

Aus der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Die Rolle der Genetik bei Fehlgeburten:
Mögliche Einflüsse auf ein Abortgeschehen

–

Eine retrospektive Analyse

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Nina Sara Hafezi Moghaddam
aus Berlin

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

09. Mai 2023

Meiner Mutter und meiner Großmutter

In Liebe und Dankbarkeit

„Das Außerordentliche geschieht nicht auf glattem, gewöhnlichem Wege.“

Johann Wolfgang von Goethe

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungen	IV
Tabellen	IV
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	3
2.1 Definition des Aborts	3
2.2 Verlaufsformen und Symptomatik der Fehlgeburt.....	3
2.3 Therapieoptionen bei einer Fehlgeburt.....	5
2.3.1 Abwartende Therapieoption	6
2.3.2 Medikamentöse Therapieoption	6
2.3.3 Operative Therapieoption.....	6
2.3.4 Besondere Behandlungsmaßnahmen bei den Abortformen	7
2.4 Sporadischer Abort: Epidemiologie	8
2.5 Habituelter Abort	9
2.5.1 Definition	9
2.5.2 Häufigkeit und Epidemiologie habitueller Aborte	10
2.6 Abortursachen und Risikofaktoren.....	10
2.6.1 Anatomische Anomalien.....	11
2.6.2 Genetische Ursachen.....	11
2.6.3 Thrombophilien	15
2.6.4 Endokrinologische Ursachen.....	16
2.6.5 Spermien-DNA-Fragmentierung.....	18
2.6.6 Lifestyle-Faktoren.....	18
2.6.7 Infektionen	21
2.6.8 Wiederkehrende Aborte unklarer Genese	21
2.7 Therapieoptionen bei habituellen Aborten	22
2.7.1 Therapien bei anatomischen Anomalien	22
2.7.2 Therapien bei Thrombophilien.....	23
2.7.3 Therapie bei endokrinologischen Ursachen.....	24
2.8 Maternales Alter	26
2.8.1 Maternales Alter und Trisomien.....	27
2.8.2 Maternales Alter und Chromosomenaberrationen	28
2.9 Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten.....	28
2.9.1 Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten und Chromosomenaberrationen	29
2.10 Psychologische Komponente bei Fehlgeburten	30
3 Material und Methoden	32

3.1	Studienpopulation und Teilnehmerinnen	32
3.2	Zytogenetische Untersuchung.....	32
3.3	Gründe für den Ausschluss aus der vorliegenden Arbeit	33
3.4	Statistische Auswertung	34
3.5	Gender-Erklärung.....	35
4	Ergebnisse	36
4.1	Darstellung der genetischen Befunde.....	36
4.1.1	Numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen	36
4.1.2	Verhältnis von Trisomien zu Monosomien	37
4.1.3	Gonosomenkonstellation bei triploiden Karyotypen im Abortmaterial	38
4.1.4	Gonosomenkonstellation bei tetraploiden Karyotypen im Abortmaterial	38
4.1.5	Geschlechterverhältnis im euploiden Karyotyp	38
4.2	Studienpopulation: Gruppeneinteilung anhand von Patienteneigenschaften	39
4.3	Die Rolle des mütterlichen Alters.....	40
4.4	Die Rolle früherer Fehlgeburten	41
4.5	Die Rolle des mütterlichen Alters und früherer Fehlgeburten.....	41
4.6	Die Rolle des histopathologischen Befundes.....	43
5	Diskussion	45
5.1	Konsequenzen bei habituellem Abortgeschehen.....	49
5.2	Zytogenetische Chromosomenanalyse versus neuere Techniken	50
5.3	Einschränkungen der vorliegenden Arbeit	52
5.4	Stärken der vorliegenden Arbeit	53
5.5	Fazit	53
6	Zusammenfassung.....	54
7	Literaturverzeichnis	V
8	Anhang	XXI
	Anhang I: Zytogenetische Befunde des fetalen Gewebes unterteilt nach maternalem Alter und Anzahl früherer Fehlgeburten	XXI
	Danksagung	XXII
	Tabellarischer Lebenslauf	XXIV

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
BMI	Body-Mass-Index
CGA	Array-basierte komparative genomische Hybridisierung
CMA	Chromosomen-Microarray-Analyse
CNV	copy-number variants, Kopienzahlvarianten
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EUG	Extrauterin gravidität, Eileiterschwangerschaft
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FASD	Fetale Alkoholspektrum-Erkrankung
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
GTG	G-Bänderung mit Trypsin-Behandlung und Giemsa-Färbung
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HSG	Hysterosalpingographie
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
IUFT	intrauteriner Fruchttod
KI	Konfidenzintervall
KZK	Kurzzeitkultivierung
LDA	low-dose Aspirin (Acetylsalicylsäure)
LH	luteinisierendes Hormon
LZK	Langzeitkultivierung
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds ratio, Quotenverhältnis
PCOS	Polyzystisches Ovarialsyndrom
RCOG	Royal College of Obstetricians
RR	Relatives Risiko
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, Chicago IL, USA
SSW	Schwangerschaftswoche
STORCH	Syphilis, Toxoplasmose, andere (other), Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
hCG	humanes Choriongonadotropin

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1 a-d: Abortformen.....	5
Abbildung 2: Therapiemöglichkeit bei Spontanabort in 12. SSW	7
Abbildung 3: "Eisberg" der Schwangerschaftsverluste.....	8
Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts in Abhängigkeit vom maternalen Alter zum Zeitpunkt der Konzeption	27
Abbildung 5: Gründe für den Studien-Ausschluss.....	33
Abbildung 6: Chromosomenaberrationen im fetalen Gewebe	37
Abbildung 7: Embryonaler Karyotyp in Abhängigkeit vom maternalen Alter	41
Abbildung 8: Chromosomenaberration in Abhängigkeit vom Alter bei sporadischen und früheren Fehlgeburten	42

Tabellen

Tabelle 1: Aufstellung verschiedener Definitionen von wiederkehrenden Fehlgeburten.....	10
Tabelle 2: Risiko einer freien Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter	28
Tabelle 3: Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Abortes in Abhängigkeit früherer Fehlgeburten	29
Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl früherer Aborte	29
Tabelle 5: Häufigkeit und Art der zytogenetischen Befunde.....	36
Tabelle 6: Patienteneigenschaften	39
Tabelle 7: Zytogenetische Befunde des fetalen Gewebes in Abhängigkeit vom Alter	43

1 Einleitung

„Ich kann leider keinen Herzschlag mehr finden.“ „Was ich hier nicht erkennen kann, ist ein Embryo.“ So oder so ähnlich kann der Frauenarzt bei der Routinekontrolle des Schwangerschaftsverlaufs klingen. Für alle beteiligten Frauen samt Partner ein schlimmer Schicksalsschlag, der gar nicht so ungewöhnlich und selten ist wie gedacht.

Nach neuesten Studien der Lancet-Zeitschrift von Quenby et al. (2021a) ergab die Auswertung von 4 638 974 Schwangerschaften ein gepooltes Fehlgeburtsrisiko von 15,3% (Himmelberger et al., 1978, Armstrong et al., 1992, Nybo Andersen et al., 2000, Adolfsson and Larsson, 2006, Rossen et al., 2018, Linnakaari et al., 2019, Magnus et al., 2019, Nguyen et al., 2019). Bei schätzungsweise 130 Millionen Geburten weltweit pro Jahr (Badawy et al., 2009) deutet ein solches Fehlgeburtsrisiko auf ungefähr 23 Millionen Aborte jährlich oder 44 Fehlgeburten pro Minute hin (Quenby et al., 2021a) oder anders ausgedrückt: jede dritte Frau in Deutschland erleidet einmal in ihrem Leben eine Fehlgeburt (Brenner-Meyer, 2022).

Sporadische Fehlgeburten werden in der Literatur mit einer Inzidenz zwischen 0,88 und 5% angegeben (Sugiura-Ogasawara et al., 2012, Larsen et al., 2013). Je nach Definition der verschiedenen Nationen und Länder betrachten amerikanische und europäische Richtlinien den Verlust von zwei oder mehr Schwangerschaften als rezidivierenden Abort (American Society for Reproductive Medicine, 2012b, Bender Atik et al., 2018), während die WHO-Kriterien erst ab drei Fehlgeburten von einem rezidivierenden Abortgeschehen ausgehen. Die Gesamtinzidenz nach WHO-Definition liegt hier bei etwa 1 bis 3% (World Health Organization, 1977, Carrington et al., 2005, Jauniaux et al., 2006). Auch wenn die Prävalenz der wiederkehrenden Fehlgeburten geringer scheint als die der sporadischen Aborte, ist sie für die Betroffenen oft eine noch heftigere Diagnose. Fetale Chromosomenanomalien sind mit die wichtigste Ursache bei Fehlgeburten und für etwa der Hälfte aller Aborte im ersten Trimester verantwortlich (Goddijn and Leschot, 2000, Laurino et al., 2005, Robberecht et al., 2009, van den Berg et al., 2012). Bei wiederkehrenden Fehlgeburten muss die Rolle der Chromosomenstörungen besser aufgeklärt werden: bei mindestens der Hälfte der Patientinnen mit rezidivierenden Aborten bleibt die Ursache ungeklärt (American Society for Reproductive Medicine, 2012b, Kaiser and Ware Branch, 2016, El Hachem et al., 2017).

Eine Schwangerschaft zu verlieren, stellt bereits ein tragisches Ereignis im Leben einer Frau dar, die sich ein Kind wünscht. Bei wiederkehrenden Fehlgeburten steigt der psychische Druck umso mehr an und zukünftige Versuche, schwanger zu werden, sind gezeichnet durch eine starke emotionale Belastung.

Überdies kommt hinzu, dass viele Betroffene über dieses vermeintliche Tabuthema schweigen, nur wenige reden offen darüber. So ist den meisten Menschen gar nicht bewusst, dass Fehlgeburten tatsächlich häufig vorkommen.

In der täglichen klinischen Praxis werden zwei Aborte „in Kauf genommen“ ehe man von einem habituellen Abortgeschehen ausgeht und weitere Diagnostik initiiert wird. Frauen werden aufgefordert, es einfach nochmal zu versuchen (The Lancet, 2021). Versteckte beziehungsweise zurückgehaltene Gefühle wie Trauer, Wut, Verzweiflung bis hin zu Depressions- und Angstgefühlen sowie Schuld und Schuldzuweisung können dadurch über eine lange Zeit persistieren. Beziehungen können durch eine solche Fehlgeburt einerseits gestärkt werden, die Partner näher zusammenbringen, doch auch das Gegenteil ist möglich: mangelnde Unterstützung von allen Seiten verstärkt das Gefühl von Verlust, Angst und Scham (Boynton, 2015). Die Folgen einer Fehlgeburt sind sowohl körperlich als auch psychisch zu spüren (Quenby et al., 2021a).

Bei der Diagnostik eines habituellen Abortgeschehens werden viele Einflussfaktoren untersucht.

In dieser Studie wollten wir den Einfluss von Chromosomenstörungen auf Fehlgeburten beleuchten. Daher erfolgte die Analyse von fetalem Abortmaterial sowohl bei sporadischen als auch bei wiederkehrenden Fehlgeburten. Unser besonderes Interesse galt dem Einfluss von Chromosomenaberrationen sowie des mütterlichen Alters auf sporadische und nach vorausgegangenen Fehlgeburten.

Folgenden Fragestellungen sollte nachgegangen werden:

- Welche Rolle spielt die Genetik bei Aborten?
- Gibt es einen Unterschied der Genetik des abortierten Materials bei Frauen mit sporadischen und bei Frauen mit habituellen Aborten?
- Welche Rolle spielt das maternale Alter?
- Welche Rolle spielt die Parität?
- Besteht eine Korrelation zwischen dem histologischen Zottenbild der Plazenta und des genetischen Karyotyps?

2 Literaturdiskussion

2.1 Definition des Aborts

Nach Definition der WHO wird unter dem Begriff „Abort“ ein (nichtartifizierlicher) Verlust der Schwangerschaft vor Eintritt der Lebensfähigkeit des Kindes, definiert durch ein Geburtsgewicht von unter 500 g, verstanden (entspricht ungefähr der 22. SSW) (World Health Organization, 1977). Die Rate an klinischen Aborten nach Ausbleiben der Regelblutung, bezogen auf die Gesamtzahl aller festgestellten Schwangerschaften, liegt im Durchschnitt bei 11-15%. Jedoch dürften in der kurzen Zeitspanne zwischen Implantation und Periodenblutung bis zu viermal mehr Embryonen unbemerkt abgehen und weitere ca. 15-30% noch vor der Implantation, wodurch die Rate an präklinischen (also vor dem Ausbleiben der Regelblutung) und klinischen Aborten zusammen über 50% betragen dürfte (Pildner von Steinburg, 2016, Franz, 2017). Hier verläuft der Abort in den ersten Schwangerschaftswochen nicht selten sogar subklinisch, das heißt, die Patientinnen denken an eine verspätete, eventuell leicht verstärkte Regelblutung (Dimpfl et al., 2013).

Unterschieden werden Spontanaborte von einem habituellen Abortgeschehen bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten. Dazu existieren verschiedene Definitionen, auf die im Verlauf der vorliegenden Arbeit eingegangen wird.

Aus klinischer Sicht gibt es noch eine Unterteilung in einen Frühabort (bis zur vollendeten 12. SSW) und in einen Spätabort (13.-24. SSW). Frühaborte kommen häufiger vor als Spätaborte: die Häufigkeit sinkt nach der 13. SSW deutlich ab, bis zu 80% aller Aborte finden in den ersten drei Monaten statt. Ab der 24. SSW und/oder einem Geburtsgewicht von > 500 g spricht man von einem intrauterinen Fruchttod (IUFT) (Fillenberg and Lasch, 2017).

Die Fehlgeburt stellt die häufigste Komplikation einer Schwangerschaft dar (Rai and Regan, 2006).

2.2 Verlaufsformen und Symptomatik der Fehlgeburt

Das führende Symptom der Fehlgeburt ist eine vaginale Blutung.

Als klinische Stadien eines Abortgeschehens sind zu unterscheiden (zusammengestellt nach Dimpfl et al., 2013, nach Pildner von Steinburg, 2016, Weber, 2020b):

- Abortus imminens (drohender Abort): Bei intakter Gravidität und geschlossenem Zervixkanal kommt es zu Blutungen und/oder Unterbauchschmerzen. Die Zervix tastet sich in voller Länge, der Muttermund ist geschlossen. Ursache der Blutung ist meist ein begrenztes, retroplazentares Hämatom (Abbildung 1a). Sonographisch zeigen sich positive Vitalitätszeichen. Es gibt keine spezifische Maßnahme, um auf den Erhalt der Schwangerschaft Einfluss zu nehmen. In vielen Fällen sistiert die Blutung und die Schwangerschaft entwickelt sich unbeschadet weiter.
- Abortus incipiens (beginnender Abort): Die beginnende Fehlgeburt ist durch das Fehlen von Vitalitätszeichen vom Abortus imminens abzugrenzen. Sie kennzeichnet eines der drei Stadien eines Aborts, der schon in Gang gekommen ist und auch als nicht mehr aufzuhaltender Abort bezeichnet wird. Der Muttermund ist (leicht) geöffnet (Abbildung 1b) und das embryonale Gewebe wird (teilweise) ausgestoßen.
- Abortus incompletus/completus (un-/vollständiger Abort): Hier ist es bereits zu einer teilweisen beziehungsweise vollständigen Ausstoßung des Embryos und der Plazenta gekommen. Sonographisch lässt sich kein vitaler Embryo nachweisen. Beim unvollständigen Abort findet sich noch Abortgewebe in utero. Nicht selten ist der Fetus schon abgegangen, während Teile der Plazenta im Cavum uteri zurückgeblieben sind (Abbildung 1c). Diese Zottenreste können zu anhaltenden Blutungen oder Infektionen führen oder maligne entarten.
- Missed abortion (verhaltener Abort): Dieser wird oft im Rahmen von Routineuntersuchungen festgestellt und verläuft in der Regel symptomlos, das heißt hier ist die vaginale Blutung nicht das Leitsymptom. Die Fruchtanlage zeigt keine Vitalitätszeichen (zum Beispiel Herzaktion), wird aber nicht ausgestoßen. Sonographisch zeigt sich ein für das Gestationsalter zu kleiner Embryo, Vitalitätszeichen wie fetale Herzaktionen oder Bewegungen fehlen jedoch (Abbildung 1d). Der Muttermund ist geschlossen. Der Abortkürrettage wird je nach Schwangerschaftsalter eine Behandlung mit intrazervikaler Prostaglandingabe vorgeschaltet (sogenanntes „Priming“). Näheres dazu siehe Kapitel 2.3.
- Abortus febrilis (fiebrhafter Abort): Durch Aszension von Keimen kann es zunächst zu einer lokalen Infektion von Endometrium und Fruchthöhle kommen mit potentieller Ausbreitung auf Adnexe und/oder Beckenperitoneum bis hin zur generalisierten Peritonitis. Der Uterus wird druckempfindlich (sogenannter Portioschiebeschmerz), vaginale Blutungen und Unterbauchbeschwerden stärker ausgeprägt, putrider Ausfluss und/oder Fruchtwasser, laborchemisch erhöhte Infektparameter (Leukozytose, CRP-Anstieg) und eine ansteigende Körperkerntemperatur können als weitere Symptome bestehen. Da die Mortalität eines septischen Aborts 50-80% beträgt, sollte die spezifische Therapie der

Infektion daher möglichst frühzeitig unter intensivmedizinischer Überwachung mittels intravenöser Antibiotikatherapie und Volumensubstitution begonnen werden.

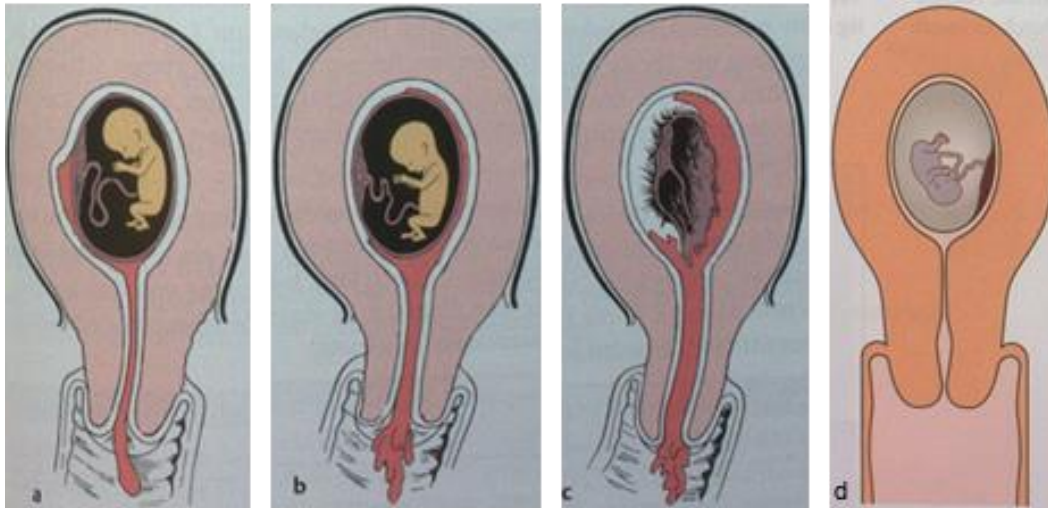


Abbildung 1 a-d: Abortformen (zusammengestellt nach Dimpfl et al., 2013, Weber, 2020a)

a: Abortus imminens b: Abortus incipiens c: Abortus incompletus d: missed abortion

2.3 Therapieoptionen bei einer Fehlgeburt

Während die Diagnose einer Fehlgeburt für Ärzte zur Routine geworden ist, bedeutet es für die Patientinnen das traurige Ende der Schwangerschaft. Nicht selten kommt es vor, dass die Betroffenen nach einem Abort an Angststörungen (30%), depressiver Symptomatik (10%) und posttraumatischem Belastungssyndrom (34%) leiden (Farren et al., 2021).

In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit von Musik et al. (2021) wurde die expektative, medikamentöse und operative Therapieoption näher beleuchtet. Alle drei Behandlungsoptionen zeigen in vorherigen Studien hohe Effektivität und werden von Patientinnen gut akzeptiert. Einzig im Behandlungsprozess, -dauer sowie dem Nebenwirkungsprofil zeigen sie Unterschiede auf. Eine gründliche Aufklärung über die jeweiligen Vor- und Nachteile einer jeden Therapieoption gilt es bei der Patientin durchzuführen. Im Folgenden werden diese Behandlungsmethoden kurz skizziert (nach Musik et al., 2021).

2.3.1 Abwartende Therapieoption

Wenn für die Patientin weder eine medikamentöse noch chirurgische Behandlung in Frage kommt, wird das exspektative Vorgehen gewählt, auch weil es für die Patientin das natürlichste und mit den am wenigsten invasiven Interventionen verbundene Verfahren darstellt. Solange keine zwingende Intervention für eine Abortkürettage besteht, ist dieses Verfahren bis 12+0 SSW vertretbar. Zeitpunkt und Dauer bis zum Einsetzen der Blutung sind hier weder absehbar noch planbar. Neben einem erhöhten Blutungsrisiko kann es bei längerem Abwarten (>5 Wochen) zum selten auftretenden sogenannten Dead-Fetus-Syndrom kommen. Dabei kommt es durch Einschwemmung von thromboplastischem Material in die mütterliche Blutbahn zu einer schweren Gerinnungsstörung und der Ausbildung einer lebensbedrohlichen disseminierten intravasalen Koagulopathie (DIC) (Dimpfl et al., 2013, Weber, 2020a).

Regelmäßige gynäkologische Untersuchungen bis zum kompletten Abort sind daher selbsterklärend.

Zudem sollte bei Frauen ohne Gewebeabgang bei leerer Gebärmutterhöhle im Ultraschall eine EUG differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden (Ankum et al., 2001).

2.3.2 Medikamentöse Therapieoption

Medikament der Wahl ist Misoprostol, ein Prostaglandin-E1-Inhibitor, das eigentlich zur Behandlung von Magengeschwüren zugelassen ist. Nebeneffekt am schwangeren Uterus ist eine Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur sowie eine Erweichung und Dilatation der Zervix. Je höher das Gestationsalter ist, desto sensibler reagiert der Uterus auf das Medikament. Da Misoprostol keine Zulassung zur Aborttherapie hat, sollte eine schriftliche Aufklärung über den etablierten Off-Label-Use erfolgen. Die Patientin kann den gesamten Vorgang vom Zeitpunkt, über den Ort sowie die Begleitumstände zu Beginn der Blutung beziehungsweise den Abgang von Schwangerschaftsgewebe besser kontrollieren.

Bei Aborten ab der 16. SSW sollte die Patientin innerhalb von 24 Stunden zusätzlich eine Tablette zum Abstillen (zum Beispiel Cabergolin) erhalten (Fillenberg and Lasch, 2017, AMBOSS GmbH, 2022a). Außerdem sollte bei rhesusnegativen Patientinnen nach einem Abort eine Anti-D-Prophylaxe durchgeführt werden (Dimpfl et al., 2013).

2.3.3 Operative Therapieoption

Die Kürettage, auch als Ausschabung der Gebärmutter bezeichnet, gilt heutzutage als Standardeingriff beim inkompletten Abort beziehungsweise missed abortion und viele Jahre

sogar als Therapie der ersten Wahl. Obwohl einige Gründe dafür sprechen (schnelle Durchführbarkeit, kontrolliert vollständiges Entfernen von Abortmaterial), ist sie nach aktuellen Studien nicht mehr unbedingt indiziert (Schenker and Margalioth, 1982, Ankum et al., 2001, Deans and Abbott, 2010, zitiert nach Knieper, 2017). Daher sollte vor allem bei habituellen Aborten eine zurückhaltende Indikation zur chirurgischen Intervention bestehen. Allerdings bleibt die Kürettage die Methode der Wahl bei Komplikationen wie massiver Blutung, starken Schmerzen, Infektion oder Wunsch der Patientin (Knieper, 2017).

In Abbildung 2 werden die Therapiemöglichkeiten bei einem Spontanabort in der 12. SSW nochmals aufgezeigt.

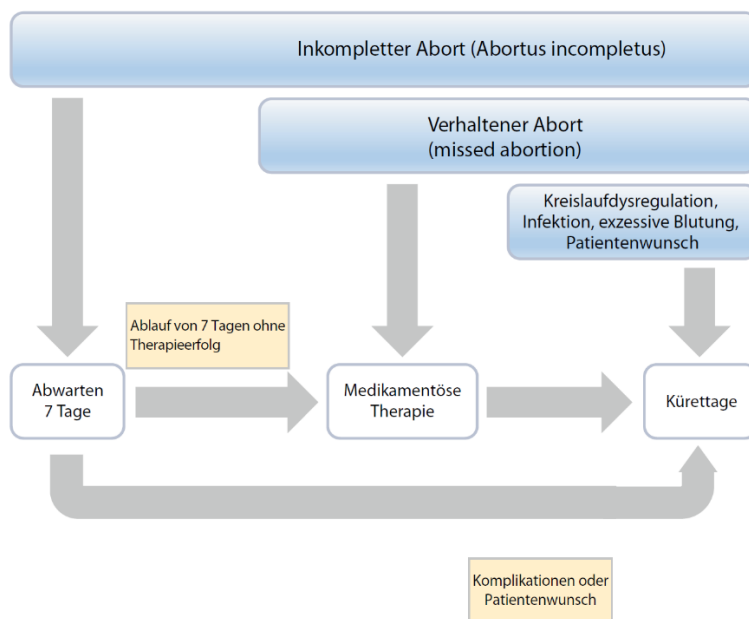


Abbildung 2: Therapiemöglichkeit bei Spontanabort in 12. SSW (modifiziert nach Knieper, 2017)

2.3.4 Besondere Behandlungsmaßnahmen bei den Abortformen

2.3.4.1 Abortus imminens

Hierbei wird die Patientin meist mit Bettruhe beziehungsweise mäßiger körperlicher Schonung, Verlaufskontrollen beim Gynäkologen, ab der 22. SSW mit wehenhemmenden Medikamenten und Magnesium zur Entspannung der Uterusmuskulatur behandelt. Sistieren die Blutungen, ist meist mit einer Restitutio ad integrum zu rechnen (Dimpfl et al., 2013, Weber, 2020a). Nach einer erst kürzlich veröffentlichten Studie kann die vaginale Therapie mit natürlichem mikronisiertem Progesteron bis zur 16. SSW zur Abortprophylaxe durchgeführt werden (Devall et al., 2021, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

2.3.4.2 Abortus febrilis

Die septische Konstellation bei dieser Abortform ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (siehe Kapitel 2.2). Stabilisiert sich der Zustand der Patientin, ist darunter eine Abortkürettage oder eine Sectio parva vorzunehmen. Zeigt die Antibiotikatherapie hingegen keinen Erfolg, ist die Entfernung des Infektionsherdes die Ultima Ratio, um das Leben der Patientin zu retten (eventuell durch Hysterektomie) (Dimpfl et al., 2013, Weber, 2020a).

