

Aus dem Institut für Immunologie

Direktor: Prof. Dr. med. Dietrich Kabelitz

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**HABITUELLE ABORTE UND PROGNOSEFAKTOREN –
EINE HILFE FÜR RATSUCHENDE PAARE**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

THOMAS GRINDEL

aus Kiel

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Kabelitz, Institut für Immunologie

2. Berichterstatter: PD Dr. Christel Waltraut Eckmann – Scholz,
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 02.09.2016

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 02.09.2016

Vorsitzender der Prüfungskommission: Prof. D. Adam, Institut für Immunologie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und Definitionen

1. Einleitung	1
2. Fragestellung	3
3. Patienten und Methode	3
3.1 Patienten – Erstvorstellung mit immunologischer Diagnostik und Datenerfassung	3
3.2 Aufnahmekriterien der Patienten in die Studie	4
3.3 Fragebogen zur Datenerhebung	5
3.4 Beschreibung der in die Auswertung einbezogenen Patientenkollektive	5
3.5 Statistische Methode und Auswertung	6
3.5.1 Paarvergleich und Fallstatistik	7
3.5.2 Lineare Regression	7
4. Ergebnisse	8
4.1 Beschreibung der Eingangsmerkmale des Kollektivs K1 (n=290)	8
4.2 Einfluss- und Prognosefaktoren für habituelle Aborte (K1, n=290)	11
4.2.1 Einfluss des Alters der Frau auf die Häufigkeit habitueller Aborte	13
4.2.2 Einfluss der Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte auf habituelle Aborte	13
4.2.3 Einfluss von Sterilitätsfaktoren von Mann und Frau auf habituelle Aborte	15
4.2.4 Einfluss positiver kindlicher Herzaktionen auf habituelle Aborte	17
4.2.5 Einfluss der Kinderwunschdauer auf habituelle Aborte	18
4.2.6 Einfluss des Body-Mass-Index auf habituelle Aborte	18
4.2.7 Einfluss biochemischer Schwangerschaften auf habituelle Aborte	19
4.2.8 Einfluss einer Lymphozyten-Immun-Therapie auf habituelle Aborte	20
4.2.9 Einfluss einer Sterilitätstherapie auf habituelle Aborte	20
4.2.10 Einflussfaktoren in der multivariaten Betrachtung (linearen Regression) bezüglich der Zielgrößen Schwangerschaft oder Geburt	21
4.3 Vergleich der Kollektive K1.3 und K2	23
5. Diskussion	28
5.1 Die Ursachen habitueller Aborte	28
5.1.1 Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf habituelle Aborte	29
5.1.2 Einfluss genetischer Aspekte auf habituelle Aborte	29
5.1.3 Einfluss endokriner Ursachen auf habituelle Aborte	30
5.1.4 Einfluss immunologischer Ursachen auf habituelle Aborte	31
5.1.5 Einfluss von Gerinnungsstörungen auf habituelle Aborte	31
5.1.6 Einfluss von Infektionen auf habituelle Aborte	31
5.1.7 Einfluss von Vitaminmangel auf habituelle Aborte	32
5.1.8 Einfluss von idiopathischen Ursachen auf habituelle Aborte	32
5.1.9 Einfluss Umwelt-assoziiierter Ursachen auf habituelle Aborte	32
5.1.10 Einfluss psychosomatischer Gegebenheiten auf habituelle Aborte	33

5.1.11	Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf habituelle Aborte	33
5.2	Existierende Leitlinien zur Fertilitätsdiagnostik in Zusammenschau der Ergebnisauswertung der vorliegenden Studie	34
5.3	Weitere Therapieansätze zur Behandlung habitueller Aborte	35
5.4	Univariate und multivariate Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung	35
5.4.1.1	Einfluss des Lebensalter der Frau auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	36
5.4.1.2	Einfluss mehrerer Aborte auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	37
5.4.1.3	Einfluss sonographisch gesicherter, positiver kindlicher Herzaktionen auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	38
5.4.1.4	Einfluss von Sterilitätsfaktoren und Sterilitätstherapien auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	38
5.4.1.5	Einfluss einer Lymphozyten-Immun-Therapie auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	39
5.4.1.6	Einfluss der Kinderwunschdauer auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	40
5.4.1.7	Einfluss des Body-Mass-Index auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt	40
5.4.2	Schlussfolgerung	41
5.4.3	Prognose-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von habituellen Aborten (HAPS)	41
5.4.1.8	Auswertung des Prognose-Scores	43
5.4.1.9	Evaluation der untersuchten Paare durch den Prognose-Score für Habituelle Aborte	45
5.4.1.10	Testergebnisse des Prognose-Scores	46
6.	Zusammenfassung	47
7.	Literaturverzeichnis	49
8.	Anhang	55
8.1	standardisierter Fragebogen	55
8.2	Leitlinien der ESHRE, RCOG, DGGG	58
9.	Danksagung	60
10.	Lebenslauf	61

