigung

## Zusammenfassung

Von habituellen Aborten ( $\geq 3$  Aborte) sind etwa 1% aller fertilen Paare betroffen. Diese Rate liegt deutlich über der zufällig zu erwartenden Zahl, habituelle Aborte sind somit ein eigenständiges Krankheitsbild. Als erwiesene Ursachen gelten Chromosomenanomalien der Eltern, mütterliche Gerinnungsstörungen und Uterusanomalien, allerdings bleiben die Ursachen häufig ungeklärt. Die Basisdiagnostik eines Paares mit habituellen Aborten sollte folgende Untersuchungen einschließen: Karyotyp beider Partner, Ultraschall des kleinen Beckens und Hysteroskopie, BMI, endokrinologische Basisdiagnostik, Toxinexposition, Thrombophilie- und Antiphospholipidsyndrom-Screening. Eine immunologische Routinediagnostik ist entbehrlich. Bei Uterus septus ist die hysteroskopische Septumresektion angezeigt. Endokrinologische Störungen sollten sorgfältig korrigiert werden, bei Adipositas steht die Gewichtsreduktion im Vordergrund. Toxinexposition sollte vermieden werden. Thrombophilien und das Antiphospholipidsyndrom werden mit Heparin bzw. ASS und Heparin behandelt. Die Indikation zur aktiven und passiven Immuntherapie sollte streng gestellt werden. Jeder Patientin sollte „tender loving care“ angeboten werden.

## Schlüsselwörter

Habituelle Aborte · Chromosomenanomalien · Uterusanomalien · Thrombophilie · Antiphospholipidsyndrom

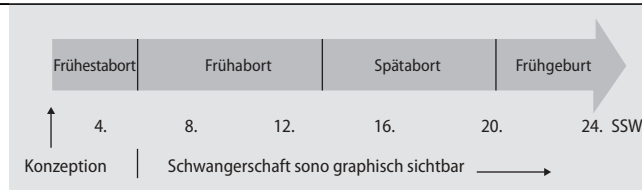
## Tendency for recurrent miscarriage

### Abstract

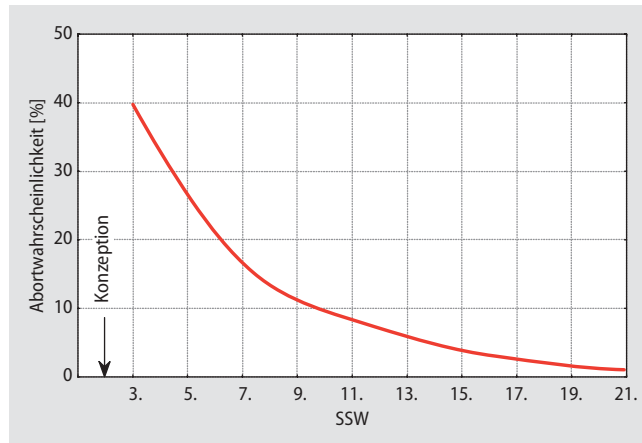
Recurrent miscarriage affects around 1% of fertile couples, a rate which is well above that expected randomly. Parental chromosomal anomalies are directly associated with this problem, however, the pathophysiology remains unknown in the vast majority of cases. Basic investigations should include parental karyotyping, pelvic ultrasound and hysteroscopy, body mass index, endocrinological base analysis, exposure to toxins, evaluation of thrombophilia and antiphospholipid syndrome. Immunological investigations are dispensable. In the case of uterus septus, resection by hysteroscopy is recommended. Endocrine disturbances need to be normalized. In the case of obesity, weight loss should be considered as the first option. Environmental toxins must be avoided, and for women presenting with antiphospholipid syndrome or thrombophilia, heparin and ASS must be offered. There is no strong indication for immunotherapy.

### Keywords

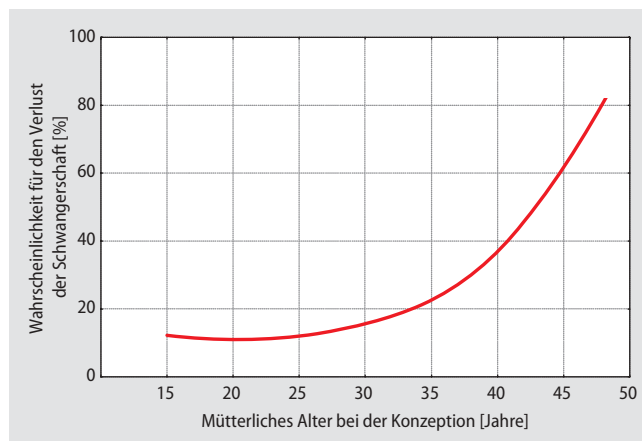
Recurrent miscarriage · Chromosomal abnormalities · Uterine malformation · Thrombophilia · Antiphospholipid syndrome



**Abb. 1** ◀ Definitionen von Aborten und Frühgeburten



**Abb. 2** ◀ Abortwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer. (Mod. nach [13])



**Abb. 3** ◀ Schwangerschaftsverluste in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter. (Mod. nach [22])

### ► Frühestaborte

Auch bezüglich therapeutischer Empfehlungen ist die Differenzierung in primäre und sekundäre Aborte sinnvoll

## Definitionen

Aborte sind Schwangerschaftsverluste vor der Lebensfähigkeit des Kindes. Die WHO-Definition von 1977 lautet: „the expulsion or extraction from its mother of an embryo or fetus weighing 500 g or less“ [43], diese Definition ist inzwischen weitgehend akzeptiert. Bei normalem Wachstum werden 500 g in der etwa 20.–22. SSW erreicht.

Unterschieden werden Früh- und Spätaborte. In neuerer Zeit werden häufig zusätzlich vor der sonographischen Nachweisbarkeit biochemisch nachgewiesene Schwangerschaften als ► **Frühestaborte** bezeichnet (▣ **Abb. 1**).

Unterschieden werden des Weiteren sporadische von habituellen Aborten. Von habituellen Aborten spricht man bei 3 oder mehr vorausgegangenen Aborten. Habituelle Aborte werden zusätzlich in primäre und sekundäre habituelle Aborte unterteilt: Frauen mit primären habituellen Aborten hatten lediglich Frühaborte, Frauen mit sekundären Aborten hatten Aborte nach ausgetragener Schwangerschaft oder nach Spätaborten. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Ursachen und bezüglich eventueller therapeutischer Empfehlungen ist die Differenzierung in primäre und sekundäre Aborte sinnvoll.

Tab. 1 Ursachen habitueller Aborte	
	Vermutete Häufigkeit
Chromosomenstörungen des Embryos/Feten	Bis zu 50%
Uterine Ursachen	10–15%
Endokrine Ursachen	n.b.
Infektionen	n.b.
Umwelteinflüsse	n.b.
Gerinnungsstörungen	n.b.
Antiphospholipidsyndrom	10–15%
Immunologische Ursachen	n.b.
Ungeklärte Ursachen	n.b.
n.b. nicht bekannt.	

## Inzidenz

Die Höhe der natürlichen Abortrate ist vorwiegend von der erreichten Schwangerschaftsdauer und vom Alter der Patientin abhängig: Mit der Dauer der Schwangerschaft sinkt die Abortrate (■ **Abb. 2**), mit zunehmendem Alter der Frau steigt sie an (■ **Abb. 3**). Die häufig angegebenen Abortraten von 15–20% beziehen sich auf klinische Aborte bei Frauen unter 35 Jahren. Angesichts des zunehmenden Alters erstgebärender Frauen hat die Abortrate in den letzten Jahren zugenommen, ein weiterer Anstieg ist zu erwarten. Im Vereinigten Königreich hat sich die Zahl der von Müttern im Alter von 35 Jahren oder mehr geborenen Kinder von 1985–2001 von 8 auf 16% aller Geburten verdoppelt [30].

Habituelle Aborte sind recht selten, nur etwa 1% aller Frauen mit Kinderwunsch sind davon betroffen; doch liegt die Rate deutlich über der rechnerisch zu erwartenden Rate von 0,34%.