2.4 Sporadischer Abort: Epidemiologie

Die menschliche Reproduktion ist erstaunlich ineffizient: in mehreren prospektiv verlaufenden Studien wurde bei Frauen, die schwanger werden wollten, die tägliche Urin-hCG-Konzentration gemessen. Es zeigte sich, dass es nur zu einem Drittel zu Lebendgeburten kam (Wilcox et al., 1988, Zinaman et al., 1996, Wang et al., 2003). Schätzungsweise 30% der menschlichen Empfängnis gehen vor der Implantation verloren, weitere 30% danach, jedoch vor dem Ausbleiben der Periodenblutung, das heißt zwischen der dritten bis sechsten Schwangerschaftswoche. Da die Frau nicht weiß, dass sie in dem Moment schwanger ist und es als verspätete Menstruationsblutung fehldeutet, werden diese oft als präklinische beziehungsweise biochemische Verluste zusammengefasst (Macklon et al., 2002, Jauniaux et al., 2006). Im sogenannten „Eisberg“ der Schwangerschaftsverluste liegen sie daher unterhalb der Wasserlinie (siehe Abbildung 3).

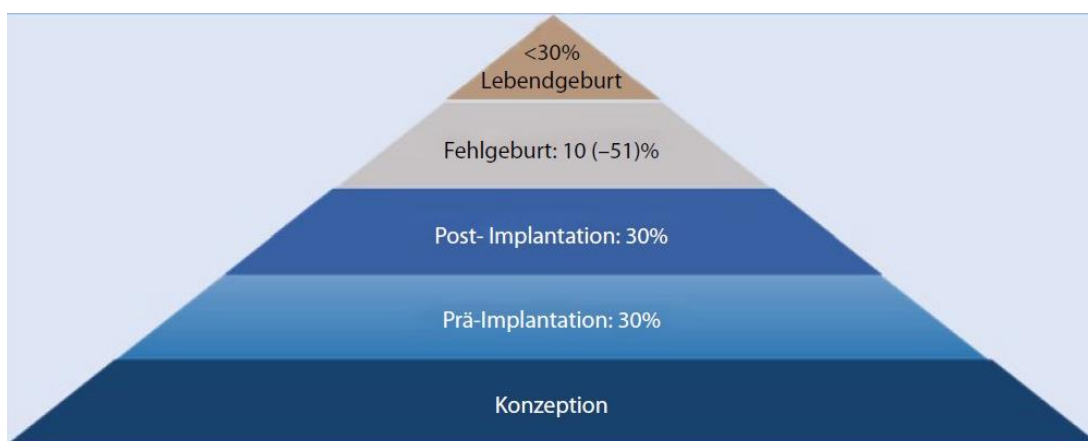


Abbildung 3: "Eisberg" der Schwangerschaftsverluste: Überblick über die menschliche Reproduktivität (modifiziert nach Larsen et al., 2013, nach Franz, 2017)

Klinische Fehlgeburten sind sowohl eine häufige Komplikation in der Frühschwangerschaft als auch eine belastende Situation für die Frau beziehungsweise das Paar selbst (Larsen et al., 2013).

Etwa ein Viertel aller Frauen erlebt im Laufe ihres Lebens mindestens eine Fehlgeburt laut Stern et al. (1996) sowie Stephenson and Kutteh (2007).

Wie bereits erwähnt, wird die Inzidenz eines frühen klinischen Aborts auf 10-15% geschätzt (Kavalier, 2005, Rai and Regan, 2006, Christiansen et al., 2008, Gardner et al., 2012), mit einer signifikanten Variation je nach maternalem Alter. Nach Nybo Andersen et al. (2000) reicht die Inzidenz von 10% bei Frauen im Alter von 20 bis 24 Jahren bis hin zu 51% bei Frauen im Alter von 40 bis 44 Jahren. Spätaborte zwischen der 12. und 24. SSW treten seltener auf und machen etwa 4% der Schwangerschaftsausgänge aus (Ugwumadu et al., 2003).

Nach Larsen et al. (2013) ist es eine allgemein akzeptierte Annahme, dass sporadische Aborte, die vor der Entwicklung eines Embryos auftreten, ein „physiologisches“ Phänomen aufzeigen, das verhindert, dass Konzeptionen, die von schwerwiegenden strukturellen Fehlbildungen oder lebensunverträglichen Chromosomenaberrationen betroffen sind, lebensfähig werden. Dieses Konzept wird durch klinische Studien gestützt: In der klinischen Studie von Philipp et al. (2003) wurde die fetale Morphologie vor der Durchführung der Abortkürrettage embryoskopisch untersucht. Hierbei konnte man in 85% der Fälle mit frühen klinischen Fehlgeburten fetale Missbildungen beobachten (Philipp et al., 2003). Außerdem zeigte sich auch, dass 75% der Feten einen abnormalen Karyotyp aufwiesen.

Während die meisten Feten mit schweren Entwicklungsstörungen bereits in utero versterben (Kurahashi et al., 2012), sind einige Aneuploidien mit dem Überleben bis zur Geburt vereinbar. Unter ihnen ist am häufigsten die Trisomie 21, obwohl 80% der betroffenen Embryonen bereits in utero oder in der Neugeborenenphase zugrunde gehen (Morris et al., 1999).

2.5 Habituelle Abort

2.5.1 Definition

Eine klare Definition von rezidivierenden Fehlgeburten wird bereits seit Langem diskutiert (Larsen et al., 2013) und unterscheidet sich zwischen den internationalen Gesellschaften: Während die European Society of Human Reproduction and Embryology (kurz: ESHRE) und American Society of Reproductive Medicine (kurz: ASRM) habituelle Aborte als zwei oder mehr nicht zwangsläufig aufeinanderfolgende Fehlgeburten definieren (American Society for Reproductive Medicine, 2012b), bezieht sich das Royal College of Obstetricians and

Gynaecologists (kurz: RCOG) auf drei oder mehr aufeinanderfolgende Fehlgeburten (Quenby et al., 2021a, Quenby et al., 2021b). Auch nach WHO-Kriterien liegt ein habituelles Abortgeschehen bei mindestens drei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten vor (World Health Organization, 1977). Tabelle 1 fasst die Unterschiede in der Definition nochmals zusammen.

Tabelle 1: Aufstellung verschiedener Definitionen von wiederkehrenden Fehlgeburten (in Anlehnung an Quenby et al., 2021b)

Leitlinien	UK (RCOG)	USA (ASRM)	Europa (ESHRE)
Definition Abort	= präklinische und klinische Aborte	= nur klinische Aborte (via sonographischem oder histologischem Nachweis)	= präklinische und klinische Aborte
Anzahl früherer Aborte	≥ 3	≥ 2	≥ 2
Konsekutiver Abort	Ja	Nein	Nein

2.5.2 Häufigkeit und Epidemiologie habitueller Aborte

Im Vergleich zu sporadischen Fehlgeburten ist die Prävalenz von wiederkehrenden Aborten in der Bevölkerung bei Frauen im gebärfähigen Alter geringer ausgeprägt. Je nach Definition, Studienarbeiten und der untersuchten Population variiert die Häufigkeit, wird aber mit bis zu 5% der Frauen mit zwei oder mehr Fehlgeburten (Roman, 1984, Salat-Baroux, 1988, Stirrat, 1990, Crosignani and Rubin, 1991, Branch et al., 2010, Nikitina et al., 2016) beziehungsweise mit 0,8 bis 1,4% bei drei oder mehr Fehlgeburten angegeben (Hertz-Picciotto and Samuels, 1988, Berry et al., 1995, Christiansen, 2020).

Aus diesem Grund ist der habituelle Abort als eine eigenständige Krankheitsentität zu betrachten. Es gibt mehrere mögliche ätiologische Faktoren, die in der Literatur unterschiedlich bewertet werden (Christiansen et al., 2008, van den Boogaard et al., 2010).

2.6 Abortursachen und Risikofaktoren

Die Pathogenese des Aborts ist komplex und weiterhin nicht vollständig geklärt. Etablierte Ursachen für Fehlgeburten umfassen Uterusanomalien, Chromosomenaberrationen, das Vorhandensein von Antiphospholipid-Antikörpern, hormonelle und metabolische Störungen. Vermutlich haben die meisten Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten mehrere Risikofaktoren für einen Abort (Jauniaux et al., 2006).

2.6.1 Anatomische Anomalien

2.6.1.1 Fehlbildungen des Uterus

Uterusfehlbildungen resultieren aus einer unvollständigen Entwicklung der Müller-Gänge (Goldenberg et al., 1995) und können erworben oder angeboren sein. Zu den angeborenen Uterusanomalien zählen ein Uterus didelphys, bicornis und septus (Larsen et al., 2013).

Die Diagnose der Uterusfehlbildungen wird traditionell mittels Laparoskopie, Hysterosalpingographie (HSG) und/oder Hysteroskopie sowie MRT gestellt. Sonographische Untersuchungen, insbesondere 3-D-gestützte, haben sich zu einer genauen, reproduzierbaren, nicht-invasiven und ambulanten Methode zur Diagnose angeborener Gebärmutteranomalien entwickelt (Salim et al., 2003).

In einer Übersichtsarbeit mit 89861 Frauen betrug die Prävalenz aller angeborenen Uterusfehlbildungen 5,5% (95%-KI 3,5-8,5) in der Allgemeinbevölkerung und 15,4% (95%-KI 10,3-23) bei Frauen mit mindestens drei Fehlgeburten (Chan et al., 2011b). Eine weitere Metaanalyse mit 3805 Frauen zeigte, dass ein septierter Uterus die Fehlgeburten-Rate im ersten Trimenon im Vergleich zu Frauen mit normalem Uterus signifikant erhöhte (RR = 2,89; 95%-KI 2,02-4,14) (Chan et al., 2011a). Man geht davon aus, dass die Ursache für einen frühen Schwangerschaftsverlust bei diesen Patientinnen die Implantation in ein schlecht vaskularisiertes Septum sein kann (Branch et al., 2010).

2.6.1.2 Submuköse Myome und Asherman-Syndrom

Noch ist nicht ausreichend geklärt, ob Myome eine Ursache für habituelle Fehlgeburten darstellen. Bane and Gillan (2003) nahmen an, dass große multiple Myome im submukösen Bereich der Gebärmutter die Implantation beeinträchtigen und somit das Risiko einer Fehlgeburt erhöhen können.

Bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten wurde auch das sogenannte Asherman-Syndrom (uterine Synechien) beobachtet, ein erworbener Zustand, verursacht durch posttraumatische intrauterine Adhäsionen nach Kürettagen oder Myomentfernungen.

2.6.2 Genetische Ursachen

2.6.2.1 Chromosomenaberrationen bei sporadischen Aborten

Die Mehrzahl der sporadischen Fehlgeburten tritt in den ersten zwölf Wochen der Schwangerschaft auf. Dabei machen fetale Chromosomenaberrationen mehr als die Hälfte davon aus (Benirschke, 1990), manche Studien gehen sogar von 50-70% chromosomal

abnormaler Fälle aus, die in zytogenetischen Analysen ausgewertet wurden (Simpson, 1980, Gardner et al., 2012). Fast ein Drittel werden im zweiten Trimenon beobachtet, wie in einer früheren Studie berichtet wurde (Goddijn and Leschot, 2000).

Unterschieden werden numerische von strukturellen Chromosomenstörungen.

Numerische Anomalien können in Aneuploidien (Trisomien und Monosomien) und Polyploidien unterteilt werden. Studien haben herausgefunden, dass Trisomien am häufigsten auftreten (52%), gefolgt von Polyploidien (21%) und Monosomie X (13%) (Simpson and Bombard, 1987, Benirschke, 1990). Es wird angenommen, dass die meisten Trisomien als Folge einer Non-Disjunction während der mütterlichen Meiose I entstehen. Trisomie 16 ist die häufigste Trisomie und macht ca. 32% aller Trisomien aus. Eine Schwangerschaft mit Trisomie 16 verendet bereits in utero und überlebt nie bis zur Geburt. Andere häufig gefundene Trisomien sind Trisomie 13, 18, 21 und 22 (Simpson and Bombard, 1987, Benirschke, 1990). Jedoch sind nur die Trisomien 13, 18 und 21 und Aneuploidien der Geschlechtschromosomen mit einer Entwicklung bis zur Geburt vereinbar. Dies ging aus einer Studie von Jacobs (1990) hervor, wobei alle anderen numerischen Chromosomenaberrationen nahezu gänzlich in utero verenden. Folglich nimmt die Häufigkeit von aberranten Störungen in Fehlgeburten mit steigender Schwangerschaftsdauer ab. Monosomie X tritt normalerweise als Folge eines paternalen Gonosomenverlusts auf. Autosomale Monosomien werden seltener als Monosomie X bei Fehlgeburten beobachtet (Goddijn and Leschot, 2000).

Bei den Polyploidien, unterteilt in Triploidien ($3n=69$) und Tetraploidien ($4n=92$), ist der häufigste in Studien beschriebene pathogenetische Mechanismus ein Versagen der mütterlichen meiotischen Zellteilung mit resultierenden diploiden Oozyten, was zu einem triploiden Chromosomensatz führt, oder der mitotische Ausfall nach der Befruchtung bei der Tetraploidie (Simpson and Bombard, 1987).

Strukturelle Chromosomenaberrationen umfassen Deletionen, Duplikationen, Translokationen und Inversionen. Die beiden letztgenannten Varianten spielen sowohl bei sporadischen als auch bei wiederkehrenden Fehlgeburten eine Rolle (Dewald and Michels, 1986, De Braekeleer and Dao, 1990). Etwa die Hälfte dieser Anomalien kann „de novo“ während der Gametogenese entstehen, während die andere Hälfte auf eine elterliche Chromosomenanomalie zurückzuführen ist (Wieacker et al., 2005), welcher eine „balancierte“ Translokation oder Inversion trägt (Simpson and Bombard, 1987). Wenn einer der Elternteile Träger einer balancierten strukturellen Chromosomenanomalie ist, kann eine Schwangerschaft zu drei Arten von Nachkommen führen: 1. Kind mit einem normalen Chromosomensatz, 2. Kind mit einer balancierten strukturellen Chromosomenanomalie und 3. Kind mit einem unbalancierten strukturellen Chromosomenmuster. Im letzteren Fall kann es in 5-10% der Fälle zu einem

spontanen Abort kommen oder es wird ein Kind lebend geboren mit mehreren angeborenen Fehlbildungen und/oder einer kognitiven Beeinträchtigung (Goddijn and Leschot, 2000). Dies bedeutet, je größer das „chromosomale“ Ungleichgewicht ist, desto wahrscheinlicher ist eine Fehlgeburt.

Die zytogenetische Studie von Goddijn and Leschot (2000) hat zusammenfassend gezeigt, dass die meisten Anomalien, welche für mindestens der Hälfte der sporadischen frühen Fehlgeburten verantwortlich sind, durch numerische Chromosomenaberrationen (86%) verursacht werden; strukturelle Chromosomenstörungen machen weitere 6% der gefundenen Anomalien aus (Hassold et al., 1980, Hassold, 1980) sowie Chromosomenmosaik (8%).

Somit hilft schon die Ursachenforschung eines Spontanaborts bei der Abschätzung des Wiederholungsrisikos in künftigen Schwangerschaften und beruhigt die Paare, wenn eine Anomalie festgestellt wurde (Robberecht et al., 2009).

2.6.2.2 Chromosomenaberrationen bei habituellen Aborten: Karyotypische Störungen bei einem Elternteil

Strukturelle Chromosomenanomalien wurden in einer Studie von Branch et al. (2010) mit einem Anteil von 3-6% bei einem Elternteil der Paare mit wiederkehrenden Fehlgeburten gefunden (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011) verglichen mit 0,7% in der Allgemeinbevölkerung (De Braekeleer and Dao, 1990, Laurino et al., 2005). Am häufigsten zeigten sich unter ihnen balancierte Translokationen und Inversionen, die keine Folgen für den Phänotyp des Trägers an sich haben und in der Regel asymptomatisch sind. Wie bereits erwähnt, kann der Karyotyp ihres Ungeborenen völlig normal sein, eine balancierte oder unbalancierte Translokation aufweisen. Letzteres kann in einer Schwangerschaft bei 50% der Fälle bestehen und meist in einer Fehlgeburt enden. Dies wird oft als natürlicher Selektionsmechanismus angesehen, können diese auch zu Totgeburten oder sogar Lebendgeburten mit schweren angeborenen Defekten führen (De Braekeleer and Dao, 1990, Laurino et al., 2005, Sugiura-Ogasawara et al., 2012, Werner et al., 2012).

In einer prospektiven Studie von Sugiura-Ogasawara et al. (2004) zeigten sich sogar Fehlgeburts-Raten von 72,4% und 61,1%, wenn die balancierte reziproke Translokation von der Partnerin (n=39) beziehungsweise dem Mann (n=18) weitergegeben wurde, verglichen mit einer Rate von 28,3% in der Kontrollgruppe (n=1182). Angesichts des Risikos eines chromosomal unbalancierten Karyotyps können pränatale zytogenetische Untersuchungen in Betracht gezogen werden, sobald die Patientin schwanger ist (Kaiser and Ware Branch, 2016). Das Ergebnis sollte entsprechend nationaler Regelungen im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen entsprechend qualifizierten Arzt mitgeteilt und besprochen werden

(Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022). Ferner wird empfohlen, bei Patientinnen mit wiederkehrenden Fehlgeburten in der Vorgeschichte oder mit einer bekannten balancierten Translokation bei einem Elternteil, auf die Möglichkeiten der Präimplantations-, Polkörper- und Pränataldiagnostik hinzuweisen (Wilding et al., 2004) (Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH) and Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V. (BVDH), 2019).

2.6.2.3 Chromosomenaberrationen bei habituellen Aborten: Karyotypische Störungen im fetalen Abortmaterial

Mehrere Studien haben herausgefunden, dass die meisten Aborte bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten auf „de novo“ numerische Aberrationen zurückzuführen sein könnten, insbesondere autosomale Trisomien für die Chromosomen 13, 14, 15, 16, 21 und 22, gefolgt von der Monosomie X (Hassold et al., 1980, Hassold et al., 1988, Strom et al., 1992, Stephenson et al., 2002).

Im Gegensatz dazu weisen in einigen Studien Chromosomenanalysen der abortierten Gewebeproben bei Paaren mit wiederkehrenden Fehlgeburten darauf hin, dass ein normaler embryonaler Karyotyp in einer früheren Schwangerschaft ein Prädiktor für eine nachfolgende Fehlgeburt ist (Warburton et al., 1987, Ogasawara et al., 2000, Carp et al., 2001, Morikawa et al., 2004). Bei der Stratifizierung nach mütterlichem Alter gab es in der Studie von Stephenson et al. (2002) keinen Unterschied in der Verteilung zytogenetisch abnormaler Karyotypen bei Paaren mit wiederkehrenden Fehlgeburten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Und Warburton et al. (2004) stellten in einer weiteren Studie fest, dass Frauen, die zuvor eine Fehlgeburt mit einem abnormalen Karyotypen hatten, in der Folge-Schwangerschaft einem erhöhten Risiko für eine erneute Aneuploidie ausgesetzt waren. Im Vergleich dazu zeigten andere Studien wiederum, dass die Rate fetaler Chromosomenanomalien bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten in der Anamnese geringer als bei Frauen mit sporadischen Fehlgeburten war. Bei Frauen mit habituellen Aborten wurden bei etwa 25-32% der untersuchten fetalen Aborte abnormale Karyotypen beobachtet (Li et al., 2002a, Li et al., 2002b, Sullivan et al., 2004), in den Studien von Boué and Gallano (1984), Ogasawara et al. (2000) und Carp et al. (2001) zeigten sich sogar Raten zwischen 29 und 60%, die auf eine Chromosomenanomalie bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten zurückzuführen waren.

Wenn die Bewertung einer wiederkehrenden Fehlgeburt eine behebbare Ursache feststellt, kann eine zytogenetische Untersuchung nachfolgender Aborte durchgeführt werden. Bei einem normalem 46,XX-Ergebnis darf eine mögliche maternale Kontamination nicht ausgeschlossen werden (Laurino et al., 2005). Für eine Differenzierung zwischen einer fetalen

und einer maternalen Kontamination gibt es die Möglichkeit zur Analyse der mütterlichen Blutprobe mittels sogenannter Mikrosatellitenanalyse (Jarrett et al., 2001).

2.6.3 Thrombophilien

Thrombophile Faktoren, die für thromboembolische Ereignisse prädisponieren, sind sowohl mit sporadischen als auch mit wiederkehrenden Fehlgeburten assoziiert und können erblich bedingt oder erworben sein (Robertson et al., 2006). Es wird vermutet, dass es durch ein erhöhtes Risiko der Thrombusneigung in den entstehenden Plazentagefäßen zu Plazenta-Infarkten und sekundären uteroplazentaren Insuffizienzen kommt (Arias et al., 1998, Larsen et al., 2013).

2.6.3.1 Hereditäre Thrombophilien

Die Assoziation zwischen angeborener Thrombophilie und Komplikationen in der Schwangerschaft ist nicht so eindeutig definiert wie ihre Assoziation mit thromboembolischen Ereignissen. Allerdings gibt es seit Beginn der 2000er Jahre zunehmend Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Thrombophilie und wiederkehrenden Fehlgeburten stützen und dabei eine erhöhte Inzidenz bei Frauen mit habituellen Aborten vermuten lassen (Dawood et al., 2003, Kupfermanc, 2003, Rey et al., 2003, Kujovich, 2004, Rasmussen and Ravn, 2004, Roqué et al., 2004).

Zu den vererbaren Thrombophilien zählen unter anderem: aktivierte Protein-C-Resistenz, welches zu 95% aufgrund einer Faktor-V-Leiden-Mutation bedingt ist, Protein-S- und C-Mangel, Antithrombin-III-Mangel sowie Prothrombin-Gen-(G20210A)-Mutation (AMBOSS GmbH, 2022c).

2.6.3.2 Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Hierbei handelt es sich um eine erworbene Form der Thrombophilie. Grundlage ist die Bildung von Autoantikörpern (zum Beispiel Lupus-Antikoagulans, Anticardiolipin, Anti- β 2-Glykoprotein-I) gegen an Phospholipide gebundene Proteine. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Gerinnungsneigung und somit gehäuft zu Thrombosen mit etwaigen ischämischen Folgen (AMBOSS GmbH, 2022b). Die Prävalenz von APS bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten variiert je nach Studienlage von 6-42%, wird aber allgemein mit 5-20% angenommen (Li et al., 2002a, Li et al., 2002b, Opatrny et al., 2006, Andreoli et al., 2013, Larsen et al., 2013, de Jesus et al., 2014).

In Tierversuchen mit Mäusen konnte herausgefunden werden, dass Antiphospholipid-Antikörper zumindest bei Mäusen ihre schädliche Wirkung auf Schwangerschaften eher durch immunologische Mechanismen (Komplementaktivierung) als durch prokoagulatorische Wirkung ausüben können. Dennoch gibt es einige wenige Hinweise darauf, dass Antiphospholipid-Antikörper auch beim Menschen mit APS eine Komplementaktivierung induzieren (Holers et al., 2002, Oku et al., 2009).

Einige Leitlinien erwägen eine Bestimmung von Antiphospholipid-Antikörper und Lupus-Antikoagulans, um ein entsprechendes Syndrom auszuschließen (Wilson et al., 1999, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011, American Society for Reproductive Medicine, 2012b).

2.6.4 Endokrinologische Ursachen

2.6.4.1 Schilddrüsen-Funktionsstörungen

Die signifikante Prävalenz von Hypothyreose mit oder ohne zugrunde liegender Autoimmunität der Schilddrüse bei Frauen im reproduktiven Alter wird in mehreren Studien aufgezeigt. Es gibt Hinweise darauf, dass Schilddrüsenfunktionsstörungen und -autoimmunität mit Infertilität und Fehlgeburten assoziiert sind, unabhängig davon, ob Schilddrüsenantikörper vorhanden sind oder nicht (Twig et al., 2012). In einer Metaanalyse von 38 Studien konnte durch van den Boogaard et al. (2011) gezeigt werden, dass das Vorhandensein von Antikörpern gegen Thyreoperoxidase sowohl das Risiko für eine sporadische Fehlgeburt als auch das einer wiederkehrenden Fehlgeburt (OR 3,73; 95% KI 1,8-7,6 und OR 2,3; 95% KI 1,5-3,5) erhöhte.

2.6.4.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)

Das PCOS ist eine häufige endokrine Störung bei Frauen im gebärfähigen Alter, assoziiert mit Ovulationsstörungen und Fehlgeburten. Die Prävalenz bei Frauen mit habituellen Aborten wird auf 8,3-10% geschätzt (Cocksedge et al., 2009). Obwohl die genauen pathophysiologischen Mechanismen hinter einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko bei Frauen mit PCOS teilweise weiterhin ungeklärt sind, geht man aus heutiger Sicht von einem Zusammenhang mit der damit einhergehenden Adipositas (Larsen et al., 2013) und einer Insulinresistenz bei Frauen mit PCOS aus (Franks et al., 1999). Jüngere Studien konnten weitere Einflussfaktoren wie Hyperinsulinämie oder Hyperandrogenämie aufzeigen (Glueck et al., 2003).

2.6.4.3 Diabetes mellitus

Frauen mit einem präexistenten Diabetes mellitus haben ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte (Lorenzen et al., 1999), das mit der Qualität der perikonzeptionellen Stoffwechseleinstellung korreliert (Mills, 1982, Sutherland and Pritchard, 1987, Rosenn et al., 1994). Aus diesem Grund ist bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft eine Optimierung der Stoffwechsellage anzustreben, ebenso bei bereits vorhandenen Risikofaktoren wie Adipositas, Retinopathie oder Nierenerkrankungen als Grunderkrankung (Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2021).

Liegen bei den Patientinnen erhöhte Spiegel von HbA1c vor, so ist mit einer erhöhten Fehlgeburtsrate zu rechnen (Miodovnik et al., 1984, Mills et al., 1988). Dagegen kann eine adäquate präkonzeptionelle Kontrolle das Risiko wieder auf den Normalwert zurückführen (Jovanovic et al., 2005). HbA1c-Messungen sind genau und kostengünstig durchzuführen und können als Teil der Bewertung von Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten in Betracht gezogen werden (Christiansen et al., 2005).

In mehreren Publikationen fand man heraus, dass eine maternale Adipositas einen unabhängigen mütterlichen und fetalen Risikofaktor darstellt. Hierbei hatten Frauen mit einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ nicht nur eine geringere Schwangerschaftsrate, sondern zeigten schon ab einem BMI über 25 kg/m^2 ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und perinatale Mortalität auf (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2005, Metwally et al., 2008, van der Steeg et al., 2008, Barbour, 2014).

2.6.4.4 Lutealinsuffizienz

Zunächst einmal ist ein kleiner Blick in die Physiologie einer normalen Lutealfunktion angebracht. Zur Etablierung und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft ist das vom Corpus luteum sezernierte Progesteron unerlässlich, bis die Plazenta selbst in der Lage ist, genug Progesteron zu produzieren. Sobald nämlich die Implantation erfolgt ist, hängt die weitere Progesteronausschüttung durch das Corpus luteum von steigenden Spiegeln vom humanen Choriongonadotropin (hCG) ab (American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, 2021).

Die Lutealinsuffizienz wurde erstmal 1949 beschrieben (Jones) und ist gekennzeichnet durch einen Mangel an körpereigenem Progesteron beziehungsweise dessen Wirkung auf das Endometrium in der Lutealphase, wodurch die normale Implantation beeinträchtigt wird (Pandey et al., 2005, El Hachem et al., 2017).

