

# SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Nouri K, Tempfer C

## **Abortus habitualis**

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2019; 37 (1)  
(Ausgabe für Österreich), 17-21*

Homepage:

**[www.kup.at/speculum](http://www.kup.at/speculum)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

# SPECULUM

e-Abo **kostenlos**

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals Speculum und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals Speculum. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

## Speculum

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# Abortus habitualis

K. Nouri, C. Tempfer

## Definition

Unter einer Fehlgeburt bzw. einem Abort versteht man das spontane Absterben eines Embryo/Fetus vor der Lebensfähigkeit [1]. Die World Health Organization (WHO) definiert den Begriff wiederholter Spontanaborte oder Abortus habitualis (AH) als drei oder mehr konsekutive Fehlgeburten vor der 20. Schwangerschaftswoche [2]. Diese Definition wird international jedoch nicht einheitlich verwendet. Die American Society of Reproductive Medicine (ASRM) und die European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) sehen z. B. bereits nach zwei konsekutiven Aborten die Definition des AH als erfüllt an [3, 4]. In der im Jahr 2018 neu herausgegebenen gemeinsamen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGG) und der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) wird die Definition der WHO von mehr als drei konsekutiven Spontanaborten verwendet, wovon bis zu 3 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter betroffen sind [5].

Im Rahmen des Krankheitsbildes AH unterscheidet man zwischen primären und sekundären Formen, wobei beim primären AH noch keine, beim sekundären AH bereits eine Schwangerschaft über die 20. Schwangerschaftswoche hinaus ausgetragen wurde.

Grundsätzlich steigt das Risiko wiederholter Aborte mit Zunahme des maternalen Alters und der Anzahl vorangegangener Aborte kontinuierlich an [6]. Es ist festzuhalten, dass der Zeitpunkt des Beginns einer umfangreichen Diagnostik von Frauen mit AH nicht nur von der Anzahl der Aborte, sondern auch von der reproduktionsmedizinischen Gesamtsituation des betroffenen Paares abhängig ist.

## Abortus habitualis in der gynäkologischen Praxis

Die Diagnose und Therapie des AH stellt oftmals eine Herausforderung dar, da eine detaillierte

Abklärung und anschließende Therapie sehr zeitaufwendig ist und nur in Kooperation mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen kann. Hinzu kommt, dass wiederholte Aborte stark traumatisierend wirken und bei den betroffenen Paaren einen intensiven Trauerprozess auslösen, der zu Antriebslosigkeit und Schlafstörungen, sozialem Rückzug, chronischen Angstzuständen und Depressionen führen kann [7]. Umso mehr sollten beim Gespräch mit dem vertrauten Frauenarzt als erste Anlaufstelle betroffener Paare Empathie und Verständnis im Vordergrund stehen, bevor die Weichen für eine Abklärung aller möglichen Ursachen des AH gestellt werden.

Im Folgenden wird auf die Basisdiagnostik des AH und die Therapiemöglichkeiten im niedergelassenen Bereich eingegangen und eine kurze Zusammenfassung der spezifischen Ursachen sowie der therapeutischen Möglichkeiten präsentiert.

## Anamnese

Vor der Diagnosestellung des AH sollte eine detaillierte Anamnese erhoben werden. Wichtig dabei ist es zu klären, ob die Aborte von demselben Partner erfolgten, wie oft Kürettagen durchgeführt wurden, in welcher Schwangerschaftswoche die Aborte erfolgten, ob in den vorangegangenen Schwangerschaften eine positive Herzaktion darstellbar war und ob Voroperationen durchgeführt wurden bzw. genitale Fehlbildungen vorlagen/vorliegen. Weiters sollen gezielt die Zyklusanamnese, eventuelle thromboembolische Ereignisse in der Vergangenheit, das Vorhandensein von Autoimmunerkrankungen sowie spezifische Life-Style-Faktoren erfragt werden.