Habituelle Aborte sind somit in der Regel nicht lediglich das Ergebnis des zufälligen Auftretens aufeinander folgender sporadischer Ereignisse, vielmehr handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Fälle um ein eigenständiges Krankheitsbild.

Die Abortwahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten. Nach Stirrat [39] beträgt die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Aborts nach 3 oder mehr vorausgegangenen Aborten 31–33%. Angesichts der Altersabhängigkeit der Aborte gelten diese Angaben nur für jüngere Frauen. In ■ **Abb. 4** findet sich eine altersabhängige Darstellung der Schwangerschaftsverluste nach 0–3 oder mehr vorausgegangenen Aborten. In dieser Arbeit wurden weiterhin primäre und sekundäre Aborte getrennt dargestellt, danach ist die Abortwahrscheinlichkeit nach 3 oder mehr primären Aborten höher als nach 3 oder mehr sekundären Aborten [22].

## Ursachen

Im Vordergrund der Ursachen stehen sowohl bei sporadischen als auch bei habituellen Aborten Chromosomenstörungen. Bekannte und vermutete Ursachen habitueller Aborte sind in ■ **Tab. 1** aufgelistet.

## Chromosomenstörungen

Verschiedene Studien haben weitgehend übereinstimmend ergeben, dass sich bei sporadischen Aborten in etwa 50% der Fälle Chromosomenstörungen als Abortursache nachweisen lassen. Im Vordergrund stehen Trisomien, Polyploidien und die Monosomie X (45,X0). Die meisten ► **Aneuploidien** entstehen durch Fehler in der ersten Reifeteilung der Oozyte, nur etwa 10% der fetalen Trisomien sind auf Fehler der paternalen Meiose zurückzuführen [42]. Die Rate von Chromosomenstörungen im Abortgewebe sinkt mit zunehmender Anzahl vorausgegangener Spontanaborte [24]. Dieser Befund unterstützt die Hypothese, dass es sich bei habituellen Aborten um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt.

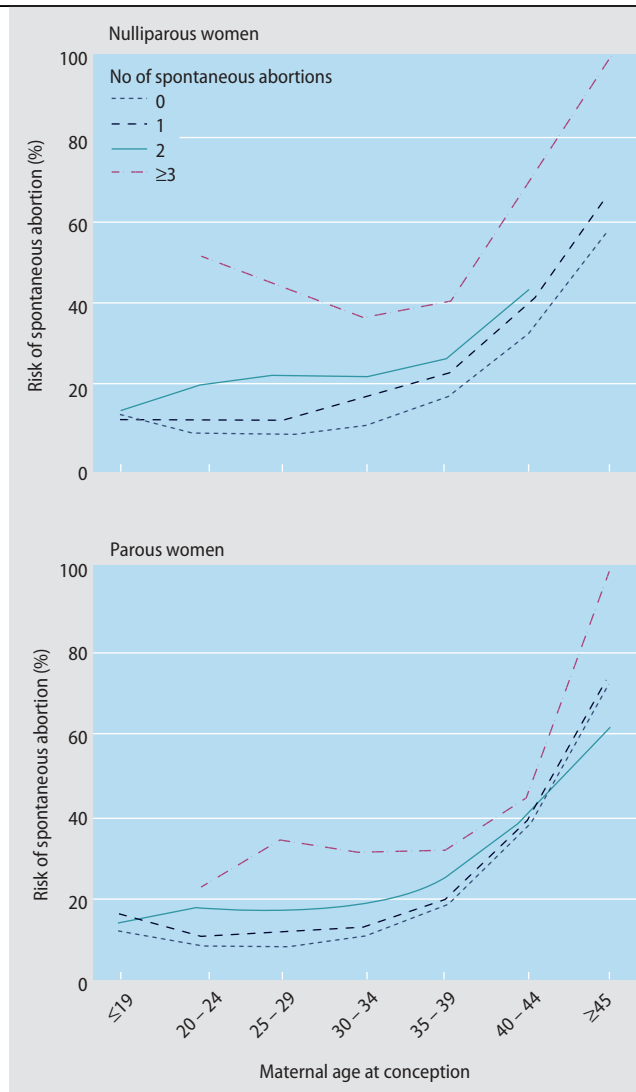
Bei etwa 4% aller Paare mit habituellen Aborten findet sich bei einem der Partner eine ► **balancierte Translokation**, in der Normalpopulation nur bei 0,2%. Träger einer balancierten Translokation sind phänotypisch unauffällig, allerdings sind 50–70% ihrer Gameten unbalanciert, die Abortrate

Angesichts des zunehmenden Alters erstgebärender Frauen ist ein weiterer Anstieg der Abortrate zu erwarten

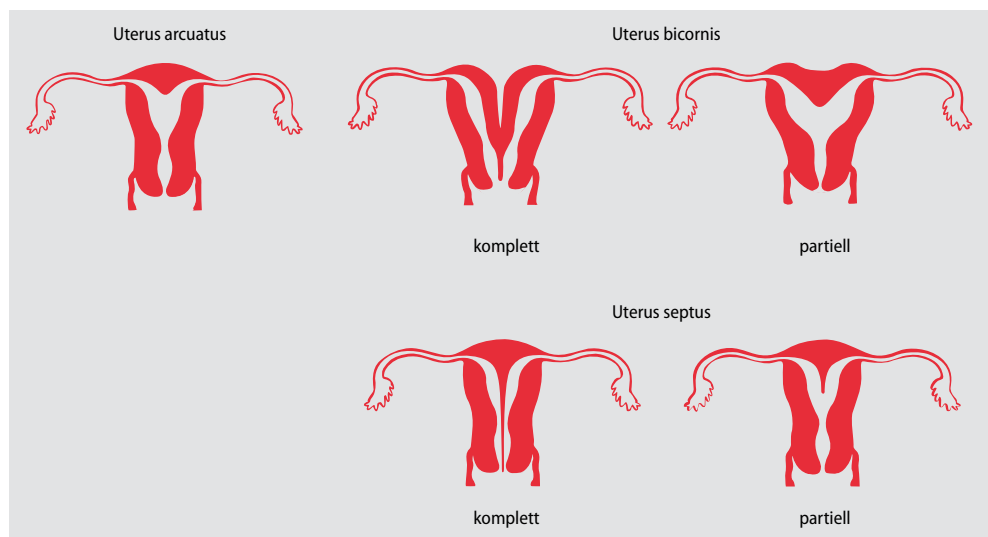
Die Abortwahrscheinlichkeit steigt mit der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten

### ► Aneuploidien

### ► Balancierte Translokation



**Abb. 4** ◀ Abortraten in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter, der Zahl vorausgegangener Aborte und vorausgegangener Geburten. (Aus [22], mit freundl. Genehmigung der BMJ Publishing Group)



**Abb. 5** ▲ Ausgewählte Uterusfehlformen

beträgt etwa 50%. Die folgenden Hinweise sollten an das Vorliegen einer balancierten Translokation denken lassen: Zwei oder mehr Fehlgeburten bei einem Bruder oder einer Schwester oder eine Vorgeschichte mit 2 oder mehr Aborten bei den Eltern eines Partners; nicht selten finden sich ausge-

**Tab. 2** Wahrscheinlichkeit einer balancierten Translokation bei Paaren mit  $\geq 2$  Fehlgeburten. Bei einer Wahrscheinlichkeit  $> 2,2\%$  wird eine Chromosomenanalyse der Partner empfohlen. (Mod. nach [6])

Mütterliches Alter beim 2. Abort [J]	$\geq 2$ Aborte bei Bruder oder Schwester	Habituelle Aborte bei den Eltern		Keine habituellen Aborte bei den Eltern	
		$\geq 3$ Aborte [%]	$\geq 2$ Aborte [%]	$\geq 3$ Aborte [%]	$\geq 2$ Aborte [%]
<23	Ja	10,2	7,3	7,3	5,2
	Nein	5,7	4,0	4,1	2,8
23–33	Ja	10,0	7,2	7,2	5,1
	Nein	5,7	4,0	4,0	2,8
34–36	Ja	5,8	4,1	4,1	2,9
	Nein	3,2	2,2	2,2	1,6
37–38	Ja	4,0	2,8	2,8	2,0
	Nein	2,2	1,5	1,5	1,1
>38	Ja	1,8	1,2	1,3	0,9
	Nein	1,0	0,7	0,7	0,5

tragene Schwangerschaften und Fehlgeburten im Wechsel. Aus **Tab. 2** lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer balancierten Translokation bei einem der Partner ablesen. Bei einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 2,2% für eine balancierte Translokation sollte eine Chromosomenanalyse in Betracht gezogen werden [6].