Angesichts der Bedeutung der Lutealphase zur Aufrechterhaltung einer normalen Schwangerschaft wird ein Defekt in der Lutealphase als mögliche Ursache für eine Fehlgeburt und insbesondere für wiederkehrende Aborte diskutiert (American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, 2021).

Es handelt sich um eine klinische Diagnose und basiert auf dem klinischen Symptom einer Zyklusstörung. Aus diesem Grund wird keine routinemäßige Ovulationskontrolle bei Frauen mit einem normalen Monatszyklus empfohlen (Chinta et al., 2020, DeVilbiss et al., 2020). Auch wenn Zyklusstörungen als Sterilitätsfaktor die Möglichkeit auf eine Schwangerschaft reduzieren, ist ein kausaler Zusammenhang zu habituellen Fehlgeburten noch nicht nachgewiesen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

2.6.5 Spermien-DNA-Fragmentierung

In der Übersichtsarbeit von Robinson et al. (2012) wird ein gut dokumentierter Zusammenhang zwischen DNA-Schäden in Spermien und Fehlgeburten beschrieben: in einer Metaanalyse mit 16 Studien wurde ein hochsignifikanter Anstieg der Fehlgeburtsrate bei Paaren beobachtet, bei denen der männliche Partner erhöhte Spermien-DNA-Schäden aufwies im Vergleich zu Paaren, bei denen der männliche Partner geringe Spermien-Schäden in der DNA hatte [RR=2,16 (1,54; 3,03); $p < 0,00001$]. In einer weiteren Studie wurden fertile Samenspende mit Paaren mit ungeklärten wiederkehrenden Fehlgeburten verglichen (Ribas-Maynou et al., 2012). In 85% der Fälle der Paare mit wiederkehrenden Aborten zeigte sich ein Profil mit hohen Werten für doppelsträngige DNA-Schäden. Im Vergleich dazu wurde in den fruchtbaren Samenspendern nur 33% fehlerhafte Spermien-DNA gefunden. Diese Ergebnisse könnten auf eine spezifische väterliche Erklärung in diesen ansonsten ungeklärten Fällen hindeuten, wobei auch ein fortgeschrittenes väterliches Alter eine Rolle spielen könnte (Carrell et al., 2003).

2.6.6 Lifestyle-Faktoren

Frauen mit wiederkehrenden Aborten sollten zu einem gesunden Lebensstil mit möglichst minimaler Exposition gegenüber den im Folgenden genannten Faktoren ermutigt werden (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011, American Society for Reproductive Medicine, 2012b).

2.6.6.1 Alkohol

Grundsätzlich wird empfohlen, in der Schwangerschaft auf Alkohol zu verzichten, da übermäßiger Alkoholkonsum mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko einhergeht (Tolstrup et al., 2003, Lassi et al., 2014). Eine nationale dänische Kohortenstudie mit 92719 schwangeren Frauen zeigte, dass etwa 45 % der Frauen ein gewisses Maß an Alkoholkonsum hatten (Nybo Andersen et al., 2012). Bereits geringe Mengen Alkohol erhöhten das Risiko einer Fehlgeburt signifikant und die Ergebnisse legten weiter nahe, dass das Risiko dosisabhängig anstieg. Einer Studie von Kesmodel et al. (2002) zufolge waren bereits 3 bis 5 Getränke pro Woche mit einem Risiko einer Fehlgeburt verbunden. Im Gegensatz dazu sind Gaskins et al. (2015) der Meinung, dass leichter bis mäßiger Konsum von Alkohol nicht mit einem Risiko verbunden ist.

Alkoholkonsum während der Schwangerschaft kann mit schweren embryonalen Entwicklungsstörungen verbunden sein (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022): die Prävalenz für die Schädigung des Embryos im Sinne eines „Fetalen Alkohol Syndroms (FAS)“ beziehungsweise einer „Fetalen Alkohol Spektrum Erkrankung (FASD)“ liegt bei etwa 0,2 bis 8,2 Fällen pro 1000 Geburten. Das FAS ist nicht nur die häufigste Ursache einer teratogenen Schädigung bei Kindern, sondern auch die häufigste vermeidbare Ursache einer geistigen Retardierung (Ploier, 2013). Die Patientin sollte über diese Risiken informiert werden und bereits ab Bekanntwerden der Schwangerschaft auf jeglichen Alkoholkonsum verzichten.

2.6.6.2 Koffein

Übermäßiger Koffeinkonsum (>300mg/Tag oder das Äquivalent von zwei Tassen) ist mit einem erhöhten Fehlgeburtsrisiko verbunden (Tolstrup et al., 2003, Lassi et al., 2014). Im Gegensatz zum Alkoholkonsum ist das Kaffeetrinken in der Schwangerschaft in vielen Ländern völlig akzeptabel. Eine weitere dänische Studie hat den Zusammenhang zwischen Fehlgeburt und Kaffeekonsum untersucht (Bech et al., 2005): Nur bei täglich > 7 Tassen Kaffee konnten die Autoren ein erhöhtes Fehlgeburtsrisiko nachweisen (adjustiertes Hazard Ratio 1,48; 95 % KI 1,01-2,17). In einer anderen Studie fanden Kesmodel et al. (2002) heraus, dass bereits mehr als drei Tassen Kaffee das Risiko für eine Fehlgeburt erhöhen. Daher empfehlen Internationale Leitlinien die Reduktion des Kaffeekonsums auf weniger als drei Tassen pro Tag anzusetzen (Hong Li and Marren, 2018). Jedoch zeigte eine weitere Studie von Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. (2022) keine Korrelation zwischen Koffeinkonsum und Abortwahrscheinlichkeit.

2.6.6.3 Nikotin

Raucherbedingte Komplikationen in der Spätschwangerschaft sind gut dokumentiert. Im Gegensatz dazu sind die Daten zu Rauchen und Fehlgeburten spärlich und widersprüchlich: Einige Übersichtsarbeiten berichten über ein erhöhtes Risiko von Aborten bei Raucherinnen (Saravolos and Regan, 2011, Lassi et al., 2014), während eine große prospektive Studie mit 24 608 Schwangerschaften keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und Fehlgeburten nachweisen konnte (Wisborg et al., 2003).

Auch nach neueren Studien wird allen Schwangeren eine komplette Nikotinkarenz empfohlen (Leung and Davies, 2015): Grund ist die Assoziation von Nikotinkonsum mit einem ungünstigen geburtshilflichen sowie neonatalen Verlauf wie beispielsweise Eileiterschwangerschaft, Totgeburt, Plazenta praevia, Frühgeburt, geringem Geburtsgewicht und angeborenen Fehlbildungen. Es wird vermutet, dass das Rauchen von Zigaretten die trophoblastische Funktion beeinträchtigt und mit einem erhöhten Risiko für sporadische Fehlgeburten verbunden ist (Lindbohm et al., 2002).

2.6.6.4 Kokain

Auch ein Kokainkonsum wurde mit dem Risiko einer Fehlgeburt in Verbindung gebracht (Ness et al., 1999).

2.6.6.5 Adipositas (Fettleibigkeit)

Neben Fehlgeburten sind viele weitere Schwangerschaftskomplikationen im Zusammenhang mit Fettleibigkeit beschrieben worden. In einer Metaanalyse von Metwally et al. (2008) wurde gezeigt, dass es signifikant höhere Fehlgeburtsraten bei Frauen mit einem BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zu Frauen mit einem BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ gab. Diese Tendenz konnte auch bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten nachgewiesen werden, obwohl es ein signifikant erhöhtes Risiko für weitere Aborte nur bei adipösen Frauen, sprich bei einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, gab (Metwally et al., 2010). Interessanterweise zeigte eine logistische Regressionsanalyse, dass nach fortschreitendem maternalen Alter ein erhöhter BMI der wichtigste Risikofaktor in der Vorhersage eines weiteren Aborts bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten war (Larsen et al., 2013).

Es wurde auch gezeigt, dass Fettleibigkeit mit einem erhöhten Risiko bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten verbunden ist, die auf natürliche Weise schwanger werden (Boots and Stephenson, 2011).

Therapie der Wahl besteht für adipöse Frauen beziehungsweise Frauen mit einem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ in einer angemessenen Ernährungs- und Bewegungsberatung (Carrington et al., 2005). Allerdings zeigen weitere Studien zum Effekt einer Gewichtsreduktion auf die Lebendgeburten- und Abortrate eher uneinheitliche Ergebnisse, so dass aktuell noch unklar ist, ob eine Gewichtsabnahme das Abortrisiko auch tatsächlich senkt (Best et al., 2017, Boedt et al., 2021). Zumindest befürwortet die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. (2022) eine Gewichtsnormalisierung bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten mit Unter- oder Übergewicht/Adipositas und geeignete Maßnahmen sollten angeraten werden.

2.6.7 Infektionen

Infektionen mit Bakterien, Viren oder Parasiten können alle die frühe Schwangerschaftsentwicklung stören, aber keine scheint eine signifikante Ursache für ein habituelles Abortgeschehen zu sein (Simpson et al., 1996). Daher ist nach Li et al. (2002b) das sogenannte STORCH-Screening (in dem Fall: Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalievirus, Herpes simplex) bei der Untersuchung von Paaren mit wiederkehrenden Fehlgeburten außerhalb eines akuten Infektionsintervalls von begrenztem Wert.

2.6.8 Wiederkehrende Aborte unklarer Genese

Bei etwa 50% der Paare mit wiederkehrenden Fehlgeburten bleibt die Ätiologie trotz gründlicher und vollständiger Untersuchung unbekannt und wird daher als idiopathisch eingestuft (Clifford et al., 1994, Stephenson, 1996, Badawy and Westpfal, 2000, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001, Bricker and Farquharson, 2002, Li et al., 2002a, Li et al., 2002b). Der Anteil idiopathischer Aborte hinsichtlich der Gesamtanzahl von Frauen mit habituellem Abortgeschehen ist hoch und beträgt 50 bis 75% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2001). Die Ursache von wiederkehrenden Fehlgeburten unklarer Genese ist nicht eindeutig geklärt und experimentelle Daten deuten auf eine immunologische Ätiologie hin (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022). Diese Tatsache ist für das Paar mit erheblichen nachteiligen psychologischen Folgen verbunden: Neben der Trauer nach jeder Fehlgeburt kommt die Angst und Unsicherheit wieder hoch, die mit jedem positiven Schwangerschaftstest einhergeht (El Hachem et al., 2017).

In der täglichen klinischen Praxis werden bei Frauen mit idiopathischen wiederkehrenden Aborten oft empirische Therapien eingesetzt. Auch wenn dies aufgrund des starken

Therapiewunsches der betroffenen Patientinnen und deren Partnern sowie der Frustration ergebnisloser Abklärungen verständlich erscheint, sollte hierbei eine fachliche, evidenzbasierte Beratung und Therapie der Betroffenen nicht außer Acht gelassen werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022). Allerdings wird nach Ansicht der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. (2022) die Therapie mittels Aspirin und Heparin nicht empfohlen, die Verabreichung von mikronisiertem Progesteron oder einem synthetischen Gestagen im ersten Trimester stellt dagegen eine mögliche Option zur Abortprophylaxe dar.

Ferner ist es wichtig, bei Patientinnen mit ungeklärten wiederkehrenden Aborten darauf hinzuweisen, dass die Chance auf eine zukünftige erfolgreiche Schwangerschaft je nach Alter und Parität der Mutter 50 bis 70 % übersteigen kann (Nybo Andersen et al., 2000, Lund et al., 2012, Kling et al., 2016).

2.7 Therapieoptionen bei habituellen Aborten

2.7.1 Therapien bei anatomischen Anomalien

2.7.1.1 Septumresektion

Eine Septumresektion ist ein möglicher chirurgischer Operationsansatz bei Fehlbildungen des Uterus. Obwohl nicht kontrollierte Studien bereits auf einen positiven Effekt hinsichtlich des Schwangerschaftsausganges hindeuten, fehlen noch prospektive randomisierte Studien (Katz and Kuller, 1994, Kowalik et al., 2011). Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. (2022) sind der Meinung, dass Frauen mit habituellem Abortgeschehen und einem gesicherten Uterusseptum zunächst über die weiterhin nicht eindeutige Evidenz aufgeklärt und in einer Nutzen-Risiko-Analyse über die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehens oder einer hysteroskopischen Septumresektion informiert werden sollten.

2.7.1.2 Myomenukleation

Zur Beurteilung eines submukösen Myomanteils werden zur Standarddiagnostik die 3-D-Sonographie und die HSK genutzt (Parry and Isaacson, 2019). Bisherige Publikationen zeigen keine signifikante Reduktion des Abortrisikos nach einer Myomenukleation bei einer eher geringen Studienqualität (Metwally et al., 2020). Da jedoch randomisierte kontrollierte Studien fehlen und die bisherigen Studien Fallberichte oder Kohortenstudien sind, wird nach aktuellen

Leitlinien keine generelle Empfehlung ausgesprochen (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

2.7.1.3 Adhäsiolyse im Cavum uteri

Die hysteroskopische Entfernung der Adhäsionen mit anschließender Oestrogentherapie wurde beim Asherman-Syndrom als mögliche Behandlung beschrieben (Katz and Kuller, 1994, Li et al., 2002a, Li et al., 2002b). Auch wenn die Therapie der Wahl bei intrauterinen Adhäsionen die hysteroskopische Adhäsiolyse ist, ist weiterhin unklar, ob intrauterine Adhäsionen generell beziehungsweise ab welchem Grad sie das Abortrisiko beeinflussen beziehungsweise ob eine Adhäsiolyse diese senkt (Conforti et al., 2013). Aufgrund dessen spricht sich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al. (2022) für eine optionale hysteroskopische Adhäsiolyse zum Zwecke der Abortprophylaxe bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten und intrauterinen Adhäsionen aus.

2.7.2 Therapien bei Thrombophilien

2.7.2.1 Antikoagulationstherapie bei hereditären Thrombophilien

Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Antikoagulationstherapie die Prognose für Patientinnen mit wiederkehrenden Fehlgeburten mit hereditärer Thrombophilie oder ohne jegliche Thrombophiliefaktoren verbessert (McNamee et al., 2012).

Bei fehlenden anderen Therapieoptionen wird dennoch häufig eine Antikoagulationstherapie mit niedermolekularem Heparin im sogenannten Off-Label-Use eingesetzt.

Ein Screening auf hereditäre Thrombophilien kann klinisch gerechtfertigt sein, wenn die Frauen eine persönliche und/oder familiäre Vorgeschichte von thromboembolischen Ereignissen haben (Laurino et al., 2005, American Society for Reproductive Medicine, 2012b, American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013, Stevens et al., 2016).

Dennoch bleibt die Assoziation mit einem habituellen Abortgeschehen umstritten (El Hachem et al., 2017).

2.7.2.2 Aspirin- und Heparin-Gabe bei Antiphospholipid-Syndrom (APS)

Die kombinierte Anwendung von niedrig dosiertem Aspirin (Acetylsalicylsäure) (low-dose Aspirin = LDA) und niedermolekularem Heparin zur Verhinderung von Fehlgeburten bei Frauen mit APS ist gut etabliert, in randomisierten Studien getestet worden (Kutteh, 1996, Rai et al.,

1997, Empson et al., 2002, Bates et al., 2012) und erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt bei diesen Patientinnen (Lassere and Empson, 2004). In einer Studie von Empson et al. (2005) zeigte sich, dass die Kombination aus obigen Medikamenten das Risiko eines Abortes um 54 % reduzieren konnte. Die gute immunologische Wirkung von Heparin bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten wurde ebenfalls in Mausmodellen gezeigt (Girardi et al., 2004).

Aber auch die Behandlung mit Heparin und Aspirin hat nach Studien von Brezina and Kutteh (2014) und Kutteh and Hinote (2014) ihre Nebenwirkungen gezeigt: Während Heparin mit Thrombozytopenie und Osteopenie einhergehen kann und regelmäßige Gerinnungskontrollen durchgeführt werden sollten, sollte Aspirin präkonzeptionell beziehungsweise ab positivem Schwangerschaftstest begonnen, vier Wochen vor dem erwarteten Entbindungstermin abgesetzt (um vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus zu verhindern) und lebenslang nach der Geburt eingenommen werden. Die Gabe von niedermolekularem Heparin sollte mit positivem Schwangerschaftstest begonnen und bis mindestens sechs Wochen post partum durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

Die Verabreichung von Prednison verbesserte die Schwangerschaftsrate jedoch nicht. Im Gegenteil, dies kann sogar mit einem erhöhten Risiko für arterielle Hypertonie und Gestationsdiabetes verbunden sein (Laskin et al., 1997).

2.7.3 Therapie bei endokrinologischen Ursachen

2.7.3.1 Schilddrüsen-Funktionsstörungen

Eine offensichtliche Hypothyreose lässt sich leicht und kostengünstig durch Bestimmung des TSH-Wertes diagnostizieren und behandeln (Cleary-Goldman et al., 2008). Aber auch eine manifeste Hyperthyreose soll laut den Leitlinien der AWMF präkonzeptionell therapiert werden. Ob eine Schilddrüsenhormonsubstitution das Abortrisiko senken kann, ist nach derzeitigem Datenstand noch unklar (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

2.7.3.2 Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS)

Das PCOS geht oft mit einem erhöhten BMI einher, der mit einem erhöhten Abortrisiko in Verbindung gebracht wird (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022). Hinsichtlich der Insulinresistenz deuten einige Studien darauf hin, dass die Senkung des Insulinspiegels nach der Behandlung mit Metformin zur Verbesserung der

Oozytenqualität (Fruchtbarkeit) und des endometrialen Milieus beitragen kann (Suikkari et al., 1989, Jones et al., 1993, Dalton et al., 1995, Tulppala et al., 1995, Giudice et al., 1998, Jakubowicz et al., 2001, Ben-Haroush et al., 2004, Jakubowicz et al., 2004). Außerdem verbessert es nachweislich das Gewichtsmanagement, die Glukosetoleranz und reduziert die Androgenproduktion (Feng and Yang, 2016). Doch die Datenlage hinsichtlich der Behandlung eines polyzystischen Ovarialsyndroms ist auch in der neueren Literatur gespalten: Während in einer Studie mit mehreren randomisiert kontrollierten Studien eine Metformingabe keinen Effekt auf das Abortrisiko bei sporadischen Fehlgeburten zeigte (Palomba et al., 2009), konnten zwei weitere Publikationen dagegen eine entsprechende Reduktion der Abortraten unter einer Metformintherapie aufweisen (Jakubowicz et al., 2002, Pan et al., 2021). Daher kann bei der aktuellen Datenlage keine Empfehlung zur Anwendung von Metformin gegeben werden (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

2.7.3.3 Insulintherapie bei Diabetes mellitus

Aufgrund der erhöhten Abortrate ist bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ I oder Typ II eine präkonzeptionelle diabetische Betreuung hinsichtlich einer optimalen Stoffwechseleinstellung und Therapie von Begleiterkrankungen wichtig (Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2021). Ein unzureichend behandelter Diabetes mellitus bei Konzeption birgt zusätzlich ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen, intrauterinen Fruchttod sowie Schwangerschaftskomplikationen bis hin zu diabetesassoziierten Folgeerkrankungen (Bhowmik, 2016, Arnaout et al., 2019).

Die Behandlung mit Insulin stellt bei Versagen diätetischer Maßnahmen eine effektive und nebenwirkungsarme Möglichkeit und Therapie der Wahl dar, beispielsweise durch eine intensivierete Insulintherapie (ICT) oder mittels kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion (CSII) mithilfe einer Insulinpumpe. Entscheidend ist bei Frauen mit Diabetes mellitus das Erreichen und die Aufrechterhaltung einer möglichst normoglykämischen Stoffwechsellage vor und während der Schwangerschaft bis zur Geburt (Deutsche Diabetes Gesellschaft e.V. (DDG) and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2021).

Die Gabe von Metformin vor der Schwangerschaft hat keinen negativen Einfluss auf das ungeborene Kind. Jedoch sollte das Metformin abgesetzt werden, sobald eine Schwangerschaft eingetreten ist (AMBOSS GmbH, 2022d).

2.7.3.4 Gestagentherapie bei Lutealinsuffizienz und habituellem Abortgeschehen

Im Laufe der Jahre wurden mehrere diagnostische Ansätze wie eine histologische Datierung von Endometriumbiopsien, Progesteronkonzentration in der Lutealphase, Länge der Lutealphase und Basaltemperatur-Bestimmung sowie mehrere Therapieschemata wie Ovulationsinduktion, Gabe von zusätzlichem Progesteron beziehungsweise von Progesteron und Oestrogen sowie Gabe von humanem Choriongonadotropin angewendet (Li et al., 2000, American Society for Reproductive Medicine, 2008, American Society for Reproductive Medicine, 2012a, Ke, 2014, Fox et al., 2017). Die Supplementierung von Progesteron ist aufgrund ihrer guten Verfügbarkeit, einfachen Verabreichung und Verträglichkeit die am weitesten verbreitete Behandlungsmöglichkeit. Eine Metaanalyse mit 2158 Frauen aus insgesamt 14 Studien ergab, dass eine Progesteron-Supplementierung zur Vorbeugung sporadischer Fehlgeburten zwar unwirksam war, allerdings konnten Daten aus vier Studien bei Frauen mit drei und mehr aufeinanderfolgenden Aborten zeigen, dass das Progesteron die Abortrate im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung signifikant reduzierte (OR 0,39; 95%-KI 0,21-072) (Haas and Ramsey, 2013). Eine weitere neuere Übersichtsarbeit ergab, dass eine Therapie mit vaginalem mikronisierten Progesteron, welches drei Tage nach dem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH) im Urin begonnen wurde, die Schwangerschaftsraten bei Frauen mit ungeklärtem habituellem Abortgeschehen signifikant verbesserte (Stephenson et al., 2017). Auch wenn sich die Verabreichung von Progesteron an Frauen mit sporadischen Fehlgeburten als unwirksam erwies, gibt es einige Hinweise auf die vorteilhafte Wirkung der Gestagenanwendung bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten in der Vorgeschichte (Haas and Ramsey, 2008).

Nach neuesten Studien gibt es keinen diagnostischen Test für die Lutealinsuffizienz, der sich im klinischen Umfeld oder bei der Unterscheidung zwischen fruchtbaren und unfruchtbaren Frauen als zuverlässig erwiesen hat (American Society for Reproductive Medicine and Society for Reproductive Endocrinology and Infertility, 2021).

2.8 Maternales Alter

Dass das maternale Alter mit einer positiven Korrelation zwischen sporadischen Fehlgeburten in Zusammenhang steht, ist bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt und wird durch eine Reihe von Studien gestützt (Wilcox et al., 1988, Gold et al., 2010, American Society for Reproductive Medicine, 2012b). Nybo Andersen et al. (2000) haben in einer großen prospektiven Studie die Abhängigkeit von sporadischen Fehlgeburten vom maternalen Alter zwischen den Jahren 1978 bis 1992 untersucht. Dabei stellten sie fest, dass das mütterliche Alter nicht nur ein unabhängiger, sondern auch ein starker Risikofaktor für das Auftreten eines

Aborts ist. Das durchschnittliche Abortrisiko betrug 10,9%. Das Risiko eines spontanen Aborts war bei Frauen im Alter zwischen 20 und 24 Jahren noch bei 8,7% und damit knapp unterhalb des Durchschnitts gelegen. Das Abortrisiko nahm mit fortschreitendem Alter dann kontinuierlich zu, bis es für Frauen ab 35 Jahren exponentiell anstieg: Frauen zwischen 35 und 39 Jahren zeigten eine Fehlgeburten-Rate von knapp 20%, bis 42 Jahren lag die Abortrate bereits bei über der Hälfte (54,5%) und stieg bei über 45-jährigen Frauen auf 75% und im Alter von 48 Jahren oder darüber auf 84,1% der beobachteten Schwangerschaftsverluste an. Zur besseren Veranschaulichung siehe Abbildung 4.

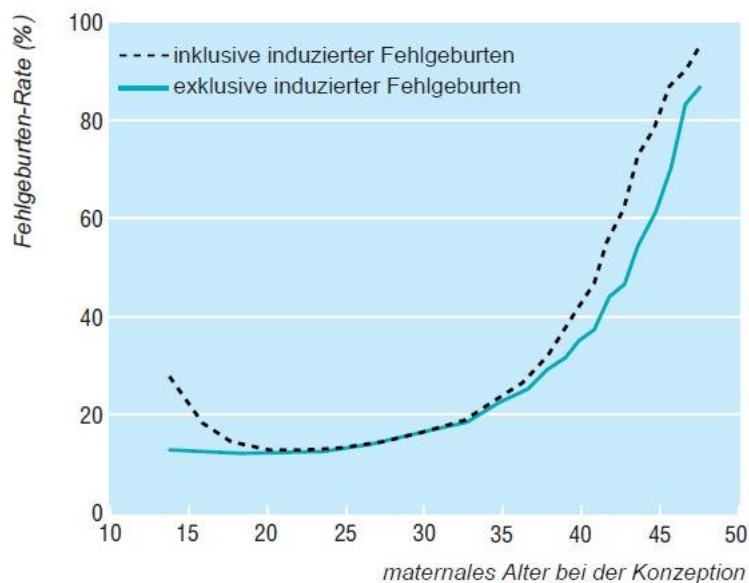


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit eines Spontanaborts in Abhängigkeit vom maternalen Alter zum Zeitpunkt der Konzeption (nach Nybo Andersen et al., 2000)

2.8.1 Maternales Alter und Trisomien

Weitere Studien haben belegt, dass es auch einen Einfluss des mütterlichen Alters auf die Entstehung von Trisomien gibt. Bereits Hassold and Chiu (1985) haben berichtet, dass das Risiko einer sporadischen Fehlgeburt mit zunehmendem maternalen Alter, hier insbesondere Frauen über 35 Jahren, aufgrund einer erhöhten Inzidenz von Trisomien-Schwangerschaften ansteigt. Nach einer Studie von Warburton et al. (2004) zufolge ist das Wiederholungsrisiko für eine Trisomie sowohl nach einer prinzipiell lebensfähigen (Trisomie 13, 18, 21) als auch nach einer nicht lebensfähigen Trisomie über das mütterliche altersbedingte Risiko erhöht. Um eine individuelle Risikoabschätzung für das Paar durchführen zu können, ist die Art der Trisomie und das maternale Alter beim Auftreten der Trisomie von Bedeutung (Wieacker et al., 2005). Unter den autosomalen Chromosomenaberrationen findet sich die Trisomie 21 am häufigsten. Das Risiko für die Geburt eines Kindes mit Down-Syndrom steigt mit dem Alter der

Mutter bei der Konzeption an und wird in Tabelle 2 aufgezeigt. Eine Schwangerschaft in jüngerem Alter bedeutet folglich eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Trisomie 21.