### ■ Life-Style-Faktoren

Häufig werden Ärzte von Patientinnen mit AH mit der Frage konfrontiert, inwiefern ihr individueller Lebensstil als eine mögliche Ursache des AH in Frage kommt. Tatsächlich werden in der Literatur einige Life-Style-Faktoren mit AH in Verbindung gebracht, darunter der Konsum von Nikotin, Alkohol, Koffein sowie Übergewicht und Stress.

Mehrere Studien belegen, dass sowohl aktives als auch passives Rauchen mit AH assoziiert ist. Rauchen hat einen negativen Einfluss auf die Chancen einer Lebendgeburt [8, 9]. Betroffenen Paaren soll daher die Beendigung des Rauchens empfohlen werden. Auch ein übermäßiger Koffeinkonsum hat möglicherweise einen negativen Effekt auf die Frühschwangerschaft und erhöht das Risiko für Spontanaborte [10]. Übergewicht spielt eine große Rolle in der Reproduktion. Je höher der Body Mass Index (BMI) ist, desto wahrscheinlicher ist eine Sub-Fertilität, eine höhere Abortrate und eine signifikante Reduktion der Chancen auf eine erfolgreiche assistierte Reproduktion [11]. In der kaukasischen Bevölkerung wird ein BMI zwischen 20 und 30 kg/m<sup>2</sup> als normal angesehen, daher sollen Paare mit AH darüber informiert werden, dass sowohl Übergewicht als auch Untergewicht mit einem erhöhten Risiko für Spontanaborte einhergehen kann.

Ob Stress tatsächlich als eine Ursache des AH angesehen werden kann, ist nicht geklärt. Eindeutig belegt ist allerdings die Tatsache, dass Patientinnen mit AH im Vergleich zu Kontrollpersonen ein erhöhtes Stressniveau aufweisen [12].

#### ■ Anatomische Faktoren

Die Inzidenz angeborener uteriner Anomalien bei Patientinnen mit AH ist höher als bei Kontrollpersonen (10 % bis 12 % versus 5 %) [13]. Zur Beurteilung von Uterusfehlbildungen wird die Durchführung eines 3D-Ultraschalls und/oder einer Hysteroskopie empfohlen. Als gesicherter Einflussfaktor für AH gilt das Vorhandensein eines Uterusseptums. Ein diagnostiziertes Septum sollte bei einer Patientin mit AH hysteroskopisch reseziert werden. Der Zusammenhang zwischen AH und Uterus bicornis bzw. Uterus arcuatus ist nicht gesichert, es kann jedoch in diesen Fällen von einem erhöhten Abortrisiko ausgegangen werden [14].

Intrauterine Adhäsionen werden ebenfalls als mögliche Ursache wiederholter Aborte angesehen und werden nach der European Society of Gynecologic Endoscopy- (ESGE-) Klassifikation in 4 Grade eingeteilt. Als eine der möglichen Risiken für die Entstehung von intrauterinen Adhäsionen werden wiederholte Kürettagen und chronische Entzündungen des Endometriums angesehen [15]. Eine hysteroskopische Adhäsionslyse ist bei Patientinnen mit AH empfehlenswert, die Erfolgsraten dieser Maßnahme sind jedoch limitiert. Ob eine zusätzliche lokale oder systemische Östrogentherapie nach Adhäsionslyse den Therapieerfolg verbessert, ist nicht gesichert.

#### ■ Myome und Polypen

Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Uterusmyomen, Endometriumpolypen und AH ist nicht belegt. Dennoch wird in den meisten Leitlinien zum Thema AH empfohlen, vorhandene Endometriumpolypen sowie jene submukösen oder intramuralen Myome, die zu einer Cavumimpression führen, operativ zu entfernen.

Das Krankheitsbild der diffusen Mikropolyposis des Uteruscavums mit oder ohne chronische Endometritis wurde in einigen Studien mit einem erhöhten Risiko für AH in Verbindung gebracht [16]. Klare diagnostische Kriterien oder Therapieempfehlungen bei Frauen mit AH und Mikropolyposis des Uteruscavums können jedoch nicht gegeben werden.