Wenn bei einem der Partner eine balancierte Translokation nachgewiesen wurde, gibt es keine Therapiemöglichkeit. Falls die Partnerin betroffen ist, kann eine extrakorporale Befruchtung mit **► Polkörperdiagnostik** dazu dienen, Oozyten mit unbalanciertem Haplotyp zu erkennen. Falls der Partner betroffen ist, kommt lediglich die in Deutschland nicht erlaubte **► Präimplantationsdiagnostik** in Frage.

## Uterine Ursachen

Angeborene oder erworbene Veränderungen des Uterus können Aborte begünstigen. Bei den angeborenen Anomalien stehen der Uterus arcuatus, der Uterus bicornis und der Uterus septus hinsichtlich der Häufigkeit im Vordergrund (**Abb. 5**). Auf die sehr seltenen anderen Fehlformen (z. B. unicornis, didelphys) soll hier nicht eingegangen werden.

Die Häufigkeit von Fehlformen im Normalkollektiv ist unbekannt, die Angaben liegen zwischen 2 und 38%. Die unterschiedlichen Angaben sind vor allem auf die zum Nachweis verwendeten Verfahren – Hysterosalpingographie, 2D-/3D-Ultraschall (abdominal, vaginal), Hysteroskopie, Laparoskopie – zurückzuführen. Angesichts der methodischen Schwierigkeiten sind auch die Angaben zur Häufigkeit und zur Bedeutung von Uterusfehlformen bei Frauen mit habituellen Aborten sehr unterschiedlich.

Nach Grimbizis et al. [8] liegt die Fehlgeburtenrate für Frauen mit Uterus bicornis bei 36%, mit Uterus septus bei 44,3% und mit Uterus arcuatus bei 25,7%. In anderen Untersuchungen ergab sich für den Uterus arcuatus keine Einschränkung der Fertilität. Die unterschiedlichen Auswirkungen auf die Fertilität ergeben sich aus der Genese der Fehlformen: Das weibliche innere Genitale entwickelt sich in 4 Schritten aus den Müller-Gängen: Elongation – Fusion – Kanalisation – Resorption des Septums. Ein Uterus bicornis entsteht bei der fehlerhaften Verschmelzung beider Müller-Gänge, zu einem Uterus arcuatus und zum Uterus septus kommt es dagegen durch unzureichende Resorption des bei der Verschmelzung entstandenen Septums. Als Gründe für die erhöhte Abortrate bei unbehandeltem Uterus septus werden die schlechte Durchblutung des Septums und die dadurch bedingte gestörte Vaskularisation der Schwangerschaft sowie der begrenzte Raum für den Feten durch Einengung des Uteruscavums genannt.

Zur Korrektur der verschiedenen Uterusfehlformen sind unterschiedlich aufwändige Eingriffe erforderlich. Am einfachsten lässt sich ein Septum hysteroskopisch entfernen, die Indikation zur **► hysteroskopischen Septumresektion** wird daher großzügig gestellt, und es liegen inzwischen mehrere Studien zu Verläufen von Schwangerschaften nach hysteroskopischer Operation vor. Eine Auswertung von 9 Studien ergab, dass die Abortrate durch den Eingriff auf 16,4% sinkt [8]. In einer anderen Auswertung wird für den unbehandelten Uterus septus eine Abortrate von 88% genannt, nach

Bei einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 2,2% für eine balancierte Translokation sollte eine Chromosomenanalyse erwogen werden

- Polkörperdiagnostik
- Präimplantationsdiagnostik

Wegen methodischer Schwierigkeiten sind die Angaben zur Bedeutung von Uterusfehlformen für habituelle Aborte sehr unterschiedlich

- Hysteroskopische Septumresektion

Die Bedeutung uteriner Fehlbildungen als Ursache habitueller Aborte ist nicht unumstritten

Synechien oder intrauterine Adhäsionen können sowohl zu Sterilität als auch zu habituellen Aborten führen

► **Uterus myomatosus**

► **Zervixinsuffizienz**

**Tab. 3** Zigaretten-, Alkohol- und Koffeinkonsum und Spontanabortrate (Mod. nach [31]; Auswertung von 330 Frauen mit Spontanaborten und 1168 Frauen in der Vergleichsgruppe)

	OR (95%-KI) <sup>a</sup>	OR (95%-KI) <sup>b</sup>
Zigaretten pro Tag		
0	1,00	1,00
1–9	1,04 (0,71–1,54)	0,91 (0,53–1,23)
10–19	1,56 (1,03–2,36) <sup>c</sup>	1,01 (0,64–1,59)
>19	2,23 (1,05–4,76) <sup>c</sup>	0,95 (0,40–2,20)
Alkohol („units“/Woche)		
0	1,00	1,00
1–4	1,01 (0,77–1,33)	1,00 (0,74–1,34)
>4	5,31 (3,30–8,54) <sup>c</sup>	4,84 (2,87–8,16) <sup>c</sup>
Koffein (mg pro Tag)		
0–199	1,00	1,00
200–374	1,35 (0,97–1,89)	1,31 (0,92–1,86)
>374	2,55 (1,84–3,52) <sup>c</sup>	2,21 (1,53–3,18) <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Odds-Ratio. <sup>b</sup>Odds-Ratio nach Adjustierung bezüglich Alter, Parität, Beruf, Zigaretten-, Alkohol- und Kaffeekonsum. <sup>c</sup>signifikant.

hysteroskopischer Operation eine von 14% [11]. Salim et al. [34] fanden unter Verwendung der 3D-Sonographie bei Frauen mit habituellen Aborten gegenüber den Kontrollen eine 3fach höhere Prävalenz von angeborenen relevanten Uterusfehlbildungen. Untersucht wurden 509 Frauen mit ungeklärten habituellen Aborten und 1976 Frauen mit unauffälliger Schwangerschaftsanamnese. Bei 77% der Fehlbildungen handelte es sich um einen Uterus septus.

Die Bedeutung uteriner Fehlbildungen als Ursache habitueller Aborte ist nicht unumstritten. In einer Untersuchung von 679 Frauen, die Kinder geboren hatten, fanden sich bei 26 (3,3%) Müller-Anomalien, davon 90% mit Uterus septus, 5% mit Uterus bicornis und 5% mit Uterus didelphys. Die Raten ausgetragener Schwangerschaften und die Abortraten unterschieden sich in der Gruppe mit uterinen Fehlbildungen nicht vom Kollektiv der Frauen mit normalem Uterus [38].

Zu den wichtigsten erworbenen Uterusanomalien gehören Synechien und Myome, daneben können Veränderungen des Endometriums (Polypen) die Fertilität beeinträchtigen. Synechien oder intrauterine Adhäsionen können sowohl zu Sterilität als auch zu habituellen Aborten führen. Falls es zur Schwangerschaft kommt, findet sich eine hohe Abortrate. Durch hysteroskopisch kontrollierte Lösung der Adhäsionen kann die Abortrate gesenkt werden.