Abkürzungen

Anti-TNF alpha	Anti-Tumornekrose-Faktor alpha
APCS	Antiphospholipid-Syndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
CMV	Cytomegalievirus
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
EU	extrauterine Gravidität
HA-PS	Prognosescore für Habituelle Aborte
HLA	Human Leucocyte Antigen
HSK	Hysteroskopie
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSI	Intracytoplasmatische Spermieninjektion
ID	Immundiagnostik
IVF	In-vitro-Fertilisation
LCT	Lymphozytotoxizitätstest
LIT	Lymphozyten Immuntherapie
NMH	niedermolekulares Heparin
NSAR	nichtsteroidales Antirheumatikum
PCOS	Polyzystisches Ovar-Syndrom
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Trial)
WHO	World Health Organization

Definitionen

Sterilitätsfaktoren	pathologisches Spermogramm, Kinderwunschdauer länger als 5 Jahre, zuvor erfolgte Sterilitätstherapie, Eileiterschwangerschaften in der Vorgeschichte
Sterilitätstherapie	Hormonbehandlung, Insemination, tubare Rekanalisierung, IVF, ICSI
Sekundäre Sterilität	Frauen, welche in der Nachbeobachtung keine Schwangerschaft mehr erzielen
Biochemische SS	Schwangerschaften, die lediglich durch eine β -HCG Bestimmung im Urin- bzw. Blut nachgewiesen wurden

1. Einleitung

Ein Abort ist definiert als „eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch Ausstoßung und/oder Absterben einer unter 500 Gramm wiegenden Frucht“ (WHO 1977). Fundierte Aussagen über die Anzahl von Patientinnen, die eine Fehlgeburt erlitten haben, sind schwer zu ermitteln, da in den meisten Ländern - so auch in Deutschland -, Fehlgeburten mit einer Leibesfrucht von weniger als 500 Gramm statistisch nicht beurkundet werden. Aus diesem Grund bleibt nur eine näherungsweise Orientierung auf Grundlage einzelner Untersuchungen. Nach Miller und Mitarbeitern (1980) werden beispielsweise bis zu 43% aller Schwangerschaften durch Aborte beendet, von denen 30% klinisch sichtbar werden. Aborte werden in der Literatur in Abhängigkeit des Abortzeitpunktes unterschiedlich bezeichnet. Stephenson (1996) unterteilt einen Abort dementsprechend wie folgt: Vor der 6. SSW p.m. sprechen die Autoren von einem präklinischen Abort, in der 6. bis 9. SSW p.m. findet ein embryonaler Abort statt und in der 10. bis 19. SSW (Geburtsgewicht kleiner als 500g) von einem fetalen Abort. In der vorliegenden Promotionsarbeit wird auf die Definition der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme zurückgegriffen (ICD 10), wonach ein Frühabort vor der 12. SSW p.m. endet und ein Spätabort mit bzw. nach der 12. SSW (unter 500g) eintritt.

Ein Abort stellt für betroffene Paare ein belastendes Problem dar. Handelt es sich bei einem Abort um ein einmaliges Ereignis, werden meist genetische Gründe als Ursache in Betracht gezogen und keine weiteren Maßnahmen ergriffen. Das Auftreten von drei oder mehr aufeinander folgenden Aborten vor der 20. SSW wird als habitueller Abort bezeichnet. Die Häufigkeit wird in der Literatur mit 0,4 bis 2% aller Schwangerschaften angegeben (vgl. Carrington et al. 2005).

Die Ursachen für habituelle Aborte können bislang noch nicht zufriedenstellend bewertet werden. Die Pathophysiologie kann unter anderem anatomische, genetische und endokrine Störungen umfassen (vgl. Abschnitt Diskussion). Die Tatsache, dass die Mehrheit der Fälle keiner Kausalität zugeordnet werden kann und damit als idiopathisch gilt (vgl. Brigham et al. 1999), lässt die unbekannte Vielfalt möglicher Ursachen im individuellen Fall eines Paares erraten. Es existieren derzeit keine evidenzbasierten, einheitlichen Therapieansätze, die erfolgreich zur Vermeidung gehäufter Aborte führen. Eine fürsorgliche Unterstützung der werdenden Mutter und eine gesunde Lebensführung gelten allgemein als etabliert, um die Chancen für eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erhöhen. Diese Unterstützung, die sog.

tender loving care, schließt die wöchentliche medizinische und sonographische Untersuchung in die intensivierete Betreuung der Paare mit ein.

Ein weiterer Therapieansatz zur Verringerung der Fehlgeburtneigung ist die Lymphozyten-Immun-Therapie (LIT). Diese wird weltweit an gynäkologischen Fachzentren und auch am UKSH in Kiel durchgeführt. Die LIT wurde Anfang der 1980er Jahre entwickelt und beruht auf Studienergebnissen, die zeigen, dass die Akzeptanz embryonaler Zellen bei der Mutter gestört sein kann, wodurch es zu einem Abstoßen der Frucht kommt. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer solchen immunmodulierten Abstoßungsreaktion kann durch eine LIT verringert werden. (vgl. Hayakawa et al. 2000; Katano et al. 2000; Ghaheri-Fard et al. 2007).