#### ■ Mikrobiologische Faktoren

Die Bedeutung mikrobiologischer Faktoren für Patientinnen mit AH wird kontrovers diskutiert. Ein generelles infektiologisches Screening durch Vaginalkulturen bei asymptomatischen Frauen mit AH wird momentan nicht empfohlen. Möglicherweise besteht jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen AH und chronischer Endometritis (CE). Laut einschlägigen Studien liegt die Prävalenz der CE bei Patientinnen mit AH zwischen 7 % und 58 %. Eine CE ist durch Infiltration des Endometriums mit Plasmazellen und den lokalen Nachweis von pathogenen Organismen charakterisiert. Eine Endometriumbiopsie zur immunohistochemischen Untersuchung des Plasmazell-spezifischen Antigens CD138 kann durchgeführt werden, wird jedoch in der Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG nicht als Standarduntersuchung bei Frauen mit AH gefordert. Beim Vorliegen einer CE kann eine antibiotische Therapie durchgeführt werden [17].

### Labordiagnostische Maßnahmen

Zu sinnvollen labordiagnostischen Untersuchungen bei Frauen mit AH zählen endokrine, immunologische und genetische Faktoren sowie Gerinnungsfaktoren.

#### ■ Endokrine Faktoren

Mehrere endokrine Faktoren werden als mögliche Ursachen für AH angesehen. Besonderes Augenmerk soll dabei auf die Schilddrüsenhormone und das Syndrom der polyzystischen Ovarien (PCOS) mit Hyperandrogenämie und Insulinresistenz gerichtet werden. Sowohl eine Hypothyreose als auch eine Hyperthyreose werden als mögliche Ursachen des AH diskutiert, wobei ein eindeutiger kausa-

ler Zusammenhang nicht gegeben ist. Als oberer Grenzwert für das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) wird bei Kinderwunschpatientinnen ein Wert von 2,5 mU/l angesehen. Bei auffälligen TSH-Werten sollen zusätzlich der T3-Wert (Gesamtwert oder freies T3), der T4-Wert (Gesamtwert oder freies T4) und die Schilddrüsen-Auto-Antikörper (TRAK-Antikörper und TPO-Antikörper) bestimmt werden [18].

Die mit einem PCOS einhergehenden Symptome wie Hyperandrogenämie, Insulinresistenz und Diabetes mellitus sind mit einer erhöhten Abortneigung assoziiert. Es wird vermutet, dass die Insulinresistenz bei Patientinnen mit AH eine mögliche Ursache für die erhöhte Abortneigung darstellt. Allerdings konnte bis heute nicht nachgewiesen werden, dass die Gabe von Metformin, Insulin oder anderen Antidiabetika bei Frauen mit AH zu einer Reduktion der Abortrate führt [19]. Auch die Gewichtsreduktion bei Frauen mit AH und PCOS erscheint sinnvoll, eine therapeutische Wirkung hinsichtlich des AH ist jedoch nicht belegt.

Eine Lutealphaseninsuffizienz ist durch kurze Lutealphasen und niedrige Progesteron-Konzentrationen in der zweiten Zyklushälfte gekennzeichnet. Ein klarer kausaler Zusammenhang zwischen AH und Lutealphaseninsuffizienz konnte jedoch nie nachgewiesen werden. Die negativen Studien zum Einsatz von Progesteron bei Patientinnen mit AH sprechen überdies gegen einen ursächlichen Zusammenhang.

## ■ Gerinnungsfaktoren

### Thrombophilie

Unter Thrombophilie versteht man die genetische oder erworbene Neigung zur Bildung von Thrombosen infolge von veränderten Eigenschaften der Blutzellen, des Blutplasmas oder der Blutgefäßwände. Die Studienlage zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einer maternalen Thrombophilie und AH ist jedoch heterogen. Darüber hinaus haben die durchgehend negativen Therapiestudien zum Einsatz von Heparin bei Frauen mit AH in den letzten Jahren zu einer Rücknahme der Empfehlungen einer Thrombophiliediagnostik bei Frauen mit AH geführt.