Erhöhte Abortraten finden sich auch bei bestehendem ► **Uterus myomatosus**, in erster Linie bei Frauen mit submukösen oder endometriumnahen intramuralen Myomen. Ursächlich sind vermutlich die gestörte Blutversorgung der Schwangerschaft und die Einengung des Cavums. Während die Indikation zur Operation bei Myomen >5 cm großzügig gestellt wird, sollte bei kleineren intramuralen Myomen die geburtshilfliche Anamnese berücksichtigt werden, subseröse Myome haben vermutlich keinen Einfluss auf die Abortrate. Bei richtiger Indikationsstellung kann die Abortrate durch Myomektomie deutlich gesenkt werden.

Nach Möglichkeit sollte die hysteroskopische Resektion bevorzugt werden [27]. Zu den uterinen Abortursachen zählt auch die ► **Zervixinsuffizienz**. Bisher gibt es kein Verfahren zur frühzeitigen Erkennung dieser Ursache von Spätaborten und Frühgeburten, das Problem wird somit erst retrospektiv erkannt. Als Prophylaxe gilt vor allem die frühzeitige Therapie vaginaler Infektionen. In einer Cochrane Analyse konnte der Vorteil einer prophylaktischen Cerclage nicht nachgewiesen werden [4]. Von einigen Autoren wird zusätzlich zur Cerclage der Muttermundverschluss in der 16.–18. SSW empfohlen [36].

**Endokrine Faktoren**

Verschiedene endokrinologische Störungen können Spontanaborte begünstigen. Im Vordergrund stehen Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus und Störungen der Lutealfunktion. Sowohl Schilddrüsenerkrankungen als auch ein Diabetes mellitus sollten daher bei Kinderwunsch möglichst sorgfältig eingestellt werden.

Ob auch eine latente Hypothyreose zu Aborten führen kann, ist umstritten. In einer Metaanalyse wurde eine Beziehung zwischen Schilddrüsen-Autoantikörpern, ein oder zwei vorausgegangenen Aborten und dem Verlauf der nächsten Schwangerschaft beschrieben [28]. In einer anderen Studie an Patientinnen mit habituellen Aborten konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden [33]. Angesichts der hohen Prävalenz von Hypothyreosen und der relativ einfachen Therapiemöglichkeiten ist ein Schilddrüsen-Screening bei habituellen Aborten jedoch dennoch anzuraten, es sollten auch subklinische Störungen behandelt werden.

Verschiedenen Studien zufolge kommt es bei PCOS-Patientinnen häufiger zu habituellen Aborten. Andere Untersuchungen zeigten jedoch, dass die Assoziation zwischen PCOS und habituellen Aborten sekundär auf die Beziehung zwischen Adipositas und Aborten zurückzuführen ist. Nach Lashen et al. [16] besteht eine Assoziation zwischen Adipositas und habituellen Aborten mit einer Odds-Ratio von 3,5 (95%-KI 1,03–12,01); Kinderwunschpatientinnen mit Übergewicht sollte daher vor allem eine Gewichtsreduktion nahe gelegt werden.

Progesteron gilt als das wichtigste schwangerschaftserhaltende Hormon. Seit Einführung des Begriffs der **► Corpus-luteum-Insuffizienz** („luteal phase deficiency“, LPD) wird eine LPD als wesentliche Ursache habitueller Aborte diskutiert. Umstritten sind die Diagnosekriterien. Während die Diagnose zunächst vorwiegend histologisch („out of phase endometrium“) gestellt wurde, werden in neuerer Zeit zur Erkennung einer LPD vorwiegend Serumprogesteronspiegel bestimmt. Die Definitionen sind uneinheitlich. Als normal gelten z. B. nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 2 von 3 in der hyperthermen Phase in 3- bis 4-tägigen Abständen entnommene Proben mit einem Progesteronspiegel >10 ng/ml. Bei der Bewertung von Serumprogesteronbestimmungen sollten allerdings die teilweise nicht unerheblichen **► zirkadianen Schwankungen** berücksichtigt werden [10].

In Abhängigkeit von den Diagnosekriterien wird bei 20–30% der Frauen mit frühen Schwangerschaftsverlusten eine inadäquate Lutealphase diagnostiziert. Bei Bewertung erniedrigter Progesteronwerte in der Frühgravidität ist jedoch unklar, ob der Progesteronmangel Ursache oder Folge der Störung ist. Häufig wird daher die Lutealphase eines Zyklus im Intervall als Diagnosekriterium herangezogen. Die Ergebnisse einer derartigen Untersuchung an 197 Frauen mit habituellen Aborten wurden von Ogasawara et al. [25] publiziert. Der nachfolgende Schwangerschaftsverlauf von 46 Patientinnen mit LPD (Progesteronspiegel in der Lutealphase eines innerhalb eines Jahres vorausgegangenen Zyklus <10 ng/ml) und von 151 Patientinnen mit suffizienter Lutealphase wurde miteinander verglichen. Die Schwangerschaftsverläufe waren in beiden Gruppen gleich (ausgetragene Schwangerschaften in der LPD-Gruppe 84,8%, in der lutealsuffizienten Gruppe 79,5%).

Bei Frauen mit fehlenden oder funktionslosen Ovarien kann die Frühschwangerschaft nach Oozytenspende durch **► Progesteron- und Östradiolsubstitution** erhalten werden. Zum Erhalt der Schwangerschaft werden Progesteron- und Östradiolvaleratgaben in Depotform, als Implantat oder/und die orale Östradiolvaleriatgabe in Kombination mit vaginaler Progesteronapplikation (Zäpfchen oder Gel) verabreicht. Orale Progesterongaben sind auf Grund der kurzen Halbwertszeit des natürlichen Progesterons nicht sinnvoll, synthetische Gestagene müssen wegen möglicherweise unerwünschter Wirkungen auf den Embryo vermieden werden.

Der Beweis für den Nutzen einer derartigen Substitution bei Patientinnen mit drohendem Abort oder Zustand nach habituellen Aborten konnte bisher nicht sicher erbracht werden. In einem Cochrane Review [23] ergibt die Metaanalyse von 3 Studien zwar einen signifikanten Vorteil der Progesteronsubstitution bei Frauen mit habituellen Aborten, allerdings sind die Kollektive recht klein (48 bzw. 45 Patientinnen), außerdem stammen die Arbeiten aus den Jahren 1953 bis 1964. In einer aktuellen Arbeit fand sich eine positive Wirkung von Progesteron auf das Immunsystem, offenbar wird der Shift zur Th<sub>2</sub>-Reaktion (s. unten) durch Progesteron gefördert [29].

Nach derzeitigem Wissensstand muss hinsichtlich einer Progesteronsubstitution bei Patientinnen mit habituellen Aborten jeweils individuell entschieden werden. Nachteilige Wirkungen auf die Schwangerschaft sind vermutlich nicht anzunehmen [12].

Eine andere Möglichkeit der Verbesserung der Lutealfunktion ist die Optimierung des Zyklus durch Clomifen oder Gonadotropine, wenn zuvor außerhalb der Schwangerschaft eine LPD diagnostiziert wurde. Mit dieser Methode kommt es neben einer Optimierung der Oozytenreifung auch zu einer Verbesserung der Lutealphase.

**Angesichts der hohen Prävalenz von Hypothyreosen ist ein Schilddrüsen-Screening anzuraten**

**Adipösen Kinderwunschpatientinnen sollte eine Gewichtsreduktion empfohlen werden**

### ► Corpus-luteum-Insuffizienz

### ► Zirkadiane Schwankungen

### ► Progesteron- und Östradiolsubstitution

**Synthetische Gestagene müssen wegen möglicherweise unerwünschter Wirkungen auf den Embryo vermieden werden**

Zur Diagnostik wird die regelmäßige Kontrolle des pH-Werts empfohlen

Zu einer erhöhten Abortrate kam es bei Blei-Exposition

► **Hyperthermie**

► **Isotretinoin**

Körperliche Betätigung erhöht das Risiko von Aborten nicht, eine Senkung des Risikos durch Bettruhe ist nicht zu erwarten

## Infektionen

Dass Infektionen zu habituellen Aborten führen können, ist wenig wahrscheinlich. Der verantwortliche Keim müsste dazu unentdeckt im Genitaltrakt persistieren und dennoch zu entsprechenden Symptomen führen. In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl von Keimen mit der Genese habitueller Aborte in Verbindung gebracht. Inzwischen wird eine Assoziation mit Toxoplasmen, Röteln, Zytomegalie, Herpes, Listerien, Chlamydien, Ureaplasmen, Mykoplasmen, HPV und adenoassoziierten Viren für unwahrscheinlich gehalten [30, 19]. Ob unspezifische bakterielle Infektionen der Vagina zu Aborten führen können, ist umstritten, dennoch sollte eine entsprechende Diagnostik und ggf. Therapie zur Vermeidung von Spätaborten und Frühgeburten erfolgen.