Tabelle 2: Risiko einer freien Trisomie 21 in Abhängigkeit vom maternalen Alter (Translokationstrisomien sind nicht mitberücksichtigt) (nach AMBOSS GmbH, 2022e)

Alter der Mutter	Inzidenz der freien Trisomie 21
20 Jahre	1:1500
40 Jahre	1:100
45 Jahre	1:30
50 Jahre	1:6

2.8.2 Maternales Alter und Chromosomenaberrationen

Es ist bekannt, dass embryonale Aneuploidien die Hauptursache für altersbedingte sporadische Fehlgeburten sind (Wilcox et al., 1988, Nybo Andersen et al., 2000, American Society for Reproductive Medicine, 2012b, Sugiura-Ogasawara et al., 2012) und wahrscheinlich auch ein Risikofaktor für wiederkehrende Fehlgeburten. Das liegt daran, dass mit zunehmendem Alter der Frau und vor allem bei Frauen über 35 Jahren mehr Eizellen eine chromosomale Fehlverteilung zeigen (AMBOSS GmbH, 2022a), die zur erhöhten embryonalen Aneuploidie führen (Hassold and Chiu, 1985, Gueneri et al., 1987, Cowchock et al., 1993, Carp et al., 2001, Hogge et al., 2003, Sullivan et al., 2004, Garrisi et al., 2009). Allerdings bleibt der Einfluss des mütterlichen Alters auf die Chromosomenanomalierate bei wiederkehrenden Fehlgeburten umstritten: In einer Studie von Stephenson et al. (2002) nahm die Inzidenz embryonaler Chromosomenstörungen bei Fehlgeburten sowohl bei sporadischen als auch bei wiederkehrenden Fehlgeburten mit zunehmendem maternalen Alter zu. Im Gegensatz dazu fanden Sullivan et al. (2004) keinen Zusammenhang zwischen Aneuploidie und mütterlichem Alter.

2.9 Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten

Nicht nur das maternale Alter ist ausschlaggebend zur Abschätzung eines Spontanaborts, sondern auch die Anzahl früherer Aborte. Die Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt steigt auch mit der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten an. In diesem Zusammenhang wird von habituellen Aborten gesprochen (siehe Kapitel 2.5). Bei einer angenommenen Abortwahrscheinlichkeit von 15% (siehe Kapitel 2.4) ist das rechnerische Risiko für das zufällige Auftreten von zwei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten $0,15^2 = 0,0225 = 2,25\%$, für

drei Aborte $0,15^3 = 0,00338 = 0,34\%$ (Pircher, 2007). Allerdings ist die tatsächlich beobachtete Rate wesentlich höher (siehe Tabelle 3). Hierzu wertete Stirrat (1990) die Ergebnisse von zehn Studien aus, die einen Zusammenhang zur Abhängigkeit der Abortrate von der Anzahl an vorausgegangenen Aborten darstellt.

Tabelle 3: Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Abortes in Abhängigkeit früherer Fehlgeburten (in Anlehnung an das Studienkollektiv von Whittaker et al., 1983, modifiziert nach Stirrat, 1990, nach Wieacker et al., 2005)

Anzahl früherer Aborte	Abortrisiko bei weiterer Schwangerschaft
1	16 %
2	25 %
3	45 %
4	54 %

Eine kürzlich erschienene dänische Studie (Kolte et al., 2021) untersuchte die Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt vor allem in Abhängigkeit des maternalen Alters und der Anzahl früherer Fehlgeburten (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt in Abhängigkeit vom maternalen Alter und der Anzahl früherer Aborte (nach Kolte et al., 2021, in Anlehnung an Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022)

Frühere Aborte	Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt			
	25-29 Jahre	30-34 Jahre	35-39 Jahre	40-44 Jahre
1 Abort	~ 85 %	~ 80 %	~ 70 %	~ 52 %
2 Aborte	~ 80 %	~ 78 %	~ 62 %	~ 45 %
3 Aborte	~ 75 %	~ 70 %	~ 55 %	~ 32 %
≥ 4 Aborte	< 65 %	< 60 %	< 45 %	> 25 %

Nach diesen Daten liegt die Wahrscheinlichkeit einer späteren Lebendgeburt in Abhängigkeit des maternalen Alters auch nach drei früheren Fehlgeburten immer noch bei bis zu 75 %.

2.9.1 Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten und Chromosomenaberrationen

50 bis 70 % der sporadischen Fehlgeburten sind auf eine Chromosomenanomalie, meist Aneuploidie, zurückzuführen (Simpson, 1980, Sánchez et al., 1999). Es wird angenommen, dass Chromosomenaberrationen wahrscheinlich auch ein Risikofaktor für wiederkehrende

Fehlgeburten sein können (Clifford et al., 1997, Brigham et al., 1999). Allerdings gibt es keine Einigung über die Häufigkeit dieser Anomalien bei wiederkehrenden Fehlgeburten und es finden sich widersprüchliche Angaben in der Literatur. Während einige Studien eine ähnliche Inzidenz aufwiesen (Coulam et al., 1996, Stephenson et al., 2002), fanden andere Autoren keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Raten zytogenetischer Anomalien bei Aborten zwischen Paaren mit und solchen ohne wiederkehrende Aborte (Stern et al., 1996, Marquard et al., 2010, Grande et al., 2012). Andere Studien berichteten davon, dass Embryonen mit normalen Karyotypen bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten häufiger vorkamen als in sporadischen, da eine zunehmende Anzahl früherer Fehlgeburten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Chromosomenanomalie zusammenhängt (Ogasawara et al., 2000, Sullivan et al., 2004). Diese Annahme konnte ebenfalls in anderen Studien gezeigt werden (Brigham et al., 1999, Li et al., 2002b, Morikawa et al., 2003). Somit ist die Inzidenz von embryonalen Chromosomenanomalien nach der Studie von Stephenson et al. (2002) daher bei Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten geringer ausgeprägt als bei Frauen mit sporadischen Fehlgeburten. Allerdings sind Choi et al. (2014) umgekehrt der Meinung, dass zytogenetische Anomalien häufiger in wiederkehrenden als in sporadischen Fehlgeburten auftraten. Darüber hinaus konnte in Studien von Regan et al. (1989) und Carp et al. (2001) gezeigt werden, dass Frauen mit einer früheren Lebendgeburt oder einer aneuploiden Fehlgeburt eine nachfolgend niedrigere Abortrate aufwiesen im Vergleich zu Frauen ohne Lebendgeburt oder euploidem Schwangerschaftsverlust in der Vorgeschichte.

2.10 Psychologische Komponente bei Fehlgeburten

Die Kenntnis des Karyotyps bei einer Fehlgeburt hilft der Patientin häufig, zu trauern und eine weitere Behandlung zu verfolgen (Lathi et al., 2007). Denn auch die psychischen Auswirkungen einer Fehlgeburt und insbesondere von wiederkehrenden Aborten sollten nicht unterschätzt werden (Rohde and Dorn, 2007, El Hachem et al., 2017, Farren et al., 2018). Das Trauma einer einmaligen Fehlgeburt wurde in Studien als „Schock“ bezeichnet, während das Trauma bei wiederkehrenden Aborten als „Belastung“ beschrieben wurde, da sich die Trauer oft über einen längeren Zeitraum mit der Erwartung weiterer Verluste erstreckt (Katz and Kuller, 1994). Die damit einhergehende beobachtete psychologische Reaktion ähnelt einer normalen „Trauerreaktion“. Patientinnen mit wiederkehrenden Fehlgeburten neigen zu erhöhter Wut, Depression, Angst, Trauer und Schuldgefühlen (Robinson, 2011, American Society for Reproductive Medicine, 2012b). Die Intensität und zeitlichen Abläufe solcher Trauerprozesse können bei betroffenen Frauen und ihren Partnern individuell sehr verschieden sein (Kersting, 2005). Das im Zusammenhang mit wiederkehrenden Aborten oft

genannte Konzept des „tender loving care (TLC)“ geht auf Veröffentlichungen von Stray-Pedersen and Stray-Pedersen (1984) und Stray-Pedersen and Stray-Pedersen (1988) zurück, das mit „liebvoller Fürsorge“ in der Früh-Schwangerschaft eine Senkung der Fehlgeburtssrate bei Frauen mit ungeklärten Aborten erzielen soll. Dabei stellten die Autoren der Studie fest, dass Frauen mit habituellen Aborten ohne auffällige Befunde, die eine spezifische vorgeburtliche Beratung und psychologische Unterstützung erhielten, eine nachfolgende Schwangerschaftsrate von 86 % hatten, verglichen mit 33 % bei Frauen ohne die spezielle Schwangerschaftsvorsorge. Auch Clifford et al. (1997) fanden heraus, dass eine unterstützende Behandlung in der frühen Phase der Schwangerschaft einen signifikant positiven Effekt auf den weiteren Ausgang der Schwangerschaft hatte. Allerdings fehlt dem Konzept des TLC als Interventionsmöglichkeit zur Abortprophylaxe eine wissenschaftliche Validierung mittels randomisierter kontrollierter Studien (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011, San Lazaro Campillo et al., 2017). Nach einer Fehlgeburt kann durch psychologische Interventionen allerdings das psychische Wohlbefinden stabilisiert und dadurch das Risiko stressbedingter Schwangerschafts-Komplikationen in einer nachfolgenden Schwangerschaft reduziert werden. Ein durchgängig empathischer und entlastender Umgang mit der Patientin (und ihrem Partner) ist daher unbedingt empfehlenswert (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) et al., 2022).

Das Thema der Fehlgeburt erfährt in der heutigen Zeit langsam mehr Aufmerksamkeit. Dennoch herrscht rund um das Thema großes Schweigen und spielt in der öffentlichen Wahrnehmung eine untergeordnete Rolle. Aufgrund der in der Regel psychisch sehr belastenden Situation kann die psychologische Unterstützung vielen Frauen und ihren Partnern bei der Bewältigung einer Fehlgeburt helfen, damit besser umzugehen und ihre Trauer auch zuzulassen, weil sie sich öffnen und darüber offen gesprochen wird. Daher sollte die psychologische Komponente bei Frauen mit Fehlgeburten nicht unterschätzt und ebenfalls Teil der Aufarbeitung werden. Auch wenn es aktuell keine randomisierten Studien zu diesem Thema gibt, wird die emotionale Unterstützung von den meisten Patientinnen und deren Partnern sehr geschätzt. Unabhängig von der Ursache der Fehlgeburt kann eine gründliche Nachsorge mit optimaler psychologischer Unterstützung den meisten Paaren zu einer erfolgreichen Lebendgeburt verhelfen (El Hachem et al., 2017).

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation und Teilnehmerinnen

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2014 haben sich in der Frauenklinik der Universitätsmedizin Mainz 808 allgemein gesunde Frauen wegen einer Fehlgeburt in der Frühschwangerschaft einer Kürettage unterzogen. Jeder Patientin wurde eine chromosomale Untersuchung mit Bestimmung des embryonalen Karyotypen angeboten.

Bei 406 Patientinnen konnte das Schwangerschaftsgewebe genetisch untersucht werden. Von diesen Patientinnen wurden aus den Akten folgende weitere Daten erhoben: das Alter der Patientin, die Parität und Gravidität, die Schwangerschaftswoche des aktuellen Aborts, die Anzahl früherer Fehlgeburten, eine mögliche Fertilitätsbehandlung, der histologische und zytogenetische Befund.

In den anderen 402 Fällen wurde aus verschiedenen Gründen keine Chromosomenanalyse durchgeführt:

- Ablehnung der zytogenetischen Untersuchung
- Gewebekontamination
- Fehlen der zytogenetischen Untersuchung

Patientinnen mit bekannten genetischen Anomalien bei einem der Elternteile wurden nicht in die Studie aufgenommen.

3.2 Zytogenetische Untersuchung

Die Chromosomen-Präparation, zytogenetische Auswertung und Befundung wurden vom Zytogenetischen Labor im Institut für Humangenetik an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Dabei erfolgte die zytogenetische Diagnostik sowohl nach Kurzzeitkultivierung (KZK) als auch nach Langzeitkultivierung (LZK) von Chorionzotten von Abortmaterial, wobei dieses gemäß Standardverfahren vom mütterlichen Gewebe getrennt, gründlich gespült, gereinigt und zur zytogenetischen Analyse geschickt wurde (Lathi and Milki, 2002). Hier wurden die Chromosomen bei der Chromosomenanalyse angefärbt und anhand ihrer Bänderung analysiert (vor allem GTG-Bänderung) und geordnet (Speicher, 2017).

Die Analyse der Präparate erfolgte mikroskopisch bei 100-facher Vergrößerung. Metaphasen mit guter Auflösung, kontrastreichen Banden und wenig Chromosomenüberlagerung wurden ausgesucht, bei 1000-facher Vergrößerung aufgenommen und durch eine digitale Karyotypisierungssoftware für die abschließende Analyse zusammengestellt (Janssen, 2014).

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte gemäß der aktuellen internationalen Standardnomenklatur ISCN.

3.3 Gründe für den Ausschluss aus der vorliegenden Arbeit

Wichtigstes Einschlusskriterium in unserer Studie war die zytogenetische Untersuchung von fetalem Gewebematerial. In 402 Fällen des gesamten Patientenkollektivs konnte keine Chromosomenanalyse durchgeführt werden. Diese Patientinnen wurden aus der Studie ausgeschlossen. In 12 Fällen wurde von den Patientinnen von Beginn an keine genetische Untersuchung gewünscht. Es erfolgten 4 Nachkürettagen, die ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie geführt haben. Bei insgesamt 140 Proben wurden zwar zytogenetische Untersuchungen anberaumt, eine Chromosomenanalyse konnte aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden: Bei Kontamination des fetalen Gewebes durch Pilze oder Bakterien, einer regressiven Veränderung der zum Teil spärlichen Plazentazotten oder einer Infektion konnte keine Zellkultur angelegt werden beziehungsweise die angelegten Zellkulturen zeigten keinerlei Zellwachstum. Bei 159 Patientinnen fand sich in der Akte weder ein Hinweis auf eine durchgeführte zytogenetische Untersuchung noch das Ergebnis des genetischen Karyotyps trotz entnommenem Material. In 31 Fällen konnten die Patientenakten im Archiv erst gar nicht begutachtet werden. Eine EUG wurde bei 56 Patientinnen nachgewiesen und führte ebenfalls zum Studienausschluss. In Abbildung 5 sind die Gründe, die zum Ausschluss aus der Studie geführt haben, veranschaulicht.

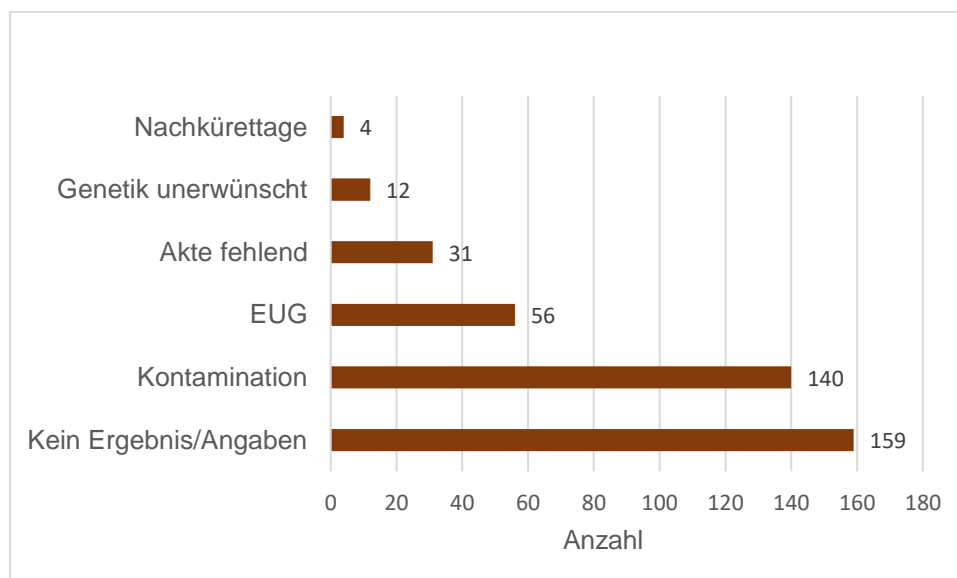


Abbildung 5: Gründe für den Studien-Ausschluss

3.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Analyse wurde das Statistikpaket SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago IL, USA), Software 22.0 verwendet und erfolgte mithilfe der Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI).

Eine Fehlgeburt wurde definiert als Verlust der Schwangerschaft, die durch Ultraschall und/oder histopathologische Untersuchung dokumentiert wurde. Die sporadische Fehlgeburt bezeichnet in der vorliegenden Arbeit eine Fehlgeburt ohne vorherige Aborte und ein wiederkehrender Abort wird bei mindestens zwei Fehlgeburten der Patientin gewertet. In der vorliegenden Arbeit sind wir nach den Kriterien der ESHRE vorgegangen, welche bei zwei oder mehr Fehlgeburten von einem habituellen Abortgeschehen spricht.

Als bekannte relevante kontinuierliche Variablen zur Beschreibung einer Schwangerschaft wurden das Alter der Mutter, die Parität und Graviddität, die Anzahl früherer Fehlgeburten sowie das Gestationsalter definiert. Zur Beschreibung chromosomaler Faktoren als Ursache für Fehlgeburten wurde die Ergebnisvariable eines normalen oder abnormalen embryonalen Karyotyps ausgewählt. Abnormale Aberrationen wurden in numerische und strukturelle Aberrationen unterteilt und in folgende Typen gegliedert: autosomale Trisomien, autosomale Monosomien, Polyploidien, strukturelle Aberrationen und Mosaik. Mosaik wurden in Betracht gezogen, wenn ein Anteil von über 10% unterschiedlicher chromosomaler Zelllinien gefunden werden konnte. Die Gruppe „Sonstige“ umfasste eine Kombination mehrerer numerischer und struktureller genetischer Störungen wie auch Zwillingsschwangerschaften.

Für die deskriptive Analyse wurden kategoriale Variablen verwendet, die als Gesamtzahlen und Prozentsätze zusammengefasst wurden. Ergebniswerte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Prozentsätze (%) ausgedrückt. Kontinuierliche Variablen wurden durch Berichtsmittel mit Standardabweichungen untersucht.

Der Zusammenhang zwischen verschiedenen kontinuierlichen Variablen wie Alter der Patientin und Parität und der Ergebnisvariablen Vorhandensein oder Fehlen einer Chromosomenstörung wurde unter Verwendung eines linearen Modells untersucht. Für Kreuztabellen wurde der sogenannte Exakte Fisher-Test durchgeführt. Als statistische Signifikanz wurde $p < 0,05$ angesehen. Um die Ergebnisse anzugeben, wurden Quotenverhältnisse (odds ratios, OR) mit 95%-Konfidenzintervallen verwendet. Es sollte als explorative Analyse betrachtet werden, und von daher p-Werte nur aus deskriptiven Gründen angegeben und im Zusammenhang mit den Effektschätzungen (OR/Mittelwertdifferenz) interpretiert werden. Um die Wechselwirkung zwischen den Begriffen Alter und Anzahl früherer

Fehlgeburten zu analysieren, wurde eine separate logistische Regression durchgeführt, wobei die Anzahl früherer Fehlgeburten als kontinuierliche Variable verwendet wurde.

Als unabhängige Variablen wurden das Alter der Patientin, die Parität und Gravidität, die Anzahl früherer Fehlgeburten und das Gestationsalter verwendet.

Das angegebene Quotenverhältnis (odds ratio, OR) wurde auf jährlicher Basis angewendet.

3.5 Gender-Erklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung verschiedengeschlechtlicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für jedes Geschlecht, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

4 Ergebnisse

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse stammen aus einem Patientenkollektiv mit insgesamt 406 Patientinnen, die wegen einer Fehlgeburt zur geplanten Abortkürrettage zwischen 2010 und 2014 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen wurden und deren Schwangerschaftsgewebe erfolgreich karyotypisiert werden konnte.

4.1 Darstellung der genetischen Befunde

Von insgesamt 406 fetalen Gewebeproben zeigte sich in 145 Fällen (35,7%) ein normaler embryonaler Karyotyp. In 261 Fällen (64,3%) zeigte sich eine Chromosomenaberration (siehe Tabelle 5) im abortierten zytogenetisch diagnostizierten Gewebe. Das bedeutet, dass die Chromosomensätze zahlenmäßig und/oder strukturell vom normalen Chromosomensatz 46,XX beziehungsweise 46,XY abwichen.

Tabelle 5: Häufigkeit und Art der zytogenetischen Befunde (Aufgrund von Rundungen kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100% abweichen.)

	Anzahl an Fällen	Beispiele
Normaler embryonaler Karyotyp	145/406 (35,7%)	46,XX und 46,XY
Abnormaler embryonaler Karyotyp	261/406 (64,3%)	
- Numerische Aberrationen	226/261 (86,6%)	
▪ Trisomien (inkl. doppelte Trisomien)	160	47,XX oder 47,XY +2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22
▪ Triploidien	27	69,XXX; 69,XXY; 69,XYY
▪ Tetraploidien	12	92,XXXX; 92,XXYY
▪ Monosomien	27	45,X0; 45,XX-18; 45,XY-21
- Strukturelle Aberrationen	18/261 (6,9%)	46,XX+13,rob(13;13) (q10;q10); 46,XX,add(14)(q32)
- Mosaik	9/261 (3,4%)	mos 46,XY,del(18)(q21)[5] / 46,XY[8]
- Sonstige	8/261 (3,1%)	

4.1.1 Numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen

Unter dem mittels zytogenetischer Chromosomenanalyse untersuchten Abortmaterial stellten die mit Abstand größte Gruppe der Chromosomenanomalien die numerischen Aberrationen

mit 86,6% (n=226/261). In dieser Gruppe waren die autosomalen Trisomien mit 70,8% (n=160/226) am stärksten vertreten, gefolgt von den Karyotypen der Polyploidien mit 17,3% (n=39/226) – davon Triploidien in jeweils 27 und Tetraploidien in jeweils 12 Fällen – und von den Monosomien mit 11,9% (n=27/226). In nur 18 Fällen (6,9%) wurden strukturelle Aberrationen zytogenetisch diagnostiziert. Mosaik lagen in 9 Fällen (3,4%) vor und zu der Gruppe der sonstigen gefundenen Fälle zählten mit einem Anteil von 3,1% (n=8/261) aller Chromosomenanomalien eine Kombination aus Monosomien/Trisomien, Mehrfach-Trisomien und -Triploidien. Eine Zusammenfassung der ermittelten Ergebnisse bietet Abbildung 6.

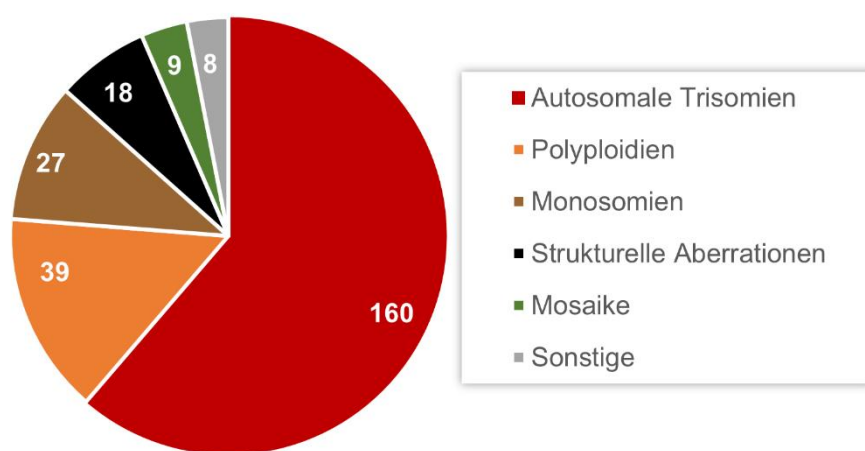


Abbildung 6: Chromosomenaberrationen im fetalen Gewebe

Sämtliche autosomale Trisomien, bis auf Chromosom 1 und 19, konnten karyotypisiert werden. Die Häufigkeit der verschiedenen Trisomien variierte dabei stark. Unter den autosomalen Trisomien fanden sich gehäuft die Trisomie 16 (24,4%), Trisomie 22 (12,5%), Trisomie 21 (7,5%), Trisomie 13 (6,3%) und Trisomie 18 (3,8%). Die Gruppe der anderen, einfachen Trisomien umfasste 65 Fälle (40,6%). Doppelte Trisomien fanden sich in 5% (n=8) der Fälle.

4.1.2 Verhältnis von Trisomien zu Monosomien

Von den insgesamt 261 identifizierten Aneuploidien waren 27 Fälle das Ergebnis einer Monosomie und 152 Fälle das Ergebnis eines einfachen trisomischen Chromosomensatzes. Daraus ergibt sich für die beiden ein Trisomie/Monosomie-Verhältnis von 5,6. Frauen jünger als 35 Jahren zeigten im abnormalen Karyotyp anteilig mehr Monosomie X-Fälle (19/27), dafür weniger einfache Trisomie-Konstellationen (59/152). Bei Frauen in einem Alter von

mindestens 35 Jahren war dies genau andersherum: einfache Trisomien waren im aberranten Karyotyp häufiger vertreten (93/152) als Monosomie X (8/27). Doppelte Trisomien wurden wie bereits erwähnt in acht Fällen gefunden (8/160). Damit zeigte sich eine Zunahme der Monosomien bei jüngeren Frauen mit fortschreitend zunehmenden Trisomien in der älteren Patientengruppe.

4.1.3 Gonosomenkonstellation bei triploiden Karyotypen im Abortmaterial

Im triploiden Chromosomensatz fand sich ein Geschlechterverhältnis hinsichtlich $XXX:XXY:XYX = 16:10:1$.

4.1.4 Gonosomenkonstellation bei tetraploiden Karyotypen im Abortmaterial

Bei den Tetraploidien, die im fetalen Gewebe für den Abort ursächlich waren, zeigte sich ein Geschlechterverhältnis von $XXXX:XXYY = 6:6$.

4.1.5 Geschlechterverhältnis im euploiden Karyotyp

Es ließ sich ein nahezu ausgeglichenes Geschlechterverhältnis unter den Aborten mit unauffälligem Karyotyp finden mit 0,99 (männlich : weiblich = 72:73). Mit 50,34% überwog der weibliche Anteil der euploiden Chromosomen nur knapp den zytogenetisch gefundenen männlichen Karyotypen (siehe Kapitel 4.5, Tabelle 7).

4.2 Studienpopulation: Gruppeneinteilung anhand von Patienteneigenschaften

Die Patientinnen wurden hinsichtlich der im Vorfeld erhobenen klinischen Daten aus den Patientenakten sortiert. Die Patienteneigenschaften werden in Tabelle 6 aufgezeigt.

Tabelle 6: Patienteneigenschaften (Aufgrund von Rundungen kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 % abweichen.)