In der aktuellen Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG wird lediglich die diagnostische Abklärung des Antiphospholipidsyndroms (APS) gefordert. Explizit wird von einer weitergehenden Diagnostik hinsichtlich APC-Resistenz, Faktor-5-Leiden-Mutation, Prothrombin G20210A-Mutation, Protein-S, Protein-C, Antithrombin III oder Faktor-12 abgeraten, da diese Diagnostik zu keinen sinnvollen therapeutischen Konsequenzen führt. Aus

mütterlicher Indikation kann jedoch eine Thrombophiliediagnostik durchgeführt werden. Eine Gerinnungsdiagnostik im Sinne einer Screening-Untersuchung bei allen Frauen mit AH ist jedoch nicht empfehlenswert.

### Antiphospholipidsyndrom (APS)

Das APS ist eine der häufigsten Autoimmunerkrankungen, von der etwa 2–5 % der weiblichen Bevölkerung betroffen sind. Das APS ist durch spezifische Laborparameter und klinische Manifestationen wie Thrombosen, wiederkehrende Fehlgeburten und intrauterinen Fruchttod charakterisiert. Laborchemisch lassen sich verschiedene Antikörper nachweisen, die gegen Phospholipide (Cardiolipin, Prothrombin u. a.) und phospholipidbindende Proteine wie  $\beta$ 2-Glykoprotein 1 gerichtet sind. Tabelle 1 zeigt die diagnostischen Kriterien des APS.

Etwa 2–15 % der Frauen mit AH weisen ein APS auf [20]. Man unterscheidet zwischen einem primären APS, das unabhängig von anderen Erkrankungen auftritt, und dem häufigeren sekundären APS, das im Rahmen von anderen konkomitanten Autoimmunerkrankungen wie z. B. Lupus erythematoses auftritt. Während für Patientinnen mit AH generell kein Thrombophiliescreening empfohlen wird, sollte bei allen Patientinnen mit AH eine APS-Diagnostik laut Tabelle 1 erfolgen. Die Bestimmung von Lupus-Antikoagulans, Antikardiolipin-Antikörpern und Anti- $\beta$ 2GP1-Antikörpern sollte frühestens 6 Wochen nach dem letzten Abort erfolgen.

Die neue Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG empfiehlt keine antithrombotische Therapie für Patientinnen mit AH mit angeborener Thrombophilie, es sei denn aus maternaler Indikation oder unter Studienbedingungen. Im Gegensatz dazu ist eine Therapie mit Low-dose-Aspirin (75 bis 100 mg täglich) bei Patientinnen mit AH und APS indiziert. Die Therapie soll ab dem positiven Schwangerschaftstest, eventuell jedoch bereits vor Konzeption beginnen. Zusätzlich sollte eine

**Tabelle 1:** Diagnostische Kriterien des Antiphospholipidsyndroms

#### Klinische Kriterien

- ≥ 1 venöse oder arterielle Thrombosen
- 1 oder 2 unerklärte Fehlgeburten bei morphologisch unauffälligen Feten > 10. SSW
- ≥ 3 Aborte < 10. SSW
- ≥ 1 später Abort bzw. Frühgeburt < 34. SSW aufgrund einer Plazentainsuffizienz oder Präeklampsie

#### Laborkriterien (zweimaliger Nachweis im Abstand von 12 Wochen)

- Anti-Cardiolipin-Ak (IgM, IgG) – mittlere bis hohe Titer
- Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-1-Ak (IgM, IgG) – hohe Titer
- Lupus-Antikoagulans

Heparin-Therapie ab dem Zeitpunkt des positiven Schwangerschaftstests erfolgen. Die Heparin-Aspirin-Therapie soll bis zur 34. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden. Die Heparin-Gabe kann aus maternaler Indikation auch bis 6 Wochen post partum fortgesetzt werden.