Zur Diagnostik wird die regelmäßige Kontrolle des pH-Werts empfohlen [35]. In einer kontrollierten Studie an 494 Frauen wurde kürzlich der Nutzen der antibiotischen Behandlung bakterieller Kolpiditen zur Vermeidung von Spätaborten verifiziert [41].

## Umwelteinflüsse

Eine Vielzahl von Umweltfaktoren wird für das Auftreten von Aborten verantwortlich gemacht. Im Vordergrund der Diskussion stehen Alkoholkonsum und Nikotinabusus, des Weiteren findet sich auch ein Einfluss von Übergewicht [16] und von exzessivem Kaffeekonsum [7]. Aus einer dänischen Arbeit geht der dosisabhängige Einfluss von Alkohol, Nikotin und Kaffee auf die Spontanabortrate hervor (► **Tab. 3**) [31]. Im Gegensatz zum Ergebnis anderer Arbeiten ist der Einfluss des Rauchens auf die Abortrate in dieser Studie nach Adjustierung hinsichtlich des Einflusses von Alter, Parität und Beruf sowie des Alkohol- und Kaffeekonsums nicht signifikant.

Organische Lösungsmittel führen bei beruflich exponierten Frauen zu einer leicht erhöhten Abortrate (Odds Ratio 1,25). Unterschiedlich ist die Bedeutung von Schwermetallen. Gut dokumentiert sind die Auswirkungen von Quecksilber auf Schwangere. Eine erhöhte Abortrate konnte bei der normalen beruflichen Exposition (Zahnärztinnen, Zahnarzhelferinnen) nicht nachgewiesen werden. Zu einer erhöhten Abortrate kam es bei Blei-Exposition, z. B. bei Arbeiterinnen in der Druckindustrie. Im 19. und frühen 20. Jahrhundert wurden Bleitabletten als Abortivum verwendet.

Teratogene Effekte hat auch eine ► **Hyperthermie** als Folge von Fieber oder durch exogene Einflüsse. In Tierversuchen bewirkte experimentell verursachte Hyperthermie eine erhöhte Abortrate [7].

Zu einer erhöhten Abortrate führt auch die Einnahme des Aknetherapeutikums ► **Isotretinoin**.

Hohe Strahlendosen (360–500 rad) sind teratogen, des Weiteren können sie auch Spontanaborte verursachen. Dies gilt jedoch nicht für die in der Diagnostik verwendeten niedrigen Strahlendosen, es ließ sich auch kein erhöhtes Abortrisiko bei Mitarbeiterinnen in der Nuklearindustrie nachweisen [3].

Körperliche Betätigung erhöht das Risiko von Aborten nicht [17], eine Senkung des Risikos durch Bettruhe ist nicht zu erwarten.

## Thrombophilie

Mit zunehmenden Erkenntnissen über angeborene und erworbene Störungen des Gerinnungssystems haben sich zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Thrombophilie und habituellen Aborten ergeben.

Das Gerinnungssystem scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung und Erhaltung der Schwangerschaft zu spielen. Zu Störungen der Schwangerschaft bei Thrombophilie kommt es offenbar durch unterschiedliche Mechanismen: Hemmung des thrombolytischen Systems, Thrombosen und Infarkte der Plazenta, gestörter Prostazyklinmetabolismus und direkte zytotoxische Effekte.

Als angeborene Ursachen thrombophiler Störungen stehen der Faktor-V-Leiden, und die Prothrombin-Mutation G20210A im Vordergrund. Zu den wichtigsten erworbenen Störungen zählen Antiphospholipid-Antikörper, die erworbene Resistenz gegen aktiviertes Protein (APC-Resistenz) und die erworbene Hyperhomocysteinämie. Weitere Störungen entstehen durch verminderte Inhibitoren der Gerinnung, d. h. Antithrombinmangel, Protein-C- und Protein-S-Mangel und ggf. Faktor-XII-Mangel [26].



**Tab. 4** Angeborene und erworbene thrombophile Störungen mit Auswirkungen auf die Abortrate. (Mod. nach [32, 15])

Thrombophilie	Häufigkeit in der mitteleuropäischen Population [%]	Erhöhung des Abortrisikos OR (95%-KI)
Faktor-V-Leiden heterozygot <sup>a</sup>	5–7	2,01 (1,13–3,58)
Erworbene APC-Resistenz <sup>b</sup>	Unbekannt	2,0
Prothrombinmutation G20210A <sup>a</sup>	2–3	2,05 (1,18–3,54)
Antithrombinmangel <sup>b</sup>	0,05–0,02	1,7
Protein-S-Mangel <sup>a</sup>	0,1–0,2	7,39 (1,28–42,83)

<sup>a</sup>Mod. nach [32]; <sup>b</sup>mod. nach [15].

**Tab. 5** Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie bei habituellen Aborten. (Mod. nach [12])

Abortursache	Diagnostik	Therapie
Chromosomenstörungen	Chromosomenanalyse bei beiden Partnern falls Wahrscheinlichkeit für balancierte Translokation bei einem Partner >2,2% (■ Tab. 2)	Falls balancierte Translokation bei der Frau nachgewiesen ggf. Polkörperdiagnostik
	Chromosomenanalyse des Abortgewebes lediglich zur Beurteilung eventueller Therapien und zur gezielten Beratung des Paares sinnvoll	Keine
Uterin	Sonographie und Hysteroskopie (ggf. 3D-Sonographie) zur Erkennung uteriner Abortursachen	Signifikante Senkung der Abortrate durch operative Therapie uteriner Abortursachen
Endokrinologisch	Schilddrüsendiagnostik u. ggf. Hb <sub>A1c</sub> -Bestimmung; LPD-Diagnostik	Sorgfältige Einstellung von SD-Erkrankungen bzw. Diabetes mellitus; Förderung der Follikelreifung bei LPD; Progesteronsubstitution umstritten
Infektionen	TORCH-Serologie meist entbehrlich; Kontrolle des pH-Werts der Vagina empfehlenswert, ggf. gezielte Diagnostik	Gezielte antibiotische Therapie bei nachgewiesenen bakteriellen Infektionen senkt die Rate von Spätaborten
Umwelteinflüsse	Gezielte Frage nach Alkohol, Nikotin, Kaffee und anderen Noxen; Feststellung des BMI	Vermeidung der Toxine; Gewichtsreduktion bei Adipositas
Gerinnungsstörungen	APC-Resistenz (ggf. Faktor-V-Leiden), Prothrombinmutation, Protein-S-Mangel	Frühzeitige Heparintherapie vermutlich sinnvoll
	Hyperhomocysteinämie	Folsäure-, ggf. Vit. B <sub>6</sub> -, B <sub>12</sub> -Substitution
Antiphospholipidsyndrom	Lupus-AK, Anticardiolipin-AK (ACA)	Bei nachgewiesenem Lupus-AK und/oder erhöhten ACA kombinierte ASS und Heparintherapie
Immunologische Ursachen	Derzeit keine sinnvolle Routinediagnostik möglich	Aktive/passive Immuntherapie: nicht evidenzbasiert

► **Hyperhomocysteinämie** gilt als Risikofaktor für venöse und arterielle Thrombosen, zusätzlich fand sich in einer Metaanalyse eine signifikante Beziehung zwischen erhöhtem Homocysteinspiegel und Frühaborten (OR 2,7; 95%-KI 1,4–5,2) [21]. Häufig ist die Hyperhomocysteinämie auf Mutationen im Methylentetrahydrofolatreduktase-Gen (MTHFR-Gen) zurückzuführen. Eine MTHFR-Mutation ohne Hyperhomocysteinämie hat keinen Einfluss auf die Abortrate. Zur Therapie der Hyperhomocysteinämie werden Folsäure und ggf. Vit. B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> empfohlen.