	Alle Patienten	Gruppe I (abnormaler embryonaler Karyotyp)	Gruppe II (normaler embryonaler Karyotyp)	p-Wert
N (Anzahl)	406	261 (64,3 %)	145 (35,7 %)	
Alter der Mutter (Jahre)	32,5 ($\pm 6,11$)	33,35 ($\pm 6,14$)	31,0 ($\pm 5,77$)	$p < 0,001$
Parität	0,8 ($\pm 0,97$)	0,86 ($\pm 0,95$)	0,7 ($\pm 1,0$)	$p = 0,39$
Gravidität	2,43 ($\pm 1,51$)	2,41 ($\pm 1,46$)	2,46 ($\pm 1,61$)	
Anzahl der Fehlgeburten	0,49 ($\pm 0,85$)	0,45 ($\pm 0,81$)	0,57 ($\pm 0,93$)	$p = 0,039$
Gestationsalter (SSW)	10,37 ($\pm 2,25$)	10,54 ($\pm 2,2$)	10,07 ($\pm 2,33$)	$p = 0,06$
Sporadische Fehlgeburt	N = 274	179 (65,3 %)	95 (34,7 %)	
≥ 2 Fehlgeburten	N = 132	82 (62,1 %)	50 (37,9 %)	

Das Patientenkollektiv aus 406 Patientinnen wurde in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe I umfasste alle Patientinnen, bei denen das Abortmaterial karyotypische Auffälligkeiten zeigte. Gruppe II beinhaltete alle Patientinnen, bei denen das Abortmaterial einen normalen Karyotypen aufwies. Das Durchschnittsalter aller in die Studie aufgenommenen Patientinnen betrug 32,51 Jahre ($\pm 6,11$). Die jüngste Patientin war 17 Jahre alt, die älteste 49 Jahre. In Gruppe I waren die Patientinnen im Schnitt 33,35 Jahre ($\pm 6,14$) alt und damit älter als die Patientinnen der Gruppe II. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Die durchschnittliche Gravidität aller Patientinnen betrug 2,43 ($\pm 1,51$) und reichte von einer bis zehn Schwangerschaften. In der Gruppe II waren die Patientinnen ein- bis neunmal schwanger ($2,4 \pm 1,61$). In der Gruppe I konnten sogar bis zu zehn Schwangerschaften verzeichnet werden ($2,4 \pm 1,46$).

Die Anzahl an vorausgegangenen Fehlgeburten lag bei allen Patientinnen im Mittel bei 0,49 ($\pm 0,85$) und erstreckte sich dabei in Einzelfällen bei bis zu fünf Fehlgeburten. Bei der Betrachtung von Chromosomenstörungen in Abhängigkeit von der Anzahl früherer Aborte

zeigte sich eine statistische Signifikanz von $p=0,039$. Dies wird im weiteren Verlauf näher beleuchtet.

Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer bei allen Patientinnen betrug 10,37 Wochen ($\pm 2,25$). In der Gruppe I dauerte die Schwangerschaft im Schnitt 10,54 Wochen ($\pm 2,2$) und reichte von 6 bis 21 Wochen, verglichen mit durchschnittlich 10,06 Wochen ($\pm 2,33$) in der Gruppe II mit 5 bis 20 Schwangerschaftswochen. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,06$). Es lässt sich jedoch eine Tendenz sehen. In der Parität unterschieden sich die beiden Patientinnengruppen nicht ($p=0,39$).

Fehlgeburten wurden als sporadisch eingestuft, wenn die Patientin nur einen Abort hatte. Insgesamt erlitten 274 Patientinnen (67,5%) in der vorliegenden Studie eine einzelne (sporadische) Fehlgeburt, wobei in 65,3% der Fälle ein abnormaler Karyotyp des Embryos nachzuweisen war (179/274) und in 95 Fällen (34,7%) ein normaler Karyotyp gefunden wurde. Bei 132 Patientinnen (32,5%) fand bereits mehr als ein Abort statt: 87 Patientinnen hatten zwei vorangegangene Fehlgeburten und 45 Patientinnen bereits drei oder mehr rezidivierende Aborte. In 243 Fällen waren die Patientinnen jünger als 35 Jahren und 163 Patientinnen waren mindestens 35 Jahre alt (siehe Tabelle 7).

4.3 Die Rolle des mütterlichen Alters

Das mütterliche Alter war der einzige signifikante Prädiktor für gefundene chromosomale Anomalien ($p < 0,001$; OR 1,06; 95% KI 1,03-1,11 log Regression, χ^2). Um den möglichen Effekt des maternalen Alters auf die Häufigkeit von Aneuploidien im abortierten Material zu bestimmen, wurden die Patientinnen in zwei Untergruppen aufgeteilt: Patientinnen unter 35 Jahren und Patientinnen über 35 Jahren. Ein maternales Alter von 35 Jahren wurde aufgrund der Ergebnisse früherer Studien, die herausgefunden haben, dass abnormale Karyotypen mit zunehmendem mütterlichen Alter, insbesondere über 35 Jahren, mit größerer Wahrscheinlichkeit sowohl für sporadische als auch für einen wiederkehrenden Abort verantwortlich zu sein scheinen, als sogenannter Cut-Off-Wert zwischen den beiden Gruppen gewählt (Nybo Andersen et al., 2000, Sullivan et al., 2004). Die Rate an embryonalen Anomalien lag bei Patientinnen jünger als 35 Jahren bei 56,4% (138/244) und bei Patientinnen mit einem Alter von mindestens 35 Jahren bei 76,1% (123/162). Bei allen Patientinnen stieg die Wahrscheinlichkeit chromosomaler Aberrationen im abortierten Material mit jedem Lebensjahr um 6,4% an. Abbildung 7 zeigt die Prävalenz von Chromosomenanomalien des Embryos mit zunehmendem Alter der Mutter.

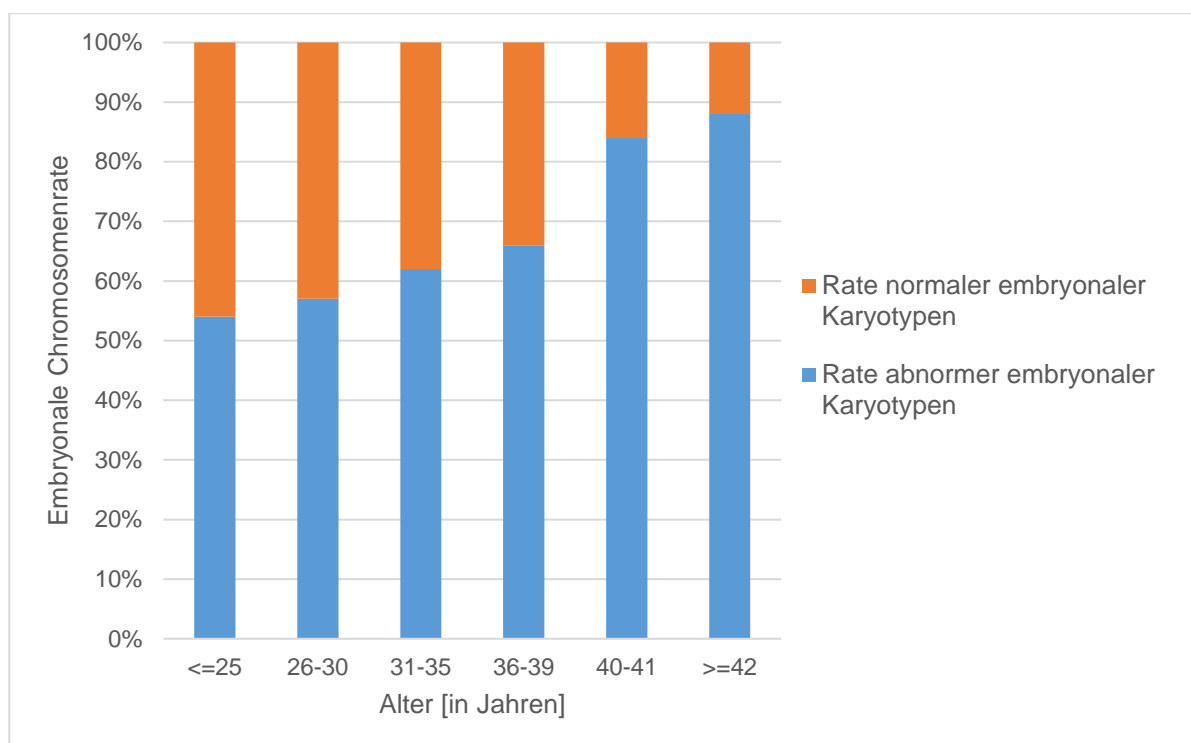


Abbildung 7: Embryonaler Karyotyp in Abhängigkeit vom maternalen Alter

4.4 Die Rolle früherer Fehlgeburten

Die Gesamtprävalenz eines auffälligen Karyotypen bei sporadischen Fehlgeburten betrug 65,3% und nach mehr als einer Fehlgeburt 62,1%. Patientinnen mit mindestens zwei Fehlgeburten in ihrer reproduktiven Vorgeschichte zeigten eine geringere Anzahl von Chromosomenstörungen als Patientinnen nach einer Fehlgeburt ($p=0,039$; OR 0,768; 95% KI 0,60-0,99 log Regression x^2). Insgesamt reduzierte jede weitere Fehlgeburt die Wahrscheinlichkeit von Chromosomenaberrationen um 23,15%.

4.5 Die Rolle des mütterlichen Alters und früherer Fehlgeburten

Normale und abnormale embryonale Karyotypen bei sporadischen und früheren Fehlgeburten wurden für jedes Jahr geschätzt. Es zeigte sich, dass Frauen unter 35 Jahren mit mindestens zwei Fehlgeburten in ihrer Vorgeschichte eine geringere Wahrscheinlichkeit für Chromosomenaberrationen im abortierten Material aufwiesen als Frauen nach einer sporadischen Fehlgeburt (50,7% vs. 58,9%) ($p=0,014$; OR 0,668; 95% KI 0,48-0,91 log Regression, x^2). Jede weitere Fehlgeburt bei Frauen unter 35 Jahren verringerte die Wahrscheinlichkeit, bei einer Fehlgeburt eine Chromosomenstörung zu finden, um 33,16%. Bis zum 34. Lebensjahr zeigte sich eine geringere Rate auffälliger embryonaler Karyotypen

nach rezidivierenden Fehlgeburten im Vergleich zu sporadischen Aborten (siehe dazu Abbildung 8). Bei Patientinnen in einem Alter von mindestens 35 Jahren zeigte sich im Gegensatz dazu eine höhere Anzahl von karyotypischen Auffälligkeiten nach wiederkehrenden Aborten (82,4%) als nach Spontanaborten (75,5%) ($p=0,59$; OR 1,14; 95% KI -0,72-1,92 log Regression, χ^2) (Vergleich dazu Anhang I: Zytogenetische Befunde des fetalen Gewebes unterteilt nach maternalem Alter und Anzahl früherer Fehlgeburten).

Es zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem maternalen Alter und rezidivierenden Aborten mit einem p -Wert von $<0,05$ ($p=0,03227$; OR 1,061; 95% KI 1,009-1,125 log Regression, χ^2).

Andere Parameter wie Parität und Gestationsalter hatten keinen Einfluss auf die Prävalenz von abnormalen embryonalen Karyotypen ($p=0,39$ beziehungsweise $p=0,06$).

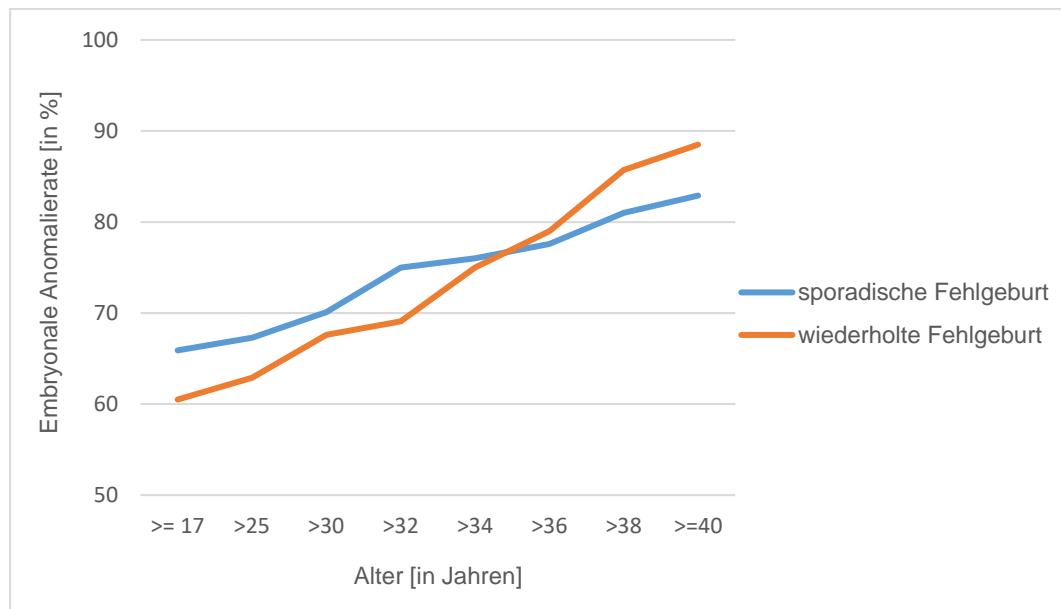


Abbildung 8: Chromosomenaberration in Abhängigkeit vom Alter bei sporadischen und früheren Fehlgeburten

Die Darstellung der einzelnen genetischen Auffälligkeiten in den Altersgruppen zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Zytogenetische Befunde des fetalen Gewebes in Abhängigkeit vom Alter (Aufgrund von Rundungen kann die Summe der Prozentwerte geringfügig von 100 % abweichen.)

	< 35 Jahre (244/406)	≥ 35 Jahre (162/406)
Gruppe I (auffälliger Karyotyp)	138/243 (56 %)	123/163 (76,1 %)
Numerische Aberrationen	N = 114	N = 112
- Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	3 (30 %)	7 (70 %)
- Trisomie 16	16 (41 %)	23 (59 %)
- Trisomie 18 (Edwards-Syndrom)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)
- Trisomie 21 (Down-Syndrom)	3 (25 %)	9 (75 %)
- Trisomie 22	5 (25 %)	15 (75 %)
- Doppelte Trisomie	3 (37,5 %)	5 (62,5 %)
- Andere Trisomien	28 (43 %)	37 (57 %)
- Triploidien	22 (81,5 %)	5 (18,5 %)
- Tetraploidien	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)
- Monosomien	19 (70,4 %)	8 (29,6 %)
Strukturelle Aberrationen	N = 15	N = 3
	15 (83,3 %)	3 (16,7 %)
Mosaikbefunde	N = 8	N = 1
	8 (88,9 %)	1 (11,1 %)
Sonstige	N = 1	N = 7
	1 (12,5 %)	7 (87,5 %)
Gruppe II (unauffälliger Karyotyp)	N = 106	N = 39
- Weiblich	52 (71,2 %)	21 (28,8 %)
- Männlich	54 (75 %)	18 (25 %)

4.6 Die Rolle des histopathologischen Befundes

In allen 406 fetalen Gewebeproben war nach Eingang des Abortmaterials auch ein histopathologischer Befund erstellt worden.

Es fanden sich folgende Befunde:

- intradeciduale und/oder intervillöse Hämatome als Zeichen einer Zirkulationsstörung
- hämorrhagische Nekrosen
- Zottenstromafibrose mit und ohne hydropischer Schwellung
- Entwicklungsstörungen der Chorionzotten mit und ohne Anteile einer Partialmole

- regressive Veränderungen der Plazenta
- Kalzifizierungen
- termingerechter Entwicklungsstand der Chorionzotten

Aus den histopathologischen Befunden kann kein Rückschluss zu den genetischen Befunden gezogen werden. Die histopathologischen Befunde lassen sich nicht klassifizieren. Außerdem bleibt unklar, ob die histopathologischen Befunde die Ursache oder die Folge des Abortes sind.

5 Diskussion

Die vorliegende Studie macht noch einmal die große Rolle, die genetische Aberrationen beim embryonalen Gewebe bei Aborten spielen, deutlich. In 64,3% der Fälle ergab sich eine genetische Ursache für den Abort. Zwei Faktoren scheinen dabei relevant: das maternale Alter und die Anzahl an Fehlgeburten. Denn es fiel auf, dass Frauen, bei denen keine genetische Ursache gefunden wurde, signifikant jünger waren und eine signifikant höhere Anzahl an rezidivierenden Aborten erlitten. Je höher also die Anzahl an Aborten war, desto seltener gab es genetische Auffälligkeiten. Jede weitere Fehlgeburt bei einer Patientin reduzierte die Wahrscheinlichkeit für genetische Auffälligkeiten des Embryos um 23,15%. Das Alter war in unserer Analyse der einzige signifikante Prädiktor für chromosomale Veränderungen des Abortmaterials. Mit jedem Lebensjahr zeigte sich eine Risikosteigerung um 6,4%.

Betrachtet man beide Faktoren zusammen, so zeigt sich ein Cut-Off-Wert im 34. Lebensjahr. Bis zum Alter von 34 Jahren hatten Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten eine niedrigere Rate an genetischen Auffälligkeiten des Abortmaterials als Frauen im selben Alter, die einen sporadischen Abort erlitten. Das ist ab einem Alter von 35 Jahren nicht mehr nachzuweisen. Es ist also davon auszugehen, dass die jungen Frauen oft auch andere Abortursachen haben müssen.

Bei etwa 10 bis 15% aller klinisch anerkannten Schwangerschaften kommt es zu einer Fehlgeburt. Hierbei machen sich die betroffenen Frauen nicht nur Gedanken über die Ursache der Fehlgeburt, sondern auch über das Risiko für ein erneutes Auftreten. Embryonale oder elterliche Chromosomenaberrationen, Antiphospholipid-Syndrom, Uterusanomalien, Thrombophilie, endokrine Störungen oder Spermienqualität und Lebensstilfaktoren werden alle als mögliche Ursachen für einen Abort angesehen (American Society for Reproductive Medicine, 2012b). Unter diesen ist der Großteil (50 bis 76%) auf eine embryonale Aneuploidie zurückzuführen (Eiben et al., 1990, Schmidt-Sarosi et al., 1998, Sánchez et al., 1999, Lathi and Milki, 2002, Hogge et al., 2003, Spandorfer et al., 2004, Muñoz et al., 2010). Die Prävalenz abnormaler embryonaler Karyotypen wurde mit 57% (Stern et al., 1996), 29% (Carp et al., 2001), 46% (Stephenson et al., 2002), 25,4% (Sullivan et al., 2004) und 55,1% (Sugiura-Ogasawara et al., 2012) bereits in unterschiedlichen Studien gemeldet. Mit einer Chromosomenanomalierate von 64,3% in der vorliegenden retrospektiven Analyse lässt sich unser Ergebnis gut mit den Zahlen aus der Literatur vergleichen. In unseren Daten zeigten sich Embryonen mit abnormalen Karyotypen signifikant höher bei sporadischen Fehlgeburten als bei wiederkehrenden Aborten (65,3% versus 62,1%). Diese Tendenz konnte auch in weiteren Studien herausgefunden werden (Ogasawara et al., 2000, Nikitina et al., 2016). Betrachtet man aber verschiedene Altersgruppen, kommt man zu einem anderen Schluss.

Interessanterweise zeigten unter 35-jährige Frauen mit einem sporadischen Abort eine höhere Rate an genetischen Auffälligkeiten im abortierten Material im Vergleich zu Frauen im gleichen Alter mit einem habituellen Abortgeschehen (58,9% versus 50,7%). Dieses Ergebnis konnten wir bis einschließlich einem Alter von 34 Jahren beobachten. Ab einem Alter von 35 Jahren zeigte sich ein anderes Bild: Die Rate an auffälligen embryonalen Karyotypen lag bei den Patientinnen mit rezidivierenden Aborten bei 82,4% und bei den Patientinnen, die einen ersten Abort erlitten hatten, bei 75,5%. Diese beiden Gruppen waren nicht statistisch signifikant verschieden. Bei den über 35-Jährigen ist der Effekt des mütterlichen Alters viel deutlicher als der Effekt von wiederkehrenden Fehlgeburten. Diese Tatsache bestätigt nicht nur, dass ein abnormaler embryonaler Karyotyp die häufigste Ursache für Fehlgeburten ist (Stephenson et al., 2002, Franasiak et al., 2014), sondern auch, dass das Risiko eines erneuten Auftretens von Chromosomenaberrationen hauptsächlich vom Alter der Mutter abhängt, da ein zunehmendes maternales Alter mit einer höheren Aneuploidierate einhergeht (Warburton et al., 1987, Risch et al., 1988, Cowchock et al., 1993, Nybo Andersen et al., 2000, Hassold and Hunt, 2001, Gold et al., 2010). Dieser Zusammenhang konnte insbesondere für trisome Chromosomenaberrationen vielfach gut belegt werden (Lippman and Aymé, 1984, Hassold and Chiu, 1985, Warburton, 1987, Stephenson et al., 2002), die dabei die häufigste Ursache für Fehlgeburten darstellen. Auch in der vorliegenden Arbeit waren autosomale Trisomien unter allen gefundenen Chromosomenstörungen am stärksten vertreten (70,8%), gefolgt von Polyploidien (17,3%) und Monosomien (11,9%). Diese Ergebnisse decken sich mit denen früherer Studien (Simpson and Bombard, 1987, Benirschke, 1990, Philipp and Kalousek, 2003, Philipp et al., 2004, Muñoz et al., 2010, Soler et al., 2017). Unter den autosomalen Trisomien fanden sich in unserer Studie in absteigender Reihenfolge gehäuft die Trisomien 16, 22, 21, 13 und Trisomie 18. Bis auf die Chromosomen 1 und 19 wurden alle weiteren Trisomien zytogenetisch diagnostiziert. Diese Ergebnisse entsprechen bereits denen aus anderen Publikationen. Auch in diesen Studien wurde gezeigt, dass insbesondere bei embryonalen Aborten Trisomien fast aller Autosomen gefunden werden können und dass bei einer Trisomie vor allem die Chromosomen 16, 21 und 22 mitunter am häufigsten betroffen sind (Hassold et al., 1980, Hassold and Jacobs, 1984, Eiben et al., 1990, Hassold et al., 1996, Stephenson et al., 2002, Philipp et al., 2005, Subramaniam et al., 2014). Der Grund, warum bestimmte Arten von Chromosomenaberrationen, wie autosomale Monosomien selten sind oder Fehlgeburten mit Trisomie 1 fehlen, ist derzeit noch unbekannt. Hierbei geht Simpson (1992) allerdings davon aus, dass diese Chromosomenstörungen bereits für sehr frühe Aborte verantwortlich sind. Während das Risiko für Trisomien mit dem maternalen Alter ansteigt, stimmen wir bei Monosomien und Polyploidien mit dieser Annahme nicht überein. Bei den in dieser Arbeit nachgewiesenen Monosomie X-Karyotypen lag bei der Mehrzahl (19/27) das mütterliche Alter zwischen 18 und 33 Jahren und war damit nicht erhöht (<35 Jahren). Somit korreliert das

Auftreten einer Monosomie X nicht mit einem erhöhten Alter der Mutter (Neuber et al., 1993). Auch Spontanaborte mit Polyploidien fanden sich nach einigen Studien häufiger bei jüngeren Frauen (Eiben et al., 1990, Neuber et al., 1993). Dies kann auch hinsichtlich unserer Ergebnisse bestätigt werden: mit insgesamt 33 Fällen war der Anteil an Polyploidien bei Frauen jünger als 35 Jahren deutlich höher ausgeprägt als in der älteren Gruppe (84,6% versus 15,4%). Strukturelle Chromosomenanomalien wurden in unserer Arbeit mit einem Anteil von 6,9% aller aberranten Karyotypen gefunden (18/261). Auch wenn dieses Ergebnis sehr wenig erscheint, ist es auffällig, dass die Mehrzahl dieser strukturellen Aberrationen in der Gruppe der Patientinnen mit einem Alter jünger als 35 Jahren zu finden war. Diese Erkenntnis konnten auch Grande et al. (2012) in ihrer Studie machen.

Eine Reihe von Studien berichtet, dass das zunehmende maternale Alter auch ein Risikofaktor für wiederkehrende Fehlgeburten ist (Warburton, 1987, Cauchi et al., 1991, Cowchock et al., 1993, Grande et al., 2012, Lund et al., 2012); andere konnten dies nicht bestätigen (Parazzini et al., 1988). Entsprechend der bekannten altersabhängig abnehmenden Oozytenqualität verbunden mit steigenden Aneuploidieraten, insbesondere über dem 35. Lebensjahr (Sullivan et al., 2004), fanden wir eine höhere Gesamtanzahl an chromosomalen embryonalen Anomalien in der älteren Patientengruppe im Vergleich zur jüngeren (76,1% versus 56%). Unser Ergebnis stimmt mit der Studie von Ogasawara et al. (2000) darin überein, dass eine zunehmende Prävalenz von genetischen Aberrationen von Abortmaterial der letzten zehn Jahre aufgrund des maternalen Alters gefunden werden konnten. Ähnliche Abnormalitätsraten nach drei und mehr Fehlgeburten als nach einem Abort (78% versus 70%, $p=0,28$) wurden von Marquard et al. (2010) bei Patientinnen von mindestens 35 Jahren berichtet. Die Prävalenz abnormaler embryonaler Karyotypen war in unserer Studie bis zu einem maternalen Alter von 34 Jahren nach einer Fehlgeburt höher als nach zwei und mehr Aborten. Eine echte Grenze wurde ab einem Alter von 35 Jahren gefunden. Aufgrund der bekannten Auswirkungen der Fruchtbarkeit auf Eizellen- und Embryoqualität stieg das Risiko, eine Aneuploidie zu finden, bei diesen Frauen mit jeder weiteren Fehlgeburt an. Daher war es bei der Gruppe von Patientinnen von mehr als 35 Jahren wahrscheinlicher, dass die fetalen Chromosomenanomalien weiter zunahmen, unabhängig von der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten. Im Gegensatz dazu könnte in der jüngeren Gruppe eine vermutlich kürzere Zeit bis zur Schwangerschaft und bessere Embryoqualität jede weitere Fehlgeburt auf andere abortassoziierte Pathologien hinweisen. Allein aufgrund des jüngeren Alters reduzierte sich die Wahrscheinlichkeit embryonaler chromosomaler Auffälligkeiten mit jeder weiteren Fehlgeburt um 33,16%. Hinsichtlich der Gesamtprobenanalyse der Studie und bei der jüngeren Population bis einschließlich 34 Jahren stimmte unser Ergebnis mit den Ergebnissen anderer Publikationen überein, die über einen ähnlich hohen Anteil normaler Karyotypen nach

früheren Aborten berichteten als nach sporadischen Fehlgeburten (Ogasawara et al., 2000, Sullivan et al., 2004, Grande et al., 2012, Nikitina et al., 2016). Bei den über 35-jährigen Patientinnen war die Anzahl abnormaler Karyotypen nach früheren Aborten höher als nach einer Fehlgeburt, jedoch war der Unterschied nicht signifikant (82,4 % versus 75,5 %; $p=0,59$). Dazu gibt es in der Literatur kontroverse Diskussionen.

Viele Berichte haben nahegelegt, dass der abnormale embryonale Karyotyp nicht nur zu sporadischen, sondern auch zu wiederkehrenden Fehlgeburten beiträgt (Stern et al., 1996, Carp et al., 2001, Stephenson et al., 2002, Sullivan et al., 2004). Dabei stieg die Fehlgeburtsrate mit der Anzahl vorausgegangener Fehlgeburten signifikant an (mit $p = 0,0047$ nach Ogasawara et al., 2000). Allerdings besteht keinerlei Einigkeit in der Häufigkeit und Verteilung der karyotypisierten Aborte bei sporadischen und nach wiederkehrenden Fehlgeburten in der Literatur. Nach Ergebnissen von Ogasawara et al. (2000) nahm die Häufigkeit abnormaler embryonaler Karyotypen mit der Anzahl vorausgegangener Aborte signifikant ab ($p=0,013$) und die von normalen embryonalen Karyotypen signifikant mit der Anzahl früherer Fehlgeburten zu ($p=0,011$). Diese Tatsache wurde auch in der Studie von Nikitina et al. (2016) bestätigt, die herausfanden, dass die Häufigkeit von Aborten mit einem normalen Karyotypen bei Patientinnen mit habituellem Abortgeschehen signifikant höher war als bei Patientinnen mit einer sporadischen Fehlgeburt (53,1 % versus 43,3 %; $p < 0,01$). Diese Ergebnisse können wir mit unseren Daten bei Frauen bis zum 34. Lebensjahr bestätigen.