#### ■ Immunologische Faktoren

Eine Aktivierung des Immunsystems, insbesondere der T-Helferzellen 1- (TH1-) Antwort, führt zu einer Störung der Implantation und möglicherweise zu einem erhöhten Risiko für einen Spontanabort [21]. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Erhöhung des TH1/TH2-Quotienten Spontanaborte und AH begünstigt. Seit längerer Zeit wird darüber hinaus angenommen, dass die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) beim Cross-Talk zwischen dem Embryo und Endometrium im Rahmen des AH eine wichtige Rolle spielen. NK-Zellen kommen sowohl im Blut (periphere NK-Zellen bzw. pNK-Zellen) als auch im Bereich der Schleimhaut der Gebärmutter (intrauterine NK-Zellen bzw. uNK-Zellen) vor. Diese beiden Zellpopulationen unterscheiden sich wesentlich voneinander. Während pNK-Zellen überwiegend zytotoxische Eigenschaften aufweisen, sind uNK-Zellen vor allem in regulatorische Funktionen involviert.

Obwohl die Datenlage zu immunologischen Faktoren und deren potenzieller Bedeutung für AH umfangreich ist, ist bislang unklar, welche ätiologische Rolle die einzelnen immunologischen Parameter besitzen. Aus diesem Grund wird laut Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG derzeit von einem generellen immunologischen Screening wie z. B. Bestimmung des TH1/TH2-Quotienten, Bestimmung des T4/TH8-Index, Analyse der pNK, molekularimmunologische Untersuchungen, Bestimmung von uNK/pNK sowie nicht-klassischen HLA-Gruppen oder Rezeptortypen wie KIR bei Patientinnen mit AH Abstand genommen. Dementsprechend sollen auch experimentelle Therapieansätze wie Glukokortikoid-Therapie, Immunglobulintherapie, Lipidinfusionen oder allogene Lymphozyten-Übertragung und TNF $\alpha$ -Rezeptorblocker außerhalb von klinischen Studien nicht durchgeführt werden.

#### ■ Genetische Faktoren

Bei etwa 3–5 % aller Paare mit AH zeigt der Karyotyp eines der beiden Partner eine zytogenetische Auffälligkeit [22]. Eine Chromosomenstörung kann auch im Abortusmaterial selbst nachgewiesen werden. Dabei handelt es sich in den meisten Fällen um numerische oder strukturelle Chromosomenanomalien. International besteht keine Einigkeit der Fachgesellschaften, ob Paaren mit

AH nach drei oder bereits nach zwei Aborten eine Chromosomenanalyse angeboten werden soll. In Großbritannien wird primär eine molekularzytogenetische Analyse des Abortmaterials ab dem dritten Abort empfohlen und eine Untersuchung des betroffenen Paares erst dann, wenn sich hierbei Auffälligkeiten ergeben [23].

Wird bei einem der Partner eine balancierte Chromosomenanomalie nachgewiesen, erhöht sich je nach den betroffenen Chromosomen das Risiko für Aborte oder für die Geburt eines Kindes mit einer Chromosomenstörung. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für das Angebot einer pränatalen Diagnostik in weiteren Schwangerschaften. Anders ist die Situation bei Paaren mit AH ohne Nachweis einer elterlichen Chromosomenstörung oder einer familiären monogenen Erkrankung. Laut Leitlinie der DGGG/OEGGG/SGGG soll in diesen Fällen eine Präimplantationsdiagnostik zum Zwecke der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden. Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, dass Frauen mit AH oder Frauen mit AH unter reproduktionsmedizinischer Behandlung von einer Präimplantationsdiagnostik profitieren.