Die Häufigkeit thrombophiler Störungen und deren Auswirkungen auf das Abortrisiko gehen aus ■ **Tab. 4** hervor. Durch die Kombination verschiedener thrombophiler Faktoren wird das Risiko habituellen Aborte zusätzlich erhöht.

Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass eine ► **Heparintherapie** die Abortrate senken kann. Brenner et al. [1] erreichten bei Frauen mit unterschiedlichen thrombophilen Störungen durch eine Heparintherapie in 75% erfolgreiche Schwangerschaftsverläufe; vor der Diagnose lag die Rate ausgetragener Schwangerschaften bei 20%. Zur Zeit wird eine frühzeitig beginnende Therapie mit etwa

### ► Hyperhomocysteinämie

### ► Heparintherapie

Zur Erkennung einer HIT sind regelmäßige Kontrollen erforderlich

► **Osteoporose**

► **Lupusantikoagulans**

$\beta_2$ -GP1 scheint für die Implantation und für die Plazentafunktion von Bedeutung zu sein

► **Sapporo-Kriterien**

Mit der Heparintherapie wird vom Nachweis der Schwangerschaft an oder in der 7. SSW begonnen

► **„lymphocyte immunotherapy“, LIT**

5000 I.E. unfraktioniertem Heparin täglich empfohlen [15]. Zur Erkennung einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) sind während der Heparin-gabe regelmäßige Thrombozytenkontrollen erforderlich, außerdem muss die Patientin über das erhöhte Risiko einer ► **Osteoporose** als Folge der Heparin-Langzeittherapie aufgeklärt werden.

### Antiphospholipidsyndrom

Beim Antiphospholipidsyndrom (APS) handelt es sich um eine erworbene thrombophile Diathese. Es wird durch Antikörper hervorgerufen, die sich gegen Phospholipid-Proteinbestandteile von Zellmembranen richten. Kennzeichnend für das APS sind im Serum nachweisbares ► **Lupusantikoagulans (LA)** und/oder Antiphospholipid-Antikörper (aPL-AK). Man unterscheidet das primäre vom sekundären APS. Wenn lediglich aPL-AK nachweisbar sind, spricht man vom primären APS, das sekundäre APS kann in Folge weiterer immunologischer Erkrankungen, insbesondere des systemischen Lupus erythematoses (SLE) auftreten. Als Untergruppe der aPL-Antikörper werden heute in erster Linie Anticardiolipin-Antikörper (ACA) bestimmt.

Bei Untersuchungen an Kollektiven von Blutspendern und Schwangeren finden sich ACA in einer Häufigkeit von bis zu 2%, LA wird mit knapp 0,2% deutlich seltener nachgewiesen. Das Glykoprotein  $\beta_2$ -GP1 gilt als Schlüsselprotein für das APS. Es ist offenbar der wichtigste Kofaktor zur Bindung der aPL-Antikörper an das eigentliche Antigen und ist sowohl an der Gerinnung als auch der Fibrinolyse beteiligt. Es handelt sich um ein natürliches, zirkulierendes Antikoagulans. Die natürliche Bedeutung ist möglicherweise die Bindung an negativ geladene Phospholipide, die bei Störungen der Zellmembran oder auch in der Apoptose auftreten. Die anionischen Phospholipide werden somit abgeschirmt, um eine exzessive Blutgerinnung zu verhindern.  $\beta_2$ -GP1 scheint ferner für die Implantation und für die Plazentafunktion von Bedeutung zu sein.

Offenbar werden durch aPL-Antikörper zumindest einige physiologische Wirkungen des  $\beta_2$ -GP1 aufgehoben. Folgen sind u. a. Gerinnungsstörungen und Störungen der Schwangerschaft. Die  $\beta_2$ -GPI-vermittelte Bindung von aPL-Antikörpern an negativ geladene Membranen wird durch Plasmin und Faktor XIa gespalten. Die Plasminwirkung wird durch Heparin in physiologischen Dosen gefördert, der positive Effekt einer Heparintherapie bei Schwangeren mit APS ist somit nachvollziehbar [9].

Nach den ► **Sapporo-Kriterien** müssen zur Diagnose eines APS klinische und serologische Kriterien erfüllt sein. Als klinische Kriterien gelten u. a.  $\geq 3$  Spontanaborte vor der 10. SSW nach Ausschluss anatomischer, hormoneller und chromosomaler Ursachen, als serologische Kriterien der wiederholte Nachweis von ACA und/oder LA [44].

Zur Therapie des APS hat sich die Kombination von ASS und Heparin bewährt; 50–75 mg ASS werden bereits präkonzeptionell, bzw. vom Nachweis der Schwangerschaft an empfohlen. Mit der Heparintherapie (bevorzugt niedermolekulares Heparin) wird vom Nachweis der Schwangerschaft an oder in der 7. SSW (nach Bestätigung positiver Herzaktionen) begonnen [5]. Angesichts der mit dem APS verbundenen zusätzlichen Schwangerschaftskomplikationen sollte die Therapie bis zur Mitte des 3. Trimenons fortgesetzt werden, sorgfältige Kontrollen der Schwangerschaft werden empfohlen.

### Alloimmunität

Für das mütterliche Immunsystem ist die Schwangerschaft – da die fetalen Gene zur Hälfte vom immunologisch fremden Partner stammen – ein Semiallotransplantat. Die Mitte des vergangenen Jahrhunderts begonnene Forschung zur Transplantationsimmunologie befasste sich daher auch mit der Toleranz der Schwangerschaft durch das mütterliche Immunsystem. Da das HLA-System für die Abstoßung bzw. Toleranz eines Allotransplantats von großer Bedeutung ist, wurden auch die HLA-Antigene von Paaren mit habituellen Aborten und Paaren mit erfolgreich ausgetragenen Schwangerschaften miteinander verglichen. Verschiedene Untersuchungen ließen überraschenderweise eine erhöhte HLA-Übereinstimmung (HLA-Sharing) der Paare mit habituellen Aborten gegenüber dem Vergleichskollektiv erkennen; so entwickelte sich die Hypothese der fehlerhaften Erkennung der Schwangerschaft durch zu hohe HLA-Übereinstimmung.

Es wurde weiterhin vermutet, dass es auf Grund des erhöhten HLA-Sharings nicht zu der für notwendig gehaltenen Schutzreaktion kommen würde. Zur Induktion der Schutzreaktion wurde nachfolgend die sog. Drittortimmunisierung mit Partner- oder Drittpenderlymphozyten, aktive Immuntherapie ► **„lymphocyte immunotherapy“, LIT** eingeführt.