Weitere frühere Publikationen ermittelten ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten in der nachfolgenden Schwangerschaft, wenn ein unauffälliger embryonaler Karyotyp im fetalen Gewebe gefunden wird (Hassold, 1980, Morton et al., 1987, Warburton et al., 1987). Einige Studien sahen in der höheren Häufigkeit euploider Fehlgeburten bei Frauen mit wiederkehrenden Aborten die Möglichkeit, dass noch andere Faktoren mit dem Auftreten von rezidivierenden Fehlgeburten assoziiert sein können. Dies stimmt mit den Feststellungen von Warburton et al. (1987), die ebenfalls ein erhöhtes Risiko für eine chromosomal normale Fehlgeburt nach einem vorherigen unauffälligen Abort zeigen, sobald nach maternalem Alter stratifiziert wurde. Andere Studien fanden wiederum keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Fehlgeburten und den Chromosomenanomalien (Coulam et al., 1996, Stern et al., 1996, Marquard et al., 2010, Grande et al., 2012, Yang et al., 2020). Plausible Erklärungen für diese unterschiedlichen Befunde finden sich zum einen in der Stratifizierung nach maternalem Alter, der als Störfaktor fungierte: während einige Studiengruppen Patientinnen ab 35 Jahren umfassten (Marquard et al., 2010), untersuchten andere Autoren einen breiteren Altersbereich (Stern et al., 1996, Yang et al., 2020). Ein weiterer Grund für diese Diskrepanz stellen die fehlenden einheitlichen Kriterien für die Definition eines habituellen Abortgeschehens (nach zwei oder drei Fehlgeburten) dar (Vergleich Marquard et al., 2010, Grande et al., 2012).

5.1 Konsequenzen bei habituellem Abortgeschehen

Nicht nur die Definition eines habituellen Abortgeschehens unter den verschiedenen Gesellschaften bildet eine Grundlage für Diskussionsstoff. Die Ätiologie vom habituellen Abortgeschehen ist oft unklar und kann multifaktoriell bedingt sein, zusätzlich mit vielen Kontroversen bezüglich Diagnose und Behandlung einhergehen.

Das Management von Frauen mit wiederkehrenden Fehlgeburten ist und bleibt nach wie vor eine Herausforderung – sowohl für die betroffenen Frauen beziehungsweise Paare als auch für die behandelnden Ärzte. Wie bereits bekannt ist, stellen Chromosomenstörungen nach derzeitigem Wissen die häufigste genetische Ursache für Fehlgeburten dar. Aus genetischer Sicht ist es bedeutsam zu unterscheiden, welche genetische Diagnostik am Abortmaterial bei einem Spontanabort oder bei den Eltern bei habituellen Aborten möglich beziehungsweise angezeigt ist (Wieacker et al., 2005). Wenn eine maternal bedingte Ursache für ein habituelles Abortgeschehen festgestellt werden kann, dann sollte eine entsprechende Behandlung erfolgen, wie beispielsweise Hysteroskopie und Resektion des Uterusseptums, Gestagentherapie bei Lutealinsuffizienz, niedrig dosiertes Aspirin und Heparin bei APS sowie Diät und Bewegung bei mütterlicher Fettleibigkeit (Grande et al., 2012). Bei einem aneuploiden Testergebnis des abortierten Materials kann auf zusätzliche mütterliche Abklärungen verzichtet werden, was zur signifikanten Reduzierung der volkswirtschaftlichen Kosten führt (Wolf and Horger III, 1995) und eine bessere Prognose für nachfolgende Schwangerschaften bietet (Carp et al., 2001). Wenn im abortierten Gewebe eine unbalancierte chromosomale Translokation oder Inversion ermittelt wird, kann die Testung elterlicher Karyotypen und eine genetische Beratung mit eventueller Präimplantationsdiagnostik gerechtfertigt sein (Rubio et al., 2003, Bug et al., 2014, Dahdouh et al., 2015, Wang et al., 2017). Es bleibt jedoch ein Diskussionsthema, ob Paare mit habituellem Abortgeschehen auf Chromosomenanomalien untersucht werden sollen oder nicht (Larsen et al., 2013): Ein Argument für diese aufwändige Analyse ist die Beratung im Hinblick auf eine eventuelle Folgeschwangerschaft. Je nach genetischen Befunden ist auch eine Geburt eines Kindes mit angeborenen Defekten und geistiger Retardierung beispielsweise aufgrund eines unbalancierten Karyotyps möglich; Argumente gegen das Angebot einer routinemäßigen Karyotypisierung für Paare mit wiederkehrenden Fehlgeburten beruhen hauptsächlich auf den Ergebnissen einer großen Studie mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von etwa sechs Jahren. Diese Studie zeigte, dass Paare mit mindestens zwei vorangegangenen Fehlgeburten die gleiche Chance auf ein gesundes Kind hatten wie Paare ohne jegliche Aborte in der Vorgeschichte (83% versus 84%). Außerdem besteht nur ein geringes Risiko (0,8%) von Schwangerschaften mit einem unbalancierten Karyotyp, die das zweite Trimenon überdauert (Franssen et al., 2006). Doch auch nach routinemäßigen Untersuchungen bleiben etwa 50% der Fälle von habituellen

Aborten weiterhin ungeklärt. So kann es für betroffene Frauen schwierig sein, sich für eine erneute Schwangerschaft zu entscheiden. Dennoch wird geschätzt, dass Paare mit idiopathischen Fehlgeburten eine Chance von bis zu 75% haben, eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erleben (Brigham et al., 1999, Li et al., 2002a, Li et al., 2002b, Habayeb and Konje, 2004).

Da Chromosomenanomalien die häufigste Ursache für Fehlgeburten darstellen, sollte eine genetische Analyse des Abortmaterials trotz der hohen Kosten bei habituellem Abortgeschehen erwogen werden.

Die Empfehlung zu einer genetischen Analyse des Abortmaterials und weiterführender Diagnostik erfolgt in den meisten Fällen bei der dritten Fehlgeburt. Aber mehrere Studien haben nun gezeigt, dass das Risiko einer erneuten Fehlgeburt nach zwei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten nur minimal geringer ist (24 bis 29%) als das von Frauen mit drei oder mehr Fehlgeburten (31 bis 33%) (Jaslow et al., 2010). Daher kann nach zwei aufeinanderfolgenden Fehlgeburten sinnvollerweise die Diagnostik und Behandlung initiiert werden, insbesondere bei Frauen älter als 35 Jahre oder bei bisher erfolglosen Schwangerschaftsversuchen (Sullivan et al., 2004, American Society for Reproductive Medicine, 2012b, Kutteh, 2015). Die Übersichtsarbeit von Popescu et al. (2018) beschrieb hierzu einen insgesamt kostengünstigen Algorithmus: unabhängig vom maternalen Alter sollte ab der zweiten Fehlgeburt eine chromosomale Microarray-Analyse durchgeführt werden. Erst nach euploiden Befunden sollte weitere Diagnostik nach amerikanischen Richtlinien durchgeführt werden. Mit diesem Algorithmus lässt sich in über 90% der Fälle der Grund für wiederholte Fehlgeburten finden (Robberecht et al., 2009). Die europäischen Richtlinien der ESHRE schlagen vor, genetische Analysen am abortierten Material zu Erklärungszwecken durchzuführen, wobei ebenfalls die Microarray-Analyse bevorzugt wird (Bender Atik et al., 2018).

Auch wenn die Ätiologie habitueller Aborte aktuell noch nicht vollständig geklärt ist, werden einige vielversprechende Therapieansätze diskutiert. Hierbei sind noch weitere Studien erforderlich, die diese multifaktoriell bedingte Krankheitsentität näher beleuchten, zumal immer noch bis zu 50% der wiederkehrenden Aborte ätiologisch ungeklärt bleiben.

5.2 Zytogenetische Chromosomenanalyse versus neuere Techniken

Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit empfahl die Chromosomenanalyse des abortierten Materials zusätzlich zu den herkömmlichen Tests bei der Bewertung von Frauen mit habituellem Abortgeschehen (Branch et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurden die fetalen Gewebeproben mithilfe der zytogenetischen Chromosomenanalyse durchgeführt, das

den Goldstandard zur Bewertung von Chromosomenanomalien bildet (Sugiura-Ogasawara et al., 2012, van den Berg et al., 2012), jedoch auch seine Limitationen hat. Damit kommen wir zu einem Teil der Einschränkungen der vorliegenden Studie. Für eine herkömmliche zytogenetische Chromosomenanalyse wird lebensfähiges (viales) Gewebe und Zellkultur benötigt. Mehrere Studien haben hierbei hohe Testausfallraten gefunden. Nach diesen ergab die standardmäßige Karyotypanalyse die doppelte Anzahl von weiblichen zu männlichen embryonalen Karyotypen aufgrund einer mütterlichen Zellkontamination (Kajii et al., 1980, Eiben et al., 1990, Strom et al., 1992, Fritz et al., 2001, Lathi et al., 2007, Robberecht et al., 2009, Del Fabro et al., 2011, Jobanputra et al., 2011). Wir konnten ebenfalls ein – wenn auch nur geringes – Überwiegen des weiblichen unauffälligen Karyotypen nachweisen (0,99 bei männlich : weiblich = 72:73). Daher ist es grundsätzlich schwierig, mit Sicherheit zu sagen, ob ein 46,XX-Ergebnis von einer maternalen Kontamination oder einem genetisch normalen Embryo herrührt (Bell et al., 1999). Betrachten wir die Gewebekontamination in unserer Studie bei den Patientinnen, die von der Analyse ausgeschlossen wurden, findet sich ein Anteil von 34,8 % (140/402), die möglicherweise mit neueren Techniken hätten bestimmt werden können.

Und genau bei diesen Einschränkungen der zytogenetischen Chromosomenanalyse setzen die neueren Techniken wie die Chromosomen-Microarray-Analyse (CMA, Array-CGH) oder FISH an. Diese können eine ergänzende Rolle zur Karyotypisierung spielen, insbesondere bei Kulturversagen oder maternaler Kontamination und dazu beitragen, zusätzliche Chromosomenanomalien im abortierten Material zu identifizieren (Menten et al., 2009, Robberecht et al., 2009, Zhang et al., 2009). Sie bieten den Vorteil schneller Ergebnisse und höherer Auflösungen, allerdings sind die Kosten auch höher als der Goldstandard (van den Berg et al., 2012). Bei der FISH-Methode sind die Sonden begrenzt und können keine vollständige Kartierung des Chromosomenstatus garantieren; auch hier kann eine maternale DNA-Kontamination nicht ausgeschlossen werden (Wang et al., 2014, Wapner et al., 2012). Es gibt einige Hinweise darauf, dass die CMA beim Nachweis von Aneuploidien im Vergleich zur konventionellen Chromosomenanalyse effektiver sein kann (Reddy et al., 2012, Wapner et al., 2012). Microarray-Analysen haben sich gegenüber der Karyotypisierung aufgrund eines geringeren Kulturversagens als effektiver erwiesen, verzeichnen eine kleine inkrementelle diagnostische Ausbeute und sind empfindlicher für das Vorhandensein sogenannter Kopienzahlvarianten (CNV) (Pauta et al., 2018, Rosenfeld et al., 2015, Wang et al., 2020), welche es möglich machen, auch unbalancierte Translokationen zu erfassen. Somit liefert die Karyotypanalyse nicht nur eine Erklärung für den Verlust der Schwangerschaft, sondern gibt den Patientinnen in vielen Fällen einen emotionalen Abschluss.

Die zytogenetische Chromosomenanalyse stellte jahrelang die Standardmethode zur Identifizierung chromosomaler Anomalien dar. Hinsichtlich der bekannten Einschränkungen

einer konventionellen Karyotypisierung werden neuere Verfahren wie CGH oder FISH die Zellkultur zwar nicht ersetzen, aber ergänzend eingesetzt werden können, um mehr Anomalien im fetalen Abortmaterial zu identifizieren. Eine routinemäßige Chromosomenanalyse nach jeder Fehlgeburt erscheint ökonomisch einfach nicht umsetzbar zu sein.

5.3 Einschränkungen der vorliegenden Arbeit

In fast 50% der ursprünglich in Erwägung gezogenen 808 Patientinnen mit einem Abortgeschehen konnte keine Chromosomenanalyse durchgeführt werden (49,8% bei 402/808). Dies lag in der Mehrheit der Fälle (140/402) vor allem an den bekannten mütterlichen Kontaminationsrisiken bei weiblichen Feten, die bei der konventionellen Karyotypisierung gefunden werden können, was zu einer höheren Rate an euploiden weiblichen Karyotypen führt (Lathi et al., 2007, Robberecht et al., 2009). Aber auch eine Kontamination des fetalen Gewebes durch Pilze und Bakterien oder einer Infektion sowie unzureichendes beziehungsweise unvollständiges Abortmaterial führten zu einem Kulturabbruch. Auch der Wunsch, keine genetische Untersuchung des abortierten Materials zu veranlassen, musste respektiert werden (12/402). Damit hat sich das Kollektiv, das dieser Analyse zur Verfügung stand, schon deutlich reduziert.

Andere Limitationen dieser Analyse liegen in der fehlenden Berücksichtigung von weiteren anamnestischen Daten des betroffenen Paares. Zum einen sind es mögliche Risikofaktoren der Patientinnen selbst, die nicht bekannt und damit nicht in die Studie aufgenommen wurden. Daher sind wir nicht in der Lage, zwischen ungeklärten und erklärten wiederholten Aborten zu unterscheiden (Lund et al., 2012). Es liegen uns keine Daten hinsichtlich anderer Fertilitätsparameter, Blutgerinnungsstörungen, anatomische Eigenheiten oder zytogenetische Ergebnisse vorausgegangener Fehlgeburten oder von den Paaren selbst vor. Diese Parameter haben sehr wohl einen Einfluss auf das Abortgeschehen, das in dieser Studie nicht berücksichtigt blieb. Unser Fokus lag auf der Anzahl der Aborte und dem maternalen Alter.

Die histopathologischen Befunde lassen zudem keinen Schluss auf die Genetik des Embryos zu. Die Beschreibung des Abortmaterials bleibt unspezifisch, so dass nicht klar wird, ob die histologischen Veränderungen als Ursache oder als Effekt des Abortes zu sehen sind. Dieses Erkenntnis wird auch in der Studie von Goddijn and Leschot (2000) vermittelt, wonach im Allgemeinen histologische Merkmale für die Vorhersage des Karyotyps ungünstig sind.

5.4 Stärken der vorliegenden Arbeit

Zu den Stärken der vorliegenden Arbeit zählt vor allem die Kohortengröße. Die Studienpopulation hatte den entscheidenden Vorteil, dass sie aus einer definierten Kohorte von Patientinnen mit sporadischen oder wiederkehrenden Fehlgeburten bestand, welche in derselben Einrichtung mit identischen Labortechniken behandelt wurden, wodurch die Konsistenz der Ergebnisse sichergestellt wurde.

5.5 Fazit

Die vorliegende Studie macht noch einmal die Rolle des mütterlichen Alters deutlich. Die Anzahl von Fällen mit zytogenetischen Auffälligkeiten des embryonalen Gewebes steigt in jedem Lebensjahr weiter an. Durch die Analyse des mütterlichen Alters, die Anzahl von früheren Fehlgeburten und auffälliger embryonaler Karyotypen konnten wir zeigen, dass bei Frauen unter 35 Jahren die Wahrscheinlichkeit, Chromosomenaberrationen im embryonalen Gewebe zu finden, mit jeder Fehlgeburt abnimmt. Die Ursache des Abortes muss also in anderen Faktoren liegen. Bei Patientinnen im Alter von mindestens 35 Jahren mit einem Abort ist die Wahrscheinlichkeit einer genetischen Ursache hoch, unabhängig davon, ob es sich um die erste oder um eine rezidivierende Fehlgeburt handelt. Die Ergebnisse liefern weitere Hinweise darauf, dass es neben der Zytogenetik auch andere Faktoren gibt, die ursächlich an einem Abortgeschehen beteiligt sind.

Eine Chromosomenanalyse bleibt relevant. Nur so kann eine Chromosomenaberration als häufigste Ursache für eine Fehlgeburt ausgeschlossen werden. Bei eukaryotem Embryo müssen weitere diagnostische Methoden erwogen werden, um die Ursache zu finden und geeignete Therapien zu ergreifen.

6 Zusammenfassung

Der hohe Anteil an chromosomalen Anomalien bei Aborten in der Frühschwangerschaft setzt eine zytogenetische Untersuchung nicht nur des Abortmaterials, sondern auch der Paare mit Fehlgeburten in den Fokus. Die konventionelle Chromosomenanalyse erlaubt die Identifizierung von numerischen und strukturellen Chromosomenaberrationen. Jedoch zeigen sich einige Limitationen: eine Gewebekultur aus vitalen Zellen stellt die Grundvoraussetzung für die Darstellung von Chromosomen dar, eine Kontamination der Zellkulturen durch mütterliche Zellen zumindest bei unauffälligen weiblichen Karyotypen mit entsprechendem Risiko falsch-negativer Ergebnisse kann ebenfalls nicht sicher ausgeschlossen werden.

In dieser Studie wollten wir die Rolle der Genetik bei Chromosomenstörungen auf Fehlgeburten untersuchen. Daher erfolgte die Analyse von fetalem Abortmaterial sowohl bei sporadischen als auch bei wiederkehrenden Fehlgeburten. Dabei galt unser Interesse dem embryonalen Karyotyp bei sporadischen und rezidivierenden Aborten in Abhängigkeit des maternalen Alters und der Anzahl früherer Fehlgeburten in der reproduktiven Vorgeschichte der Patientinnen. Insgesamt wurde das Abortmaterial von 406 Patientinnen im zytogenetischen Labor des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz erfolgreich karyotypisiert. In 64,3% der Fälle (261/406) konnte ein abnormaler embryonaler Karyotyp als Ursache für die Fehlgeburt gefunden werden, wobei die Trisomien am stärksten vertreten waren (70,8%), gefolgt von Polyploidien (Triploidien und Tetraploidien) (17,3%), den Monosomie X-Karyotypen (11,9%) und strukturellen Chromosomenstörungen (6,9%). Bei Vorliegen eines trisomen Chromosomensatzes im fetalen Gewebe wurden die Chromosomen 16 und 22 am häufigsten ermittelt (24,4% und 12,5%). Interessanterweise waren die Chromosomen 1 und 19 unter den Trisomien gar nicht zu verzeichnen.

Wir fanden heraus, dass das maternale Alter einen entscheidenden Einfluss auf die Häufigkeit von Chromosomenanomalien embryonalen Gewebes hat. Mit fortschreitendem Alter nahm die Anomalierate in den Embryonen zu (56% bei Frauen <35 Jahren versus 76,1% bei Frauen ≥35 Jahren). Diese Tendenz zeigte sich auch bei der Betrachtung der Anzahl an vorausgegangenen Aborten: Während bei Patientinnen jünger als 35 Jahren mit jeder weiteren Fehlgeburt die Chromosomenanomalierate abnahm, war sie bei Frauen über 35 Jahren sowohl bei sporadischen als auch bei rezidivierenden Aborten deutlich höher. Daher stellen die Anzahl früherer Fehlgeburten und das maternale Alter die wichtigsten Faktoren dar, die bei der Planung weiterer Diagnostik berücksichtigt werden müssen. In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem histologischen Befund und einem zytogenetischen Karyotypen gefunden werden, da diese zu unspezifisch waren.

Im Rahmen einer genetischen Beratung liefert die Erkenntnis eines abnormalen Karyotyps im abortierten Material eine Erklärung für die Fehlgeburt, wodurch unnötige Tests und

Behandlungen vermieden werden können. Informationen über das erhöhte Risiko eines Spontanaborts bei hohem maternalen Alter sowie die Anzahl früherer Aborte in der reproduktiven Vorgeschichte sollten Teil der ärztlichen Beratung sein, um die Patientinnen und ihre Partner umfassender über deren Chancen auf eine erfolgreiche Schwangerschaft aufzuklären und mögliche Risiken für ein Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten abzuschätzen. Diese Aufarbeitung kann je nach den klinischen Umständen bereits nach zwei Fehlgeburten indiziert sein. Findet sich keine Chromosomenanomalie als Abortursache, muss gezielt nach anderen Faktoren gesucht werden. Die therapeutischen Maßnahmen bleiben begrenzt.

7 Literaturverzeichnis

- ADOLFSSON, A. & LARSSON, P. G. 2006. Cumulative incidence of previous spontaneous abortion in Sweden in 1983-2003: a register study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 85, 741-747.
- AMBOSS GMBH. 2022a. *AMBOSSS-Bibliothek, Kapitel Aborte* [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/qO0F7T?q=abort#Z0f8fa840dbe37cd5d0195886772387f4> [Accessed 02.10.2022].
- AMBOSS GMBH. 2022b. *AMBOSSS-Bibliothek, Kapitel Antiphospholipid-Syndrom* [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/hR0c5f?q=antiphospholipid-syndrom#Zce44888ba0d226396a9fa134c0150aad> [Accessed 04.10.2022].
- AMBOSS GMBH. 2022c. *AMBOSSS-Bibliothek, Kapitel Phlebothrombose, Sektion Ätiologie* [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/fh0kWf#Z7d9ae6ffbb6aad7dcb0be7b390c4c2c3> [Accessed 02.10.2022].
- AMBOSS GMBH. 2022d. *AMBOSSS-Bibliothek, Kapitel Polyzystisches Ovarialsyndrom* [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/AO0RET?q=polyzystisches%20ovariansyndrom#Zdbf102cb31f3d708359d685f6bc6d98e> [Accessed 21.10.2022].
- AMBOSS GMBH. 2022e. *AMBOSSS-Bibliothek, Kapitel Trisomie 21, Sektion Epidemiologie* [Online]. Available: <https://next.amboss.com/de/article/U40biT?q=trisomie%2021#Z286ce7d0f9f1c4226f708eca9e29858e> [Accessed 02.10.2022].
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS 2001. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). *Int J Gynaecol Obstet*, 78, 179-190.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS 2005. ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 106, 671-675.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS 2013. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122, 706-717.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 2008. Progesterone supplementation during the luteal phase and in early pregnancy in the treatment of infertility: an educational bulletin. *Fertil Steril*, 89, 789-792.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 2012a. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98, 1112-1117.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE 2012b. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 98, 1103-1111.
- AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE & SOCIETY FOR REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY 2021. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*, 115, 1416-1423.
- ANDREOLI, L., CHIGHIZOLA, C. B., BANZATO, A., PONS-ESTEL, G. J., RAMIRE DE JESUS, G. & ERKAN, D. 2013. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65, 1869-1873.
- ANKUM, W. M., WIERINGA-DE WAARD, M. & BINDELS, P. J. 2001. Management of spontaneous miscarriage in the first trimester: an example of putting informed shared decision making into practice. *British Medical Journal*, 322, 1343-1346.
- ARIAS, F., ROMERO, R., JOIST, H. & KRAUS, F. T. 1998. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med*, 7, 277-286.

- ARMSTRONG, B. G., MCDONALD, A. D. & SLOAN, M. 1992. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health*, 82, 85-87.
- ARNAOUT, R., NAH, G., MARCUS, G., TSENG, Z., FOSTER, E., HARRIS, I. S., DIVANJI, P., KLEIN, L., GONZALEZ, J. & PARIKH, N. 2019. Pregnancy complications and premature cardiovascular events among 1.6 million California pregnancies. *Open Heart*, 6, e000927.
- BADAWY, A., INANY, H., MOSBAH, A. & ABULATTA, M. 2009. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil Steril*, 91, 838-841.
- BADAWY, S. Z. & WESTPFAL, E. M. 2000. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy (Cherry Hill)*, 4, 253-260.
- BANE, A. L. & GILLAN, J. E. 2003. Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure. *Bjog*, 110, 292-295.
- BARBOUR, L. A. 2014. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 21, 257-263.
- BATES, S. M., GREER, I. A., MIDDELDORP, S., VEENSTRA, D. L., PRABULOS, A. M. & VANDVIK, P. O. 2012. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141, e691S-e736S.
- BECH, B. H., NOHR, E. A., VAETH, M., HENRIKSEN, T. B. & OLSEN, J. 2005. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol*, 162, 983-990.
- BELL, K. A., VAN DEERLIN, P. G., HADDAD, B. R. & FEINBERG, R. F. 1999. Cytogenetic diagnosis of "normal 46,XX" karyotypes in spontaneous abortions frequently may be misleading. *Fertil Steril*, 71, 334-341.
- BEN-HAROUSH, A., YOGEV, Y. & FISCH, B. 2004. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 115, 125-133.
- BENDER ATIK, R., CHRISTIANSEN, O. B., ELSON, J., KOLTE, A. M., LEWIS, S., MIDDELDORP, S., NELEN, W., PERAMO, B., QUENBY, S., VERMEULEN, N. & GODDIJN, M. 2018. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 2018, 1-12.
- BENIRSCHKE, K. 1990. Current concerns in the genetics of pregnancy losses. *Del Med J*, 62, 1169-1174, 1177.
- BERRY, C. W., BRAMBATI, B., ESKEs, T. K., EXALTO, N., FOX, H., GERAEDTS, J. P., GERHARD, I., GONZALES GOMES, F., GRUDZINSKAS, J. G. & HUSTIN, J. 1995. The Euro-Team Early Pregnancy (ETEP) protocol for recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 10, 1516-1520.
- BEST, D., AVENELL, A. & BHATTACHARYA, S. 2017. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*, 23, 681-705.
- BHOWMIK, B. 2016. First Trimester complications in pregnancy with diabetes. *J Pak Med Assoc*, 66, S78-80.
- BOEDT, T., VANHOVE, A. C., VERCOE, M. A., MATTHYS, C., DANCET, E. & LIE FONG, S. 2021. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd008189.
- BOOTS, C. & STEPHENSON, M. D. 2011. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*, 29, 507-513.
- BOUÉ, A. & GALLANO, P. 1984. A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. *Prenat Diagn*, 4 Spec No, 45-67.
- BOYNTON, P. 2015. Miscarriage: you don't have to be strong for me. *The Lancet*, 385, 222-223.