#### Idiopathischer AH

Von idiopathischem AH wird dann gesprochen, wenn die leitlinienkonformen diagnostischen Maßnahmen keine durch genetische, anatomische, endokrine, immunologische oder Gerinnungsfaktoren bedingte Ursache des AH nachweisen konnten. Diese Gruppe von Patientinnen macht mit 50–75 % den größten Anteil am Gesamtkollektiv aus. Aufgrund des starken Therapiewunsches der Paare werden in diesen Fällen mitunter empirische Therapien eingesetzt. Bei Frauen mit idiopathischem AH soll eine Therapie mit Acetylsalicylsäure mit oder ohne Heparin zum Zweck der Abortprophylaxe nicht durchgeführt werden.

Experimentelle Therapieansätze mit humanem Choriongonadotropin (hCG) oder Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) sollen außerhalb von Studien nicht angewandt werden. Die aktuelle Datenlage weist darauf hin, dass bei Frauen mit idiopathischem AH eine Therapie mit synthetischen Gestagenen im ersten Trimenon eventuell zur Abortprophylaxe dienlich ist. Dieser positive Effekt liegt bei natürlichen Progesteronen nicht vor [24].

#### Zusammenfassung

Je nach Definition versteht man unter AH die Abfolge von zwei oder drei konsekutiven Fehlgebur-

ten vor der 20. Schwangerschaftswoche mit demselben Partner. Von diesem Krankheitsbild sind etwa 3–5 % aller Paare betroffen. Eine Vielzahl an angeborenen und erworbenen Störungen kommen als mögliche Ursachen des AH in Frage, unter anderem genetische Defekte, Uterusanomalien, endokrinologische Störungen, Stoffwechselstörungen, genitale Infektionen, das APS sowie immunologische Störungen. Im Rahmen der diagnostischen Abklärung betroffener Frauen sollen diese Ursachen berücksichtigt und untersucht werden. Der Wunsch der Betroffenen nach einer diagnostizierbaren Ursache des AH und einer dementsprechenden Therapie ist stark, allerdings ist lediglich in 25–50 % der Fälle mit einer Diagnose zu rechnen. Dennoch sollte in allen Fällen eine evidenzbasierte Beratung und Therapie betroffener Paare erfolgen.

## LITERATUR:

1. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 591–7.
2. 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. *Act Obstet Gynecol Scand* 1977; 56: 247–53.
3. American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 90: S60.
4. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Recurrent Pregnancy loss; Guidelines of European Society of Human Reproduction and Embryology; 2017.
5. DGGG, OEGGG, SGGG. Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten. AWMF-Registernummer 015/050 Leitlinienklasse S2k; Stand April 2018; Version 7.0
6. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000; 320: 1708–12.
7. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod* 2015; 30: 777–82.
8. Leung LW, Davies GA. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 791–7.
9. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 993–1001.
10. Stefanidou EM, Caramellino L, Patriarca A, Menato G. Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158: 220–4.
11. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90: 714–26.
12. Li W, Newell-Price J, Jones GL, Ledger WL, Li TC. Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 180–9.
13. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18: 162–6.
14. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 2016; 31: 2–7.
15. Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 262–78.
16. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95: 1156–8.
17. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *AJOG* 2018; 218: 602.e16–602.e16.
18. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; 92: S1–47.
19. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010; 95: 448–55.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295–306.
21. Ng SC, Gilman-Sachs A, Thaker P, Beaman KD, Beer AE, Kwak-Kim J. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 77–86.
22. Husslein P, Huber J, Wagenbichler P, Schnedl W. Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous. *Fertil Steril* 1982; 37: 379–83.
23. RCOG. The investigation and treatment of Couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG Green-top Guideline No 17; 2011.
24. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril* 2017; 107: 430–8.

**Korrespondenzadresse:**

Assoz. Prof. PD Dr. Kazem Nouri

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Klinische Abteilung für Endokrinologie und

Reproduktionsmedizin

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-mail: kazem.nouri@meduniwien.ac.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)