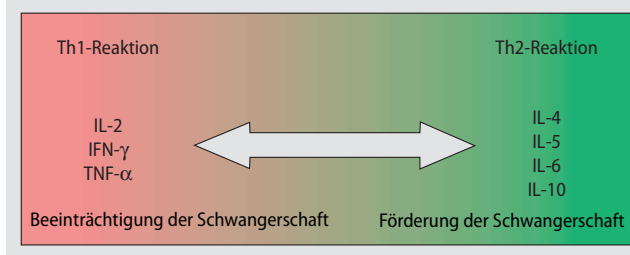


Abb. 6 ► Th1-/Th2-Konzept

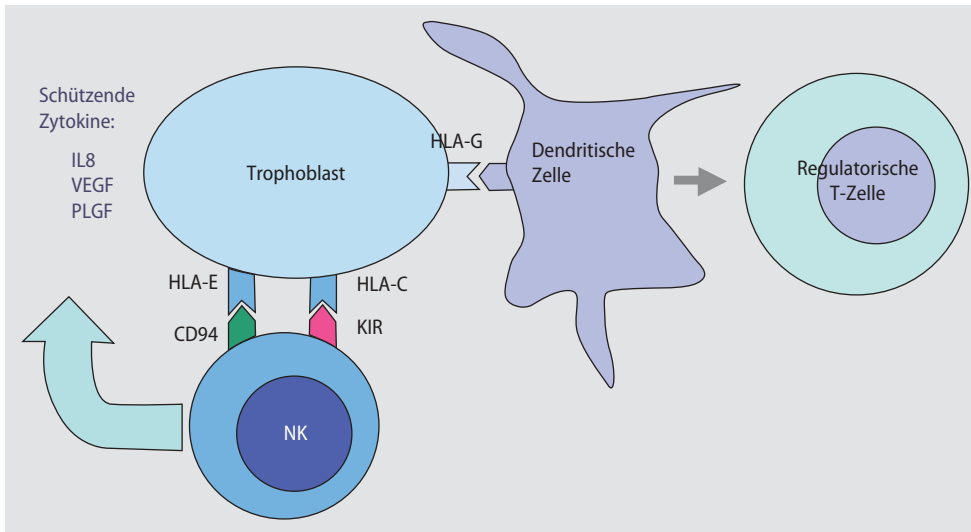


Abb. 7 ▲ Mögliche Beziehungen zwischen Trophoblast, uNK-, dendritischen- und Th-Zellen an der fetomaternalen Grenzfläche. (Mod. nach [20])

Seit Einführung der LIT im Jahre 1980 ist die Therapie umstritten. Nach einer aktuellen Cochrane-Analyse [37] gibt es keinen Unterschied der Abortraten zwischen LIT und Placebothherapie. Dieses negative Ergebnis könnte jedoch auf die ungeeignete Auswahl der Patientinnen in den ausgewerteten Studien zurückzuführen sein. Nach der heute vorherrschenden Meinung kann die Indikation zur LIT in folgenden Fällen gestellt werden:

- primäre habituelle Aborte ( $\geq 3$  Frühaborte sowie keine Spätaborte oder Geburten mit dem gleichen Partner) und
- Ausschluss aller nachweisbaren Abortursachen.

Die HLA-Übereinstimmung der Partner hat für die Indikationsstellung keine Bedeutung.

Die z. Zt. diskutierten Wirkungen der LIT werden nachfolgend erörtert, die Risiken der Therapie sind bei sorgfältiger Durchführung gering [14].

Unzureichende Erfolge der LIT und Diskussionen über die möglichen Risiken führten zur Entwicklung der passiven Immuntherapie mit ► **polyvalenten Immunglobulinen (IVIG)**. Unter der Annahme, es seien sog. blockierende Faktoren (BF) zum Erhalt der Schwangerschaft erforderlich, wurde vermutet, diese BF seien auch in den von vielen Spendern gewonnenen Immunglobulinen enthalten.

Die Ergebnisse der IVIG-Therapie wurden ebenfalls in dem bereits erwähnten Cochrane-Review überprüft: sie unterschieden sich nicht von denen nach Placebothherapie [37]. Vermutlich gibt es jedoch Patientinnen, die von der IVIG-Therapie profitieren. In erster Linie sollte die Therapie bei sekundären habituellen Aborten oder bei wiederholten Spätaborten erwogen werden [12].

Einige der aktuellen Überlegungen zu immunologischen Vorgängen in der Schwangerschaft gehen auf das Konzept des ► **Immuntrophismus** zurück. Danach haben die beiden Subpopulationen der T-Helferzellen (CD4-T-Zellen) unterschiedliche Wirkungen auf die Schwangerschaft (► **Abb. 6**).

Aus T-Helfer-Zellen können sich im Verlauf einer Immunreaktion, besonders bei chronischer Antigenstimulation, zwei funktionell unterschiedliche Subpopulationen entwickeln. Th2-Populationen gelten als schwangerschaftserhaltend, Th1-Populationen sind zytotoxisch und können die Schwangerschaft beeinträchtigen. Für den Erhalt der Schwangerschaft ist ein ausgeglichenes Th1/Th2-Ver-

### ► Polyvalente Immunglobulintherapie (IVIG)

### ► Immuntrophismus

Für den Erhalt der Schwangerschaft ist ein ausgeglichenes Th1/Th2-Verhältnis erforderlich

Aktivierte uNK-Zellen fördern die Th2-Reaktion und bilden schützende Zytokine

► Psychotherapeutische Beratung

hältnis erforderlich, ein Überwiegen der Th1-Reaktion kann zum Abort führen. Maßgeblich sind die von den Subpopulationen gebildeten Zytokine (■ **Abb. 6**). Bei Patientinnen mit habituellen Aborten konnte ein Überwiegen der Th1-Zytokine gefunden werden. Möglicherweise beeinflusst eine Immuntherapie – aktiv oder passiv – das Th1/Th2-Verhältnis zugunsten der Th2-Zytokine.

Von großem Interesse sind weiterhin die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), da sie den Hauptanteil der Lymphozyten in der Dezidua ausmachen. Es lassen sich zwei NK-Zellpopulationen unterscheiden:

- periphere NK-Zellen und
- uterine NK-Zellen (uNK) CD 56<sup>bright</sup>.

Zunächst hatte man angenommen, der Trophoblast müsse vor den uNK-Zellen geschützt werden. Inzwischen gibt es jedoch Hinweise auf eine essentielle Funktion der uNK-Zellen für einen normalen Verlauf der Schwangerschaft, da aktivierte uNK-Zellen die Th2-Reaktion fördern und schützende Zytokine bilden: IL-8 (Interleukin), VEGF („vascular endothelial growth factor“) und PLGF („plazental growth factor“) (■ **Abb. 7**).

Die Einschätzung der HLA-Antigene hat sich in den letzten Jahren gewandelt: Für den Erhalt der Schwangerschaft haben die klassischen HLA-Antigene keine Bedeutung, da sie vom Trophoblasten nicht exprimiert werden. Vom Trophoblasten werden dagegen das nicht polymorphe HLA-G, ferner HLA-C und HLA-E exprimiert. HLA-G ist vermutlich an der Implantation und am Erhalt der Frühgravidität beteiligt. Ein Modell für die möglichen Wirkungen ist in ■ **Abb. 7** dargestellt.

### Tender loving care

Frauen mit habituellen Aborten leiden vielfach unter Schuldgefühlen und Gefühlen der Insuffizienz. Eine erneute Schwangerschaft wird angstvoll erlebt, die Patientinnen wirken nicht selten depressiv. Vor einer erneuten Schwangerschaft sollte daher eine ► **psychotherapeutische Beratung** angeboten werden.

Nach Eintritt einer Schwangerschaft sollte die Patientin besonders intensiv betreut werden. Für diese Betreuung hat sich der Begriff „tender loving care“ durchgesetzt.

Das Konzept besteht aus folgenden Punkten [18]:

- Betreuung in einer spezialisierten Klinik bzw. Praxis,
- Angebot einer psychologischen Mitbetreuung,
- frühzeitiger Kontakt zu einem festen Ansprechpartner,
- ausführliche Besprechung der aktuellen Probleme,
- engmaschige Betreuung einschließlich sonographischer Kontrollen während des 1. Trimesters der Schwangerschaft,
- Beruhigung bei Problemen sowie
- freundliche und positive Einstellung des gesamten Teams.

Nach Clifford et al. [2] kam es in einem Kollektiv von Frauen mit habituellen Aborten ungeklärter Ursache in 26% zu erneuten Aborten, wenn die Patientinnen in einer entsprechend ausgerichteten Klinik betreut wurden (vs. 51% ohne derartige Betreuung). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits 1984 von Stray-Pedersen u. Stray-Pedersen [40] publiziert.