- BRANCH, D. W., GIBSON, M. & SILVER, R. M. 2010. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*, 363, 1740-1747.
- BRENNER-MEYER, K. 2022. *Fehlgeburt: "Ich kann leider keinen Herzschlag mehr finden" – der Satz haut dich um* [Online]. Available: <https://www.stern.de/gesellschaft/fehlgeburt---ich-kann-leider-keinen-herzschlag-mehr-finden--32573650.html> [Accessed 10.10.2022].
- BREZINA, P. R. & KUTTEH, W. H. 2014. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41, 1-18.
- BRICKER, L. & FARQUHARSON, R. G. 2002. Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. *Hum Reprod*, 17, 1345-1350.
- BRIGHAM, S. A., CONLON, C. & FARQUHARSON, R. G. 1999. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod*, 14, 2868-2871.
- BUG, S., SOLFRANK, B., SCHMITZ, F., PRICELIUS, J., STECHER, M., CRAIG, A., BOTCHERBY, M. & NEVINNY-STICKEL-HINZPETER, C. 2014. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. *Mol Cytogenet*, 7, 43.
- CARP, H., TODER, V., AVIRAM, A., DANIELY, M., MASHIACH, S. & BARKAI, G. 2001. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 75, 678-682.
- CARRELL, D. T., LIU, L., PETERSON, C. M., JONES, K. P., HATASAKA, H. H., ERICKSON, L. & CAMPBELL, B. 2003. Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss. *Arch Androl*, 49, 49-55.
- CARRINGTON, B., SACKS, G. & REGAN, L. 2005. Recurrent miscarriage pathophysiology and outcome. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 17, 591–597.
- CAUCHI, M. N., PEPPERELL, R., KLOSS, M. & LIM, D. 1991. Predictors of pregnancy success in repeated miscarriage. *Am J Reprod Immunol*, 26, 72-75.
- CHAN, Y. Y., JAYAPRAKASAN, K., TAN, A., THORNTON, J. G., COOMARASAMY, A. & RAINE-FENNING, N. J. 2011a. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38, 371-382.
- CHAN, Y. Y., JAYAPRAKASAN, K., ZAMORA, J., THORNTON, J. G., RAINE-FENNING, N. & COOMARASAMY, A. 2011b. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 17, 761-771.
- CHINTA, P., REBEKAH, G., A, T. K. & M, S. K. 2020. Revisiting the role of serum progesterone as a test of ovulation in eumenorrhic subfertile women: a prospective diagnostic accuracy study. *Fertil Steril*, 114, 1315-1321.
- CHOI, T. Y., LEE, H. M., PARK, W. K., JEONG, S. Y. & MOON, H. S. 2014. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. *Obstet Gynecol Sci*, 57, 518-525.
- CHRISTIANSEN, O. B. 2020. The Epidemiology of Recurrent Pregnancy Loss. In: CARP, H. J. A. (ed.) *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment*. 3rd ed. Boca Raton (Florida, USA): CRC Press.
- CHRISTIANSEN, O. B., NYBO ANDERSEN, A. M., BOSCH, E., DAYA, S., DELVES, P. J., HVIID, T. V., KUTTEH, W. H., LAIRD, S. M., LI, T. C. & VAN DER VEN, K. 2005. Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 83, 821-839.
- CHRISTIANSEN, O. B., STEFFENSEN, R., NIELSEN, H. S. & VARMING, K. 2008. Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecol Obstet Invest*, 66, 257-267.
- CLEARY-GOLDMAN, J., MALONE, F. D., LAMBERT-MESSERLIAN, G., SULLIVAN, L., CANICK, J., PORTER, T. F., LUTHY, D., GROSS, S., BIANCHI, D. W. & D'ALTON, M. E. 2008. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 112, 85-92.

- CLIFFORD, K., RAI, R. & REGAN, L. 1997. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod*, 12, 387-389.
- CLIFFORD, K., RAI, R., WATSON, H. & REGAN, L. 1994. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod*, 9, 1328-1332.
- COCKSEEDGE, K. A., SARAVELLOS, S. H., METWALLY, M. & LI, T. C. 2009. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*, 19, 572-576.
- CONFORTI, A., ALVIGGI, C., MOLLO, A., DE PLACIDO, G. & MAGOS, A. 2013. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol*, 11, 118.
- COULAM, C. B., STEPHENSON, M., STERN, J. J. & CLARK, D. A. 1996. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss: analysis of results from clinical trials. *Am J Reprod Immunol*, 35, 352-359.
- COWCHOCK, F. S., GIBAS, Z. & JACKSON, L. G. 1993. Chromosome errors as a cause of spontaneous abortion: the relative importance of maternal age and obstetric history. *Fertil Steril*, 59, 1011-1014.
- CROSIGNANI, P. G. & RUBIN, B. L. 1991. Recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*, 6, 609-610.
- DAHDOUH, E. M., BALAYLA, J., AUDIBERT, F., WILSON, R. D., AUDIBERT, F., BROCK, J. A., CAMPAGNOLO, C., CARROLL, J., CHONG, K., GAGNON, A., JOHNSON, J. A., MACDONALD, W., OKUN, N., PASTUCK, M. & VALLÉE-POULIOT, K. 2015. RETIRED: Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *J Obstet Gynaecol Can*, 37, 451-463.
- DALTON, C. F., LAIRD, S. M., SERLE, E., SARAVELLOS, H., WARREN, M. A., LI, T. C. & BOLTON, A. E. 1995. The measurement of CA 125 and placental protein 14 in uterine flushings in women with recurrent miscarriage; relation to endometrial morphology. *Hum Reprod*, 10, 2680-2684.
- DAWOOD, F., FARQUHARSON, R., QUENBY, S. & TOH, C. H. 2003. Acquired activated protein C resistance may be a risk factor for recurrent fetal loss. *Fertil Steril*, 80, 649-650.
- DE BRAEKELEER, M. & DAO, T. N. 1990. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod*, 5, 519-528.
- DE JESUS, G. R., AGMON-LEVIN, N., ANDRADE, C. A., ANDREOLI, L., CHIGHIZOLA, C. B., PORTER, T. F., SALMON, J., SILVER, R. M., TINCANI, A. & BRANCH, D. W. 2014. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*, 13, 795-813.
- DEANS, R. & ABBOTT, J. 2010. Review of intrauterine adhesions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 17, 555-569.
- DEL FABRO, A., DRIUL, L., ANIS, O., LONDERO, A. P., BERTOZZI, S., BORTOTTO, L. & MARCHESONI, D. 2011. Fetal gender ratio in recurrent miscarriages. *Int J Womens Health*, 3, 213-217.
- DEUTSCHE DIABETES GESELLSCHAFT E.V. (DDG) & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF). 2021. *S2e-Leitlinie: Diabetes in der Schwangerschaft (AWMF-Registernummer: 057-023)* [Online]. Available: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-023.html> [Accessed 21.10.2022].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (DGGG), ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (OEGGG), SCHWEIZERISCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (SGGG) & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN E.V. (AWMF). 2022. *Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures . Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k-Level, AWMF Registry No.015/050)*

- [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-050.html> [Accessed 15.10.2022].
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK E. V. (GFH) & BERUFSVERBAND DEUTSCHER HUMANGENETIKER E. V. (BVDH). 2019. *S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung (AWMF-Registernummer: 078-015)* [Online]. Available: <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0223-1> [Accessed 15.10.2022].
- DEVALL, A. J., PAPADOPOULOU, A., PODESEK, M., HAAS, D. M., PRICE, M. J., COOMARASAMY, A. & GALLOS, I. D. 2021. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, Cd013792.
- DEVILBISS, E. A., SJAARDA, L. A. & MUMFORD, S. L. 2020. Routine assessment of ovulation is unlikely to be medically necessary among eumenorrhic women. *Fertil Steril*, 114, 1187-1188.
- DEWALD, G. W. & MICHELS, V. V. 1986. Recurrent miscarriages: cytogenetic causes and genetic counseling of affected families. *Clin Obstet Gynecol*, 29, 865-885.
- DIMPFL, T., DAUTZENBERG, L. & STUMPFE, M. 2013. Pathologie der Anlage und Entwicklung der Schwangerschaft. In: WEYERSTAHL, T. & STAUBER, M. (eds.) *Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- EIBEN, B., BARTELS, I., BÄHR-PORSCH, S., BORGMANN, S., GATZ, G., GELLERT, G., GOEBEL, R., HAMMANS, W., HENTEMANN, M., OSMERS, R. & ET AL. 1990. Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet*, 47, 656-663.
- EL HACHEM, H., CREPAUX, V., MAY-PANLOUP, P., DESCAMPS, P., LEGENDRE, G. & BOUET, P.-E. 2017. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 9, 331-345.
- EMPSON, M., LASSERE, M., CRAIG, J. & SCOTT, J. 2005. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, Cd002859.
- EMPSON, M., LASSERE, M., CRAIG, J. C. & SCOTT, J. R. 2002. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol*, 99, 135-144.
- FARREN, J., JALMBRANT, M., FALCONIERI, N., MITCHELL-JONES, N., BOBDIWALA, S., AL-MEMAR, M., TAPP, S., VAN CALSTER, B., WYNANTS, L., TIMMERMAN, D. & BOURNE, T. 2021. Differences in post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy between women and their partners: multicenter prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57, 141-148.
- FARREN, J., MITCHELL-JONES, N., VERBAKEL, J. Y., TIMMERMAN, D., JALMBRANT, M. & BOURNE, T. 2018. The psychological impact of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*, 24, 731-749.
- FENG, Y. & YANG, H. 2016. Metformin - a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 30, 1874-1881.
- FILLENBERG, S. & LASCH, L. 2017. Geburtshilfe und -nachsorge. In: LASCH, L. & FILLENBERG, S. (eds.) *Basiswissen Gynäkologie und Geburtshilfe*. Berlin: Springer-Verlag GmbH.
- FOX, C., AZORES-GOCOCO, D., SWART, L., HOLOCH, K., SAVARIS, R. F., LIKES, C. E., MILLER, P. B., FORSTEIN, D. A. & LESSEY, B. A. 2017. Luteal phase HCG support for unexplained recurrent pregnancy loss - a low hanging fruit? *Reprod Biomed Online*, 34, 319-324.
- FRANASIAC, J. M., FORMAN, E. J., HONG, K. H., WERNER, M. D., UPHAM, K. M., TREFF, N. R. & SCOTT JR., R. T. 2014. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoblast biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility*, 101, 656-663.e1.

- FRANKS, S., GILLING-SMITH, C., WATSON, H. & WILLIS, D. 1999. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 28, 361-378.
- FRANSSSEN, M. T., KOREVAAR, J. C., VAN DER VEEN, F., LESCHOT, N. J., BOSSUYT, P. M. & GODDIJN, M. 2006. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj*, 332, 759-763.
- FRANZ, C. 2017. Definitionen und Inzidenzen. In: TOTH, B. (ed.) *Fehlgeburten, Totgeburten, Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- FRITZ, B., HALLERMANN, C., OLERT, J., FUCHS, B., BRUNS, M., ASLAN, M., SCHMIDT, S., COERDT, W., MÜNTEFERING, H. & REHDER, H. 2001. Cytogenetic analyses of culture failures by comparative genomic hybridisation (CGH)-Re-evaluation of chromosome aberration rates in early spontaneous abortions. *Eur J Hum Genet*, 9, 539-547.
- GARDNER, R. J. M., SUTHERLAND, G. R. & SHAFFER, L. G. 2012. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, Oxford, Oxford University Press.
- GARRISI, J. G., COLLS, P., FERRY, K. M., ZHENG, X., GARRISI, M. G. & MUNNÉ, S. 2009. Effect of infertility, maternal age, and number of previous miscarriages on the outcome of preimplantation genetic diagnosis for idiopathic recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 92, 288-295.
- GASKINS, A. J., RICH-EDWARDS, J. W., WILLIAMS, P. L., TOTH, T. L., MISSMER, S. A. & CHAVARRO, J. E. 2015. Prepregnancy Low to Moderate Alcohol Intake Is Not Associated with Risk of Spontaneous Abortion or Stillbirth. *J Nutr*, 146, 799-805.
- GIRARDI, G., REDECHA, P. & SALMON, J. E. 2004. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*, 10, 1222-1226.
- GIUDICE, L. C., MARK, S. P. & IRWIN, J. C. 1998. Paracrine actions of insulin-like growth factors and IGF binding protein-1 in non-pregnant human endometrium and at the decidual-trophoblast interface. *J Reprod Immunol*, 39, 133-148.
- GLUECK, C. J., WANG, P., BORNOVALI, S., GOLDENBERG, N. & SIEVE, L. 2003. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. *Metabolism*, 52, 1627-1632.
- GODDIJN, M. & LESCHOT, N. J. 2000. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 14, 855-865.
- GOLD, K. J., SEN, A. & HAYWARD, R. A. 2010. Marriage and cohabitation outcomes after pregnancy loss. *Pediatrics*, 125, e1202-7.
- GOLDENBERG, M., SIVAN, E., SHARABI, Z., MASHIACH, S., LIPITZ, S. & SEIDMAN, D. S. 1995. Reproductive outcome following hysteroscopic management of intrauterine septum and adhesions. *Hum Reprod*, 10, 2663-2665.
- GRANDE, M., BORRELL, A., GARCIA-POSADA, R., BOROBIO, V., MUNOZ, M., CREUS, M., SOLER, A., SANCHEZ, A. & BALASCH, J. 2012. The effect of maternal age on chromosomal anomaly rate and spectrum in recurrent miscarriage. *Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 27, 3109-3117.
- GUERNERI, S., BETTIO, D., SIMONI, G., BRAMBATI, B., LANZANI, A. & FRACCARO, M. 1987. Prevalence and distribution of chromosome abnormalities in a sample of first trimester internal abortions. *Hum Reprod*, 2, 735-739.
- HAAS, D. M. & RAMSEY, P. S. 2008. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003511.
- HAAS, D. M. & RAMSEY, P. S. 2013. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd003511.
- HABAYEB, O. M. & KONJE, J. C. 2004. The one-stop recurrent miscarriage clinic: an evaluation of its effectiveness and outcome. *Hum Reprod*, 19, 2952-2958.

- HASSOLD, T., ABRUZZO, M., ADKINS, K., GRIFFIN, D., MERRILL, M., MILLIE, E., SAKER, D., SHEN, J. & ZARAGOZA, M. 1996. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen*, 28, 167-175.
- HASSOLD, T., CHEN, N., FUNKHOUSER, J., JOOSS, T., MANUEL, B., MATSUURA, J., MATSUYAMA, A., WILSON, C., YAMANE, J. A. & JACOBS, P. A. 1980. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet*, 44, 151-178.
- HASSOLD, T. & CHIU, D. 1985. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet*, 70, 11-17.
- HASSOLD, T. & HUNT, P. 2001. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet*, 2, 280-291.
- HASSOLD, T., JACOBS, P. A. & PETTAY, D. 1988. Cytogenetic studies of couples with repeated spontaneous abortions of known karyotype. *Genet Epidemiol*, 5, 65-74.
- HASSOLD, T. J. 1980. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet*, 32, 723-730.
- HASSOLD, T. J. & JACOBS, P. A. 1984. Trisomy in man. *Annu Rev Genet*, 18, 69-97.
- HERTZ-PICCIOTTO, I. & SAMUELS, S. J. 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319, 1483-1484.
- HIMMELBERGER, D. U., BROWN JR., B. W. & COHEN, E. N. 1978. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *American Journal of Epidemiology*, 108, 470-479.
- HOGGE, W. A., BYRNES, A. L., LANASA, M. C. & SURTI, U. 2003. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol*, 189, 397-400; discussion 400-2.
- HOLERS, V. M., GIRARDI, G., MO, L., GUTHRIDGE, J. M., MOLINA, H., PIERANGELI, S. S., ESPINOLA, R., XIAOWEI, L. E., MAO, D., VIALPANDO, C. G. & SALMON, J. E. 2002. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med*, 195, 211-220.
- HONG LI, Y. & MARREN, A. 2018. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*, 47, 432-436.
- JACOBS, P. A. 1990. The role of chromosome abnormalities in reproductive failure. *Reproduction Nutrition Development*, Suppl 1, 63s-74s.
- JAKUBOWICZ, D. J., ESSAH, P. A., SEPPÄLÄ, M., JAKUBOWICZ, S., BAILLARGEON, J. P., KOISTINEN, R. & NESTLER, J. E. 2004. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 833-839.
- JAKUBOWICZ, D. J., IUORNO, M. J., JAKUBOWICZ, S., ROBERTS, K. A. & NESTLER, J. E. 2002. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 524-529.
- JAKUBOWICZ, D. J., SEPPÄLÄ, M., JAKUBOWICZ, S., RODRIGUEZ-ARMAS, O., RIVAS-SANTIAGO, A., KOISTINEN, H., KOISTINEN, R. & NESTLER, J. E. 2001. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 1126-1133.
- JANSSEN, J. W. G. 2014. Chromosomenuntersuchung: Klassische Zytogenetik. In: MOOG, U. & RIEß, O. (eds.) *Medizinische Genetik für die Praxis: Diagnostik, Beratung, Fallbeispiele*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- JARRETT, K. L., MICHAELIS, R. C., PHELAN, M. C., VINCENT, V. A. & BEST, R. G. 2001. Microsatellite analysis reveals a high incidence of maternal cell contamination in 46,XX products of conception consisting of villi or a combination of villi and membranous material. *Am J Obstet Gynecol*, 185, 198-203.
- JASLOW, C. R., CARNEY, J. L. & KUTTEH, W. H. 2010. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*, 93, 1234-1243.
- JAUNIAUX, E., FARQUHARSON, R. G., CHRISTIANSEN, O. B. & EXALTO, N. 2006. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent

- miscarriage. *Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology*, 21, 2216-2222.
- JOBANPUTRA, V., ESTEVES, C., SOBRINO, A., BROWN, S., KLINE, J. & WARBURTON, D. 2011. Using FISH to increase the yield and accuracy of karyotypes from spontaneous abortion specimens. *Prenat Diagn*, 31, 755-759.
- JONES, G. E. 1949. Some newer aspects of the management of infertility. *Journal of the American Medical Association*, 141, 1123-1129, illust.
- JONES, J. I., GOCKERMAN, A., BUSBY, W. H., JR., WRIGHT, G. & CLEMMONS, D. R. 1993. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha 5 beta 1 integrin by means of its Arg-Gly-Asp sequence. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 10553-10557.
- JOVANOVIC, L., KNOPP, R. H., KIM, H., CEFALU, W. T., ZHU, X. D., LEE, Y. J., SIMPSON, J. L. & MILLS, J. L. 2005. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy: evidence for a protective adaptation in diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1113-1117.
- KAISER, J. & WARE BRANCH, D. 2016. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 59, 464-473.
- KAJII, T., FERRIER, A., NIIKAWA, N., TAKAHARA, H., OHAMA, K. & AVIRACHAN, S. 1980. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet*, 55, 87-98.
- KATZ, V. L. & KULLER, J. A. 1994. Recurrent miscarriage. *Am J Perinatol*, 11, 386-397.
- KAVALIER, F. 2005. Investigation of recurrent miscarriages. *Bmj*, 331, 121-122.
- KE, R. W. 2014. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41, 103-112.
- KERSTING, A. 2005. Trauern Frauen anders als Männer? *Psychotherapeut*, 50, 129-132.
- KESMODEL, U., WISBORG, K., OLSEN, S. F., HENRIKSEN, T. B. & SECHER, N. J. 2002. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*, 37, 87-92.
- KLING, C., MAGEZ, J., HEDDERICH, J., VON OTTE, S. & KABELITZ, D. 2016. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*, 293, 1113-1123.
- KNIEPER, C. 2017. Konservatives Vorgehen bei Abort. In: TOTH, B. (ed.) *Fehlgeburten, Totgeburten, Frühgeburten: Ursachen, Prävention und Therapie*. 1st ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- KOLTE, A. M., WESTERGAARD, D., LIDEGAARD, Ø., BRUNAK, S. & NIELSEN, H. S. 2021. Chance of live birth: a nationwide, registry-based cohort study. *Hum Reprod*, 36, 1065-1073.
- KOWALIK, C. R., GODDIJN, M., EMANUEL, M. H., BONGERS, M. Y., SPINDER, T., DE KRUIJF, J. H., MOL, B. W. & HEINEMAN, M. J. 2011. Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd008576.
- KUJOVICH, J. L. 2004. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol*, 191, 412-424.
- KUPFERMINE, M. J. 2003. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*, 1, 111.
- KURAHASHI, H., TSUTSUMI, M., NISHIYAMA, S., KOGO, H., INAGAKI, H. & OHYE, T. 2012. Molecular basis of maternal age-related increase in oocyte aneuploidy. *Congenit Anom (Kyoto)*, 52, 8-15.
- KUTTEH, W. H. 1996. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 174, 1584-1589.
- KUTTEH, W. H. 2015. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*, 33, 161-168.
- KUTTEH, W. H. & HINOTE, C. D. 2014. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41, 113-132.

- LARSEN, E. C., CHRISTIANSEN, O. B., KOLTE, A. M. & MACKLON, N. 2013. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BioMed Central Medicine*, 11, 154.
- LASKIN, C. A., BOMBARDIER, C., HANNAH, M. E., MANDEL, F. P., RITCHIE, J. W., FAREWELL, V., FARINE, D., SPITZER, K., FIELDING, L., SOLONINKA, C. A. & YEUNG, M. 1997. Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*, 337, 148-153.
- LASSERE, M. & EMPSON, M. 2004. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy-- a systematic review of randomized therapeutic trials. *Thromb Res*, 114, 419-426.
- LASSI, Z. S., IMAM, A. M., DEAN, S. V. & BHUTTA, Z. A. 2014. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health*, 11 Suppl 3, S6.
- LATHI, R. B., MARK, S. D., WESTPHAL, L. M. & MILKI, A. A. 2007. Cytogenetic testing of anembryonic pregnancies compared to embryonic missed abortions. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 24, 521-524.
- LATHI, R. B. & MILKI, A. A. 2002. Tissue sampling technique affects accuracy of karyotype from missed abortions. *J Assist Reprod Genet*, 19, 536-538.
- LAURINO, M. Y., BENNETT, R. L., SARAIYA, D. S., BAUMEISTER, L., DOYLE, D. L., LEPPIG, K., PETTERSEN, B., RESTA, R., SHIELDS, L., UHRICH, S., VARGA, E. A. & RASKIND, W. H. 2005. Genetic Evaluation and Counseling of Couples with Recurrent Miscarriage: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of Genetic Counseling*, 14, 165-181.
- LEUNG, L. W. & DAVIES, G. A. 2015. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*, 37, 791-797.
- LI, T. C., IQBAL, T., ANSTIE, B., GILLHAM, J., AMER, S., WOOD, K. & LAIRD, S. 2002a. An analysis of the pattern of pregnancy loss in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 78, 1100-1106.
- LI, T. C., MAKRIS, M., TOMSU, M., TUCKERMAN, E. & LAIRD, S. 2002b. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*, 8, 463-481.
- LI, T. C., SPUJIBROEK, M. D., TUCKERMAN, E., ANSTIE, B., LOXLEY, M. & LAIRD, S. 2000. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *Bjog*, 107, 1471-1479.
- LINDBOHM, M. L., SALLMÉN, M. & TASKINEN, H. 2002. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health*, 28 Suppl 2, 84-96.
- LINNAKAARI, R., HELLE, N., MENTULA, M., BLOIGU, A., GISSLER, M., HEIKINHEIMO, O. & NIINIMÄKI, M. 2019. Trends in the incidence, rate and treatment of miscarriage-- nationwide register-study in Finland, 1998-2016. *Hum Reprod*, 34, 2120-2128.
- LIPPMAN, A. & AYMÉ, S. 1984. Fetal death rates in mothers of children with trisomy 21 (Down syndrome). *Ann Hum Genet*, 48, 303-312.
- LORENZEN, T., POCIOT, F., JOHANNESSEN, J., KRISTIANSEN, O. P. & NERUP, J. 1999. A population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabet Med*, 16, 472-476.
- LUND, M., KAMPER-JØRGENSEN, M., NIELSEN, H. S., LIDEGAARD, Ø., ANDERSEN, A.-M. & CHRISTIANSEN, O. B. 2012. Prognosis for Live Birth in Women With Recurrent Miscarriage What Is the Best Measure of Success? *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 119, 37-43.
- MACKLON, N. S., GERAEDTS, J. P. & FAUSER, B. C. 2002. Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*, 8, 333-343.
- MAGNUS, M. C., WILCOX, A. J., MORKEN, N. H., WEINBERG, C. R. & HÄBERG, S. E. 2019. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *Bmj*, 364, l869.
- MARQUARD, K., WESTPHAL, L. M., MILKI, A. A. & LATHI, R. B. 2010. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertility and Sterility*, 94, 1473-1477.

- MCNAMEE, K., DAWOOD, F. & FARQUHARSON, R. 2012. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24, 229-234.
- MENTEN, B., SWERTS, K., DELLE CHIAIE, B., JANSSENS, S., BUYSSE, K., PHILIPPÉ, J. & SPELEMAN, F. 2009. Array comparative genomic hybridization and flow cytometry analysis of spontaneous abortions and mors in utero samples. *BMC Med Genet*, 10, 89.
- METWALLY, M., ONG, K. J., LEDGER, W. L. & LI, T. C. 2008. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril*, 90, 714-726.
- METWALLY, M., RAYBOULD, G., CHEONG, Y. C. & HORNE, A. W. 2020. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd003857.
- METWALLY, M., SARAVELOS, S. H., LEDGER, W. L. & LI, T. C. 2010. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 94, 290-295.
- MILLS, J. L. 1982. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology*, 25, 385-394.
- MILLS, J. L., SIMPSON, J. L., DRISCOLL, S. G., JOVANOVIĆ-PETERSON, L., VAN ALLEN, M., AARONS, J. H., METZGER, B., BIEBER, F. R., KNOPP, R. H., HOLMES, L. B. & ET AL. 1988. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med*, 319, 1617-1623.
- MIOĐOVNIK, M., LAVIN, J. P., KNOWLES, H. C., HOLROYDE, J. & STYS, S. J. 1984. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol*, 150, 372-376.
- MORIKAWA, M., YAMADA, H., KATO, E. H., SHIMADA, S., SAKURAGI, N., FUJIMOTO, S. & MINAKAMI, H. 2003. Live birth rate varies with gestational history and etiology in women experiencing recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 109, 21-26.
- MORIKAWA, M., YAMADA, H., KATO, E. H., SHIMADA, S., YAMADA, T. & MINAKAMI, H. 2004. Embryo loss pattern is predominant in miscarriages with normal chromosome karyotype among women with repeated miscarriage. *Hum Reprod*, 19, 2644-2647.
- MORRIS, J. K., WALD, N. J. & WATT, H. C. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*, 19, 142-145.
- MORTON, N. E., CHIU, D., HOLLAND, C., JACOBS, P. A. & PETTAY, D. 1987. Chromosome anomalies as predictors of recurrence risk for spontaneous abortion. *Am J Med Genet*, 28, 353-360.
- MUÑOZ, M., ARIGITA, M., BENNASAR, M., SOLER, A., SANCHEZ, A. & BORRELL, A. 2010. Chromosomal anomaly spectrum in early pregnancy loss in relation to presence or absence of an embryonic pole. *Fertil Steril*, 94, 2564-2568.
- MUSIK, T., GRIMM, J., JUHASZ-BÖSS, I. & BÄZ, E. 2021. Treatment options after a diagnosis of early miscarriage: expectant, medical, and surgical. *Deutsches Ärzteblatt*, 118, 789-794.
- NESS, R. B., GRISSO, J. A., HIRSCHINGER, N., MARKOVIC, N., SHAW, L. M., DAY, N. L. & KLINE, J. 1999. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*, 340, 333-339.
- NEUBER, M., REHDER, H., ZUTHER, C., LETTAU, R. & SCHWINGER, E. 1993. Polyploidies in abortion material decrease with maternal age. *Hum Genet*, 91, 563-566.
- NGUYEN, B. T., CHANG, E. J. & BENDIKSON, K. A. 2019. Advanced paternal age and the risk of spontaneous abortion: an analysis of the combined 2011-2013 and 2013-2015 National Survey of Family Growth. *Am J Obstet Gynecol*, 221, 476.e1-476.e7.
- NIKITINA, T. V., SAZHENOVA, E. A., TOLMACHEVA, E. N., SUKHANOVA, N. N., KASHEVAROVA, A. A., SKRYABIN, N. A., VASILYEV, S. A., NEMTSEVA, T. N., YURIEV, S. Y. & LEBEDEV, I. N. 2016. Comparative Cytogenetic Analysis of Spontaneous Abortions in Recurrent and Sporadic Pregnancy Losses. *Biomedicine Hub*, 1, 1-11.