### Diagnostik bei Paaren mit habituellen Aborten

In ■ **Tab. 5** sind die nach 2 oder 3 Aborten anzuratenden diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen zusammengestellt. In allen Fällen wird – ggf. zur Unterstützung der Therapie – „tender loving care“ empfohlen.

### Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. Bernd Hinney**

Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinik  
Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen  
bhinney@med.uni-goettingen.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z et al. (2000) Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 83: 693–697
4. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z (2003) Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003253
5. Empson M, Lassere M, Craig JC, Scott JR (2002) Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 99: 135–144
6. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ et al. (2005) Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 331: 137–141
7. Gardella JR, Hill JA III (2000) Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 18: 407–424
8. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC et al. (2001) Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 7: 161–174
9. Hinney B (2005) Immunologische Ursachen habituelier Aborte. Antiphospholipidsyndrom und Schwangerschaft als Allotransplantat. *Gynäkologische Endokrinologie* 3: 25–3
11. Homer HA, Li TC, Cooke ID (2000) The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 73: 1–14
12. Jauniaux E, Farquharson RG, Christensen OB, Exalto N (2006) Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 21: 2216–2222
15. Kutteh WH, Triplett DA (2006) Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 24: 54–66
16. Lashen H, Fear K, Sturdee DW (2004) Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 19: 1644–1646
18. Li TC (1998) Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 13: 478–482
22. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P et al. (2000) Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 320: 1708–1712
23. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JA (2003) Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003511
26. Pauer HU, Burfeind P, Kostering H et al. (2003) Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 80: 590–594
27. Propst AM, Hill JA III (2000) Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 18: 341–350
30. Rai R, Regan L (2006) Recurrent miscarriage. *Lancet* 368: 601–611
32. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I (2003) Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 361: 901–908
34. Salim R, Regan L, Woelfer B et al. (2003) A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 18: 162–166
37. Scott JR (2003) Immunotherapy for recurrent miscarriage (Cochrane Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (1. Art. No CD000112). DOI: 10.1002/14651858.CD000112). 2003. Oxford, Update Software
41. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P (2003) Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 983–988
42. Voigt R, Axt-Flidner R, Diedrich KSE (2005) Chromosomale Ursachen habituelier Aborte. *Gynäkologische Endokrinologie* 2: 40–44

**Das komplette Literaturverzeichnis ...**

**... finden Sie in der Online-Version des Beitrags unter [www.DerGynaekologe.de](http://www.DerGynaekologe.de)**

Bitte beachten Sie:  
 Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**  
 Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online  
 individuell zusammengestellt.  
 Es ist immer nur eine Antwort möglich.

# Fragen zur Zertifizierung

## Aborte sind in Deutschland definiert als ...

- Schwangerschaftsverluste vor der 28. SSW.
- Schwangerschaftsverluste vor der 24. SSW.
- Schwangerschaftsverluste vor der 16. SSW.
- Schwangerschaftsverluste <500 g.
- Schwangerschaftsverluste mit einer Länge des Feten <35 cm.

## Welche Aussage ist richtig?

- Mit zunehmender Zahl vorausgegangener Aborte findet sich eine erhöhte Rate von Chromosomenanomalien im Abortgewebe.
- Chromosomenanomalien des Embryos sind zu etwa gleichen Teilen auf maternale und paternale Ursachen zurückzuführen.
- Die Monosomie X (Turner-Syndrom) findet sich extrem selten als Ursache von Spontanaborten.
- Träger einer balancierten Translokation werden meist durch Minderwuchs auffällig.
- Zur Erkennung balancierter Translokationen ist die Familienanamnese hilfreich.

## Folgende Aussage ist falsch:

- Mangelnde Durchblutung des Septums und Einengung des Cavums führen beim Uterus septus wahrscheinlich zum Abort.
- Bei habituellen Aborten sollte zur Abklärung der Ovarien in erster Linie eine diagnostische Laparoskopie erfolgen.
- Die Häufigkeit von Uterusfehlbildungen im Normalkollektiv ist unbekannt, die Angaben schwanken zwischen 2 und 38%.
- Durch eine hysteroskopische Septumresektion kann die Abortrate deutlich gesenkt werden.
- Subseröse Myome haben wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Abortrate.

## Welche Aussage ist falsch?

- Adipositas erhöht die Abortrate.
- Latente Hypothyreosen haben vermutlich nur einen geringen Einfluss auf die Abortrate.
- Progesteronsubstitution in der Frühschwangerschaft ist die wichtigste Maßnahme zur Therapie endokrinologisch bedingter Aborte.
- Bei habituellen Aborten ist die TORCH-Serologie entbehrlich.
- Habituelle Aborte werden vermutlich nicht durch Chlamydien und Mykoplasmen verursacht.

## Welche Aussage ist richtig?

- Kaffeegenuss ist in der Schwangerschaft unproblematisch.
- Die Aufnahme von Blei kann Aborte auslösen.
- Die MTHFR-Mutation gehört zu den wichtigsten Abortursachen.
- Bei der APC-Resistenz kann immer der Faktor-V-Leiden nachgewiesen werden.
- Das Antiphospholipidsyndrom sollte mit ASS und Kortikoiden behandelt werden.

## Bitte prüfen Sie die folgenden Aussagen. Welche ist falsch?

- Das Antiphospholipidsyndrom gehört zu den wichtigsten immunologischen Ursachen habitueller Aborte.
- Die passive Immuntherapie (IVIG) sollte eventuell bei sekundären habituellen Aborten erwogen werden.
- Die Indikation zur aktiven Immuntherapie wird auf Grund des Ergebnisses der HLA-Typisierung der Partner gestellt.
- Die Bestimmung von NK-Zellen im Serum bei Abortpatientinnen ist nicht erforderlich.
- HLA-G ist vermutlich an der Einnistung und dem Erhalt der Frühgravidität beteiligt.

## Eine 28-jährige Patientin war viermal schwanger, alle Schwangerschaften endeten als Frühaborte. Welche Untersuchung sollte empfohlen werden?

- HLA-Typisierung beider Partner.
- Molekulargenetische Untersuchung des MTHFR-Gens.
- Thrombophiliediagnostik einschließlich ACA und Lupus-AK.
- TORCH-Serologie.
- Bestimmung der uNK-Zellen.

## Für Patientinnen mit habituellen Aborten wird „tender loving care“ empfohlen. Welche Maßnahme gehört nicht zu dieser Therapieform?

- Betreuung in spezialisierter Klinik/Praxis.
- Engmaschige Ultraschallkontrollen der Frühschwangerschaft.
- Angebot der psychologischen Mitbetreuung.
- Fester Ansprechpartner.
- Strikte Bettruhe.



Hier steht eine Anzeige.



**Welche der folgenden Aussagen ist *nicht* mit dem derzeitigen immunologischen Konzept zur Einnistung und zum Erhalt der Frühschwangerschaft vereinbar?**

- Die Bestimmung der peripheren NK-Zellen gehört zur Abklärung von Patientinnen mit habituellen Aborten.
- Die von zwei Untergruppen der T-Helferzellen gebildeten Zytokine haben hemmende bzw. fördernde Wirkungen auf die Schwangerschaft.
- Der Trophoblast ist nur bedingt mit einem Allotransplantat vergleichbar, da er die klassischen HLA-Antigene nicht exprimiert.
- Aktivierte uNK-Zellen fördern wahrscheinlich die Th2-Reaktion.
- Eine aktive oder passive Immuntherapie hat möglicherweise einen positiven Einfluss auf das Th1/Th2-Verhältnis.

**Welche Aussage zum Antiphospholipidsyndrom ist falsch?**

- Es ist eine erworbene thrombophile Diathese.
- Es wird klinisch und serologisch diagnostiziert.
- Es wird hervorgerufen durch Antikörper, die sich gegen Phospholipid-Proteinbestandteile von Zellmembranen richten.
- Es ist lediglich in der Frühschwangerschaft von Bedeutung.
- Es wird in der Schwangerschaft mit ASS und Heparin behandelt.

**Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf [CME.springer.de](https://www.cme.springer.de) verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter [CME.springer.de](https://www.cme.springer.de)**