- NYBO ANDERSEN, A.-M., WOHLFAHRT, J., CHRISTENS, P., OLSEN, J. & MELBYE, M. 2000. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *British Medical Journal*, 320, 1708-1712.
- NYBO ANDERSEN, A. M., ANDERSEN, P. K., OLSEN, J., GRØNBÆK, M. & STRANDBERG-LARSEN, K. 2012. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol*, 41, 405-413.
- OGASAWARA, M., AOKI, K., OKADA, S. & SUZUMORI, K. 2000. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertility and sterility*, 73, 300-304.
- OKU, K., ATSUMI, T., BOHGAKI, M., AMENGUAL, O., KATAOKA, H., HORITA, T., YASUDA, S. & KOIKE, T. 2009. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*, 68, 1030-1035.
- OPATRYN, L., DAVID, M., KAHN, S. R., SHRIER, I. & REY, E. 2006. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol*, 33, 2214-2221.
- PALOMBA, S., FALBO, A., ORIO, F., JR. & ZULLO, F. 2009. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*, 92, 1646-1658.
- PAN, M. L., CHEN, L. R. & CHEN, K. H. 2021. The Risk of Subsequent Miscarriage in Pregnant Women with Prior Polycystic Ovarian Syndrome: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*, 18, 8253.
- PANDEY, M. K., RANI, R. & AGRAWAL, S. 2005. An update in recurrent spontaneous abortion. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 272, 95-108.
- PARAZZINI, F., ACAIA, B., RICCIARDIELLO, O., FEDELE, L., LIATI, P. & CANDIANI, G. B. 1988. Short-term reproductive prognosis when no cause can be found for recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol*, 95, 654-658.
- PARRY, J. P. & ISAACSON, K. B. 2019. Hysteroscopy and why macroscopic uterine factors matter for fertility. *Fertil Steril*, 112, 203-210.
- PAUTA, M., GRANDE, M., RODRIGUEZ-REVENGA, L., KOLOMIETZ, E. & BORRELL, A. 2018. Added value of chromosomal microarray analysis over karyotyping in early pregnancy loss: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51, 453-462.
- PHILIPP, T., GRILLENBERGER, K., SEPAROVIC, E. R., PHILIPP, K. & KALOUSEK, D. K. 2004. Effects of triploidy on early human development. *Prenat Diagn*, 24, 276-281.
- PHILIPP, T. & KALOUSEK, D. K. 2003. Morphology of the 45,X embryo: an embryoscopic study. *Am J Med Genet A*, 120a, 314-319.
- PHILIPP, T., PHILIPP, K. & REINER, A. 2005. Morphologie und Zytogenetik des Frühaborts - Eine embryoskopische Untersuchung an 456 verhaltenen Fehlgeburten. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*, 23, 20-26.
- PHILIPP, T., PHILIPP, K., REINER, A., BEER, F. & KALOUSEK, D. K. 2003. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*, 18, 1724-1732.
- PILDNER VON STEINBURG, S. 2016. Frühschwangerschaft: klinische Aspekte und Abortgeschehen. In: SCHNEIDER, H., HUSSLEIN, P. & SCHNEIDER, K.-T. M. (eds.) *Die Geburtshilfe*. 5th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH.
- PIRCHER, M. 2007. *Studie zur Häufigkeit und Art von Chromosomenanomalien unter frühen Spontanaborten ohne in vitro Wachstum - Retrospektive Untersuchung mittels Comparativer Genomhybridisierung (CGH)*, Marburg, Medizinisches Zentrum für Humangenetik des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, .
- PLOIER, R. 2013. *Differenzialdiagnosen in der Kinder- und Jugendmedizin: Retardierung, mentale/Behinderung, mentale*, Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG.
- POPESCU, F., JASLOW, C. R. & KUTTEH, W. H. 2018. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable

- or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Human Reproduction*, 33, 579-587.
- QUENBY, S., GALLOS, I. D., DHILLON-SMITH, R. K., PODESEK, M., STEPHENSON, M. D., FISHER, J., BROSENS, J. J., BREWIN, J., RAMHORST, R., LUCAS, E. S., MCCOY, R. C., ANDERSON, R., DAHER, S., REGAN, L., AL-MEMAR, M., BOURNE, T., MACINTYRE, D. A., RAI, R., CHRISTIANSEN, O. B., SUGIURA-OGASAWARA, M., ODENDAAL, J., DEVALL, A. J., BENNETT, P. R., PETROU, S. & COOMARASAMY, A. 2021a. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*, 397, 1658-1667.
- QUENBY, S., GALLOS, I. D., DHILLON-SMITH, R. K., PODESEK, M., STEPHENSON, M. D., FISHER, J., BROSENS, J. J., BREWIN, J., RAMHORST, R., LUCAS, E. S., MCCOY, R. C., ANDERSON, R., DAHER, S., REGAN, L., AL-MEMAR, M., BOURNE, T., MACINTYRE, D. A., RAI, R., CHRISTIANSEN, O. B., SUGIURA-OGASAWARA, M., ODENDAAL, J., DEVALL, A. J., BENNETT, P. R., PETROU, S. & COOMARASAMY, A. 2021b. Supplementary appendix: Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*.
- RAI, R., COHEN, H., DAVE, M. & REGAN, L. 1997. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj*, 314, 253-257.
- RAI, R. & REGAN, L. 2006. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 368, 601-611.
- RASMUSSEN, A. & RAVN, P. 2004. High frequency of congenital thrombophilia in women with pathological pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83, 808-817.
- REDDY, U. M., PAGE, G. P., SAADE, G. R., SILVER, R. M., THORSTEN, V. R., PARKER, C. B., PINAR, H., WILLINGER, M., STOLL, B. J., HEIM-HALL, J., VARNER, M. W., GOLDENBERG, R. L., BUKOWSKI, R., WAPNER, R. J., DREWS-BOTSCH, C. D., O'BRIEN, B. M., DUDLEY, D. J. & LEVY, B. 2012. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *The new england journal of medicine*, 367, 2185-2193.
- REGAN, L., BRAUDE, P. R. & TREMBATH, P. L. 1989. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Bmj*, 299, 541-545.
- REY, E., KAHN, S. R., DAVID, M. & SHRIER, I. 2003. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*, 361, 901-908.
- RIBAS-MAYNOU, J., GARCÍA-PEIRÓ, A., FERNANDEZ-ENCINAS, A., AMENGUAL, M. J., PRADA, E., CORTÉS, P., NAVARRO, J. & BENET, J. 2012. Double stranded sperm DNA breaks, measured by Comet assay, are associated with unexplained recurrent miscarriage in couples without a female factor. *PLoS One*, 7, e44679.
- RISCH, H. A., WEISS, N. S., CLARKE, E. A. & MILLER, A. B. 1988. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol*, 128, 420-430.
- ROBBERECHT, C., SCHUDDINCK, V., FRYNS, J.-P. & VERMEESCH, J. R. 2009. Diagnosis of miscarriages by molecular karyotyping: Benefits and pitfalls. *Genetics in Medicine*, 11, 646-654.
- ROBERTSON, L., WU, O., LANGHORNE, P., TWADDLE, S., CLARK, P., LOWE, G. D., WALKER, I. D., GREAVES, M., BRENKEL, I., REGAN, L. & GREER, I. A. 2006. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*, 132, 171-196.
- ROBINSON, G. E. 2011. Dilemmas related to pregnancy loss. *J Nerv Ment Dis*, 199, 571-574.
- ROBINSON, L., GALLOS, I. D., CONNER, S. J., RAJKHOWA, M., MILLER, D., LEWIS, S., KIRKMAN-BROWN, J. & COOMARASAMY, A. 2012. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 27, 2908-2917.
- ROHDE, A. & DORN, A. 2007. *Gynäkologische Psychosomatik und Gynäkopsychiatrie*, Stuttgart, Schattauer GmbH.
- ROMAN, E. 1984. Fetal loss rates and their relation to pregnancy order. *J Epidemiol Community Health*, 38, 29-35.

- ROQUÉ, H., PAIDAS, M. J., FUNAI, E. F., KUCZYNSKI, E. & LOCKWOOD, C. J. 2004. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss. *Thromb Haemost*, 91, 290-295.
- ROSENFELD, J. A., TUCKER, M. E., ESCOBAR, L. F., NEILL, N. J., TORCHIA, B. S., MCDANIEL, L. D., SCHULTZ, R. A., CHONG, K. & CHITAYAT, D. 2015. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 46, 478-486.
- ROSENN, B., MODOVNIK, M., COMBS, C. A., KHOURY, J. & SIDDIQI, T. A. 1994. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*, 84, 515-520.
- ROSSEN, L. M., AHRENS, K. A. & BRANUM, A. M. 2018. Trends in Risk of Pregnancy Loss Among US Women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 32, 19-29.
- ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS 2011. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage (Green-top Guideline No. 17). 1-18.
- RUBIO, C., SIMON, C., VIDAL, F., RODRIGO, L., PEHLIVAN, T., REMOHI, J. & PELLICER, A. 2003. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod*, 18, 182-188.
- SALAT-BAROUX, J. 1988. [Recurrent spontaneous abortions]. *Reprod Nutr Dev (1980)*, 28, 1555-1568.
- SALIM, R., WOELFER, B., BACKOS, M., REGAN, L. & JURKOVIC, D. 2003. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21, 578-582.
- SAN LAZARO CAMPILLO, I., MEANEY, S., MCNAMARA, K. & O'DONOGHUE, K. 2017. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open*, 7, e017802.
- SÁNCHEZ, J. M., FRANZI, L., COLLIA, F., DE DÍAZ, S. L., PANAL, M. & DUBNER, M. 1999. Cytogenetic study of spontaneous abortions by transabdominal villus sampling and direct analysis of villi. *Prenat Diagn*, 19, 601-603.
- SARAVELOS, S. H. & REGAN, L. 2011. The importance of preconception counseling and early pregnancy monitoring. *Semin Reprod Med*, 29, 557-568.
- SCHENKER, J. G. & MARGALIO, E. J. 1982. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *The American Fertility Society*, 37, 593-610.
- SCHMIDT-SAROSI, C., SCHWARTZ, L. B., LUBLIN, J., KAPLAN-GRAZI, D., SAROSI, P. & PERLE, M. A. 1998. Chromosomal analysis of early fetal losses in relation to transvaginal ultrasonographic detection of fetal heart motion after infertility. *Fertil Steril*, 69, 274-277.
- SIMPSON, J. L. 1980. Genes, chromosomes, and reproductive failure. *Fertil Steril*, 33, 107-116.
- SIMPSON, J. L. 1992. The de Wetteville Memorial Lecture: reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 38, 261-280.
- SIMPSON, J. L. & BOMBARD, A. 1987. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: frequency, pathology and genetic counselling. In: BENNETT, M. J. & EDMONDS, D. K. (eds.) *Spontaneous and Recurrent Abortion*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- SIMPSON, J. L., MILLS, J. L., KIM, H., HOLMES, L. B., LEE, J., METZGER, B., KNOPP, R., JOVANOVIĆ-PETERSON, L., AARONS, J. & CONLEY, M. 1996. Infectious processes: an infrequent cause of first trimester spontaneous abortions. *Hum Reprod*, 11, 668-672.
- SOLER, A., MORALES, C., MADEMONT-SOLER, I., MARGARIT, E., BORRELL, A., BOROBIO, V., MUÑOZ, M. & SÁNCHEZ, A. 2017. Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenet Genome Res*, 152, 81-89.

- SPANDORFER, S. D., DAVIS, O. K., BARMAT, L. I., CHUNG, P. H. & ROSENWAKS, Z. 2004. Relationship between maternal age and aneuploidy in in vitro fertilization pregnancy loss. *Fertil Steril*, 81, 1265-1269.
- SPEICHER, M. 2017. Zytogenetik: Chromosomen des Menschen. In: MURKEN, J., GRIMM, T., HOLINSKI-FEDER, E. & ZERRES, K. (eds.) *Taschenlehrbuch Humangenetik*. 9 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- STEPHENSON, M. & KUTTEH, W. 2007. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*, 50, 132-145.
- STEPHENSON, M. D. 1996. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertil Steril*, 66, 24-29.
- STEPHENSON, M. D., AWARTANI, K. A. & ROBINSON, W. P. 2002. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Human Reproduction*, 17, 446-451.
- STEPHENSON, M. D., MCQUEEN, D., WINTER, M. & KLIMAN, H. J. 2017. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 107, 684-690.e2.
- STERN, J. J., DORFMANN, A. D., GUTIÉRREZ-NAJAR, A. J., CERRILLO, M. & COULAM, C. B. 1996. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Pacific Coast Fertility Society*, 65, 250-253.
- STEVENS, S. M., WOLLER, S. C., BAUER, K. A., KASTHURI, R., CUSHMAN, M., STREIFF, M., LIM, W. & DOUKETIS, J. D. 2016. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis*, 41, 154-164.
- STIRRAT, G. M. 1990. Recurrent miscarriage. *Lancet*, 336, 673-675.
- STRAY-PEDERSEN, B. & STRAY-PEDERSEN, S. 1984. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 148, 140-146.
- STRAY-PEDERSEN, B. & STRAY-PEDERSEN, S. 1988. Recurrent abortion: the role of psychotherapy. In: SHARP, F. & BEARD, R. W. (eds.) *Early Pregnancy Loss: Mechanisms and Treatment*. London: Springer Nature.
- STROM, C. M., GINSBERG, N., APPLEBAUM, M., BOZORGI, N., WHITE, M., CAFFARELLI, M. & VERLINSKY, Y. 1992. Analyses of 95 first-trimester spontaneous abortions by chorionic villus sampling and karyotype. *J Assist Reprod Genet*, 9, 458-461.
- SUBRAMANIYAM, S., PULIJAAL, V. R. & MATHEW, S. 2014. Double and multiple chromosomal aneuploidies in spontaneous abortions: A single institutional experience. *J Hum Reprod Sci*, 7, 262-268.
- SUGIURA-OGASAWARA, M., OZAKI, Y., KATANO, K., SUZUMORI, N., KITAORI, T. & MIZUTANI, E. 2012. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 27, 2297-2303.
- SUGIURA-OGASAWARA, M., OZAKI, Y., SATO, T., SUZUMORI, N. & SUZUMORI, K. 2004. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril*, 81, 367-373.
- SUIKKARI, A. M., RUUTIAINEN, K., ERKKOLA, R. & SEPPÄLÄ, M. 1989. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod*, 4, 136-139.
- SULLIVAN, A. E., SILVER, R. M., LACOURSIERE, D. Y., PORTER, T. F. & BRANCH, D. W. 2004. Recurrent Fetal Aneuploidy and Recurrent Miscarriage. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 104, 784-788.
- SUTHERLAND, H. W. & PRITCHARD, C. W. 1987. Increased incidence of spontaneous abortion in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 156, 135-138.
- THE LANCET 2021. Miscarriage: worldwide reform of care is needed. *The Lancet*, 397, 1597.
- TOLSTRUP, J. S., KJAER, S. K., MUNK, C., MADSEN, L. B., OTTESEN, B., BERGHOLT, T. & GRØNBAEK, M. 2003. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Hum Reprod*, 18, 2704-2710.

- TULPPALA, M., JULKUNEN, M., TIITINEN, A., STENMAN, U. H. & SEPPÄLÄ, M. 1995. Habitual abortion is accompanied by low serum levels of placental protein 14 in the luteal phase of the fertile cycle. *Fertil Steril*, 63, 792-795.
- TWIG, G., SHINA, A., AMITAL, H. & SHOENFELD, Y. 2012. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*, 38, J275-J281.
- 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.
- VAN DEN BERG, M. M. J., VAN MAARLE, M. C., VAN WELY, M. & GODDIJN, M. 2012. Genetics of early miscarriage. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, 1951-1959.
- VAN DEN BOOGAARD, E., KAANDORP, S. P., FRANSSSEN, M. T., MOL, B. W., LESCHOT, N. J., WOUTERS, C. H., VAN DER VEEN, F., KOREVAAR, J. C. & GODDIJN, M. 2010. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? *Hum Reprod*, 25, 1411-1414.
- VAN DEN BOOGAARD, E., VISSENBERG, R., LAND, J. A., VAN WELY, M., VAN DER POST, J. A., GODDIJN, M. & BISSCHOP, P. H. 2011. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 17, 605-619.
- VAN DER STEEG, J. W., STEURES, P., EIJKEMANS, M. J., HABBEMA, J. D., HOMPES, P. G., BURGGRAAFF, J. M., OOSTERHUIS, G. J., BOSSUYT, P. M., VAN DER VEEN, F. & MOL, B. W. 2008. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 23, 324-328.
- WANG, B. T., CHONG, T. P., BOYAR, F. Z., KOPITA, K. A., ROSS, L. P., EL-NAGGAR, M. M., SAHOO, T., WANG, J. C., HEMMAT, M., HADDADIN, M. H., OWEN, R. & ANGUIANO, A. L. 2014. Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory. *Mol Cytogenet*, 7, 33.
- WANG, X., CHEN, C., WANG, L., CHEN, D., GUANG, W. & FRENCH, J. 2003. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*, 79, 577-584.
- WANG, Y., CHENG, Q., MENG, L., LUO, C., HU, H., ZHANG, J., CHENG, J., XU, T., JIANG, T., LIANG, D., HU, P. & XU, Z. 2017. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study. *Clin Genet*, 91, 849-858.
- WANG, Y., LI, Y., CHEN, Y., ZHOU, R., SANG, Z., MENG, L., TAN, J., QIAO, F., BAO, Q., LUO, D., PENG, C., WANG, Y. S., LUO, C., HU, P. & XU, Z. 2020. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55, 96-104.
- WAPNER, R. J., MARTIN, C. L., LEVY, B., BALLIF, B. C., ENG, C. M., ZACHARY, J. M., SAVAGE, M., PLATT, L. D., SALTZMAN, D., GROBMAN, W. A., KLUGMAN, S., SCHOLL, T., SIMPSON, J. L., MCCALL, K., AGGARWAL, V. S., BUNKE, B., NAHUM, O., PATEL, A., LAMB, A. N., THOM, E. A., BEAUDET, A. L., LEDBETTER, D. H., SHAFFER, L. G. & JACKSON, L. 2012. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *The New England Journal of Medicine*, 367, 2175-2184.
- WARBURTON, D. 1987. Chromosomal causes of fetal death. *Clin Obstet Gynecol*, 30, 268-277.
- WARBURTON, D., DALLAIRE, L., THANGAVELU, M., ROSS, L., LEVIN, B. & KLINE, J. 2004. Trisomy Recurrence: A Reconsideration Based on North American Data. *The American Society of Human Genetics*, 75, 376-385.
- WARBURTON, D., KLINE, J., STEIN, Z., HUTZLER, M., CHIN, A. & HASSOLD, T. 1987. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet*, 41, 465-483.
- WEBER, S. 2020a. *BASICS Gynäkologie und Geburtshilfe*, München, Elsevier GmbH Deutschland.

- WEBER, S. 2020b. *BASICS: Gynäkologie und Geburtshilfe*, München, Elsevier GmbH Deutschland.
- WERNER, M., REH, A., GRIFO, J. & PERLE, M. A. 2012. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*, 29, 817-820.
- WHITTAKER, P. G., TAYLOR, A. & LIND, T. 1983. Unsuspected pregnancy loss in healthy women. *Lancet*, 1, 1126-1127.
- WIEACKER, P., GROMOLL, J., HEHR, U. & LUDWIG, M. 2005. Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Aborten. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie*, 2, 148-150.
- WILCOX, A. J., WEINBERG, C. R., O'CONNOR, J. F., BAIRD, D. D., SCHLATTERER, J. P., CANFIELD, R. E., ARMSTRONG, E. G. & NISULA, B. C. 1988. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med*, 319, 189-194.
- WILDING, M., FORMAN, R., HOGEWIND, G., DI MATTEO, L., ZULLO, F., CAPPIELLO, F. & DALE, B. 2004. Preimplantation genetic diagnosis for the treatment of failed in vitro fertilization-embryo transfer and habitual abortion. *Fertil Steril*, 81, 1302-1307.
- WILSON, W. A., GHARAVI, A. E., KOIKE, T., LOCKSHIN, M. D., BRANCH, D. W., PIETTE, J. C., BREY, R., DERKSEN, R., HARRIS, E. N., HUGHES, G. R., TRIPLETT, D. A. & KHAMASHTA, M. A. 1999. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum*, 42, 1309-1311.
- WISBORG, K., KESMODEL, U., HENRIKSEN, T. B., HEDEGAARD, M. & SECHER, N. J. 2003. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82, 936-941.
- WOLF, G. C. & HORGER III, E. O. 1995. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. *Am J Obstet Gynecol*, 173, 1364-1368.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 1977. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 56, 247-253.
- YANG, L., TAO, T., ZHAO, X., TAO, H., SU, J., SHEN, Y., TANG, Y., QIAN, F. & XIAO, J. 2020. Association between fetal chromosomal abnormalities and the frequency of spontaneous abortions. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19, 2505-2510.
- ZHANG, Y. X., ZHANG, Y. P., GU, Y., GUAN, F. J., LI, S. L., XIE, J. S., SHEN, Y., WU, B. L., JU, W., JENKINS, E. C., BROWN, W. T. & ZHONG, N. 2009. Genetic analysis of first-trimester miscarriages with a combination of cytogenetic karyotyping, microsatellite genotyping and arrayCGH. *Clin Genet*, 75, 133-140.
- ZINAMAN, M. J., CLEGG, E. D., BROWN, C. C., O'CONNOR, J. & SELEVAN, S. G. 1996. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*, 65, 503-9.

8 Anhang

Anhang I: Zytogenetische Befunde des fetalen Gewebes unterteilt nach maternalem Alter und Anzahl früherer Fehlgeburten

	<35 Jahre			≥ 35 Jahre			Alle Patientinnen Insgesamt (n = 406)	
	Sporadischer Abort	2 Aborte	≥ 3 Aborte	Σ Gesamt	Sporadischer Abort	2 Aborte	≥ 3 Aborte	Σ Gesamt
Normaler Karyotyp								
Weiblich	33 (63,5%)	9 (17,3%)	10 (19,2%)	52 (71,2%)	13 (61,9%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)	21 (28,8%)
Männlich	36 (66,7%)	10 (18,5%)	8 (14,8%)	54 (75%)	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)	18 (25%)
								♀ = 73 ♂ = 72
Abnormaler Karyotyp								
Trisomie 13	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (30%)	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0,0%)	7 (70%)
Trisomie 16	9 (56,3%)	5 (31,3%)	2 (12,5%)	16 (41%)	15 (65,2%)	7 (30,4%)	1 (4,4%)	23 (59%)
Trisomie 18	3 (75%)	0 (0,0%)	1 (25%)	4 (66,7%)	2 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)
Trisomie 21	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (25%)	7 (77,8%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	9 (75%)
Trisomie 22	4 (80%)	0 (0,0%)	1 (20%)	5 (25%)	11 (73,3%)	4 (26,6%)	0 (0,0%)	15 (75%)
Doppelte Trisomien	3 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (37,5%)	5 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)
Andere Trisomien	20 (71,4%)	4 (14,3%)	4 (14,3%)	28 (43%)	19 (51,4%)	10 (27%)	8 (21,6%)	37 (57%)
Monosomien	14 (73,7%)	5 (26,3%)	0 (0,0%)	19 (70,4%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	2 (25%)	8 (29,6%)
Triploidien	17 (77,3%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	22 (81,5%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	5 (18,5%)
Tetraploidien	9 (81,8%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	11 (91,7%)	1 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (8,3%)
Andere*	16 (69,6%)	6 (26,1%)	1 (4,4%)	23 (65,7%)	8 (66,7%)	4 (33,3%)	0 (0,0%)	12 (34,3%)

*strukturelle Aberrationen, Mosaik, sonstige

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank folgenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe und Unterstützung die Anfertigung und Fertigstellung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Meiner Betreuerin möchte ich für die freundliche Überlassung des hochinteressanten Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes im Archiv in der Zeit der Datenerfassung danken. Vielen Dank für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens, selbst dann, wenn die Zeit knapp bemessen war. Ihre Geduld, die gute Betreuung und die konstruktive Kritik haben mir sehr geholfen.

Für die vielfältige Unterstützung bin ich vor allem der Leiterin des Zytogenetischen Labors vom Institut für Humangenetik an der Universitätsmedizin Mainz verbunden. Gemeinsam mit ihrer Kollegin hat sie mir einen informativen Einblick in die Untersuchungsmethoden einer zytogenetischen Chromosomenanalyse gewährt.

Besonders danken möchte ich auch der stellvertretenden Leiterin des Kinderwunschzentrums und der Ambulanz für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Universitätsmedizin Mainz für die Anfertigung und Veröffentlichung der wissenschaftlichen Arbeit als Paper zu diesem Thema sowie die zahlreichen Hinweise und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) zur Durchführung der statistischen Auswertung.

Darüber hinaus möchte ich Danke sagen bei meinen Freunden und Studienkollegen für die moralische, verständnisvolle und auch anderweitig währende Unterstützung. Dies war stets ein großer Rückhalt für mich, der als wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums beigetragen hat. Speziell bin ich meiner guten Freundin für ihren wertvollen, unterstützenden Beistand dankbar und tief verbunden. Ganz herzlichen Dank für ihre Freundschaft und die vielen hilfreichen Ratschläge und Anmerkungen, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder neue Aspekte und Ansätze entdecken ließen.

Dicken Dank an meinen Freund für seine liebevolle Unterstützung, die stetige Motivation, den hilfreichen technischen Support in „Computerfragen“ sowie für jede einzelne Umarmung in der schwierigen Endphase dieser Dissertation.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Familie und die lieben Familienmitglieder, die uns in den letzten Jahren leider viel zu früh verlassen mussten. Ihnen gebührt mein größter Respekt, speziell meiner Großmutter, die mich mit ihrer unaufhörlichen Unterstützung bis zuletzt ermutigt hat.

An letzter, doch eigentlich an erster Stelle möchte ich meiner Mutter aus tiefstem Herzen einen großen Dank aussprechen, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht und mir auch während meines bisherigen Lebensweges immerzu unterstützend, liebevoll und mit stets offenem Ohr für meine Gedanken zur Seite stand. Speziell bin ich für ihre Geduld, die unermüdliche Stärkung, die vielen Zusprüche und dem moralischen Beistand sowie der immerwährenden Unterstützung in aller Hinsicht dankbar. Dieser Beistand gab mir nicht nur die notwendige Ruhe und Sicherheit, sondern auch die Kraft und den Mut zur Anfertigung und Vollendung meiner Dissertation. Ihr ist gemeinsam mit meiner Großmutter diese Arbeit gewidmet.

Tabellarischer Lebenslauf