Es existiert eine Vielzahl publizierter Studien, die sich mit der Erforschung habitueller Aborte befassen. Eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist auf Grund der unterschiedlichen Definitionen, Forschungsdesigns, Ein- und Ausschlusskriterien nur schwer möglich. Die Zielsetzung der vorliegenden Promotionsarbeit ist es, Prognosekriterien für den Ausgang künftiger Schwangerschaften bei Frauen mit habituellen Aborten zu erarbeiten, und dabei auch auf die Bedeutung der Lymphozyten-Immunsierung-Therapie einzugehen.

Im Jahre 2010 wurde eine Forschungsarbeit am Institut für Immunologie der CAU beendet, die in ihrer Thematik und Methodik der vorliegenden Arbeit ähnelt. Diese vorangegangene Untersuchung berücksichtigt jedoch Frauen über 39 Lebensjahre nicht (vgl. Magez 2010). In der vorliegenden Promotionsarbeit ist es somit möglich, eine Aussage zur Validität und Reliabilität der angewandten Methodik und der damaligen Aussagen auch unter Berücksichtigung von Frauen über 39 Lebensjahren zu treffen.

Die Idee zur Entwicklung eines Prognose-Scores entstand bei der Auswertung und Interpretation der Daten. Das Ziel dieses Scores ist es, Paaren mit habituellen Aborten eine Aussage zu deren individuellen Erfolgsaussicht geben zu können.

2. Fragestellung

Das Ziel der Arbeit ist es, einen Beitrag zur Diagnosesicherung und zur Kategorisierung der individuellen Paartherapie bei Kinderwunsch zu leisten. Dies wird mit der Beantwortung folgender Fragestellungen verfolgt:

1. Welche Einflussfaktoren gibt es, die geeignet sind, die Erfolgsaussichten eines Paares mit Kinderwunsch bzgl. Partus und Schwangerschaft einzuordnen?
2. Welche Prognosefaktoren lassen sich daraus ableiten?
3. Welche Rolle spielen bislang vernachlässigten Faktoren, wie beispielsweise die Sterilitätstherapie?
4. Wo liegen etwaige Defizite bei bestehenden diagnostischen und therapeutischen Leitlinien und welche Schritte sind in der Zukunft vorzunehmen?
5. Nach welchen individuellen Merkmalen können Paare mit habituellen Aborten frühzeitig Ihre Erfolgsaussicht auf ein Kind abschätzen?

3. Patienten und Methode

3.1 Patienten – Erstvorstellung mit immunologischer Diagnostik und Datenerfassung

Im Zeitraum 2006-2008 haben sich insgesamt 349 Paare mit habituellen Aborten im Institut für Immunologie der CAU zur immunologischen Erstdiagnostik (ID) vorgestellt. Die Paare sind auf Empfehlung gynäkologischer Fachärzte aus der Region und dem gesamten Bundesgebiet vorstellig geworden. Im Rahmen der Erstvorstellung sind die Paare über die Studie informiert worden und haben sich bereit erklärt, an der Studie teilzunehmen. Es ist vereinbart worden, dass ein Fragebogen zur Auswertung des Verlaufes nach der Erstvorstellung postalisch zugestellt wird.

In der vorliegenden Arbeit beginnt mit dem Tag der Erstvorstellung der Patienten der Beginn des Nachbeobachtungszeitraumes. Dieser hat sich bei allen Paaren über mindestens 24 Monate erstreckt und hat dabei unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume (im Mittel 41,4 Monate, Spannbreite 24-67 Monate, vgl. Tab. 3) umfasst. Ein Fragebogen, der von den Patienten ausgefüllt worden ist, wird am Ende des Beobachtungszeitraumes ausgewertet. Eine am Ende des Beobachtungszeitraumes bekannte Schwangerschaft ist bis zu deren Ende (Geburt bzw. Abort) nachbeobachtet worden.

Die Datenerfassung ist auf 3 Wegen erfolgt:

1. Die Fragebögen zum Ausfüllen und Rücksenden sind allen Paaren zurückgesendet worden.
2. Die zuweisenden Ärzte sind bei ausgebliebener Rücksendung um Mithilfe bei der Datengewinnung gebeten worden.
3. Fehlende Angaben sind ergänzend per Telefon vervollständigt bzw. nacherfasst worden.

Im Mai 2011 ist mit der Datenerfassung und Ergebnisauswertung begonnen worden. Die zurückgesandten Fragebögen sind von 142 Paaren (41%) vollständig ausgefüllt worden. Bei 55 Paaren (16%) hat keine schriftliche Rückmeldung stattgefunden. In diesen Fällen sind die Daten telefonisch erfasst worden. Bei insgesamt 179 Fällen (51%) sind die Arztpraxen (welche die Patienten ursprünglich überwiesen haben) gebeten worden, fehlende oder unschlüssige Angaben in den Fragebögen zu vervollständigen. Auf diese Weise ist es gelungen von 93 Paaren (27%) vollständige Datensätze zu gewinnen.

18 Paare (5%) haben die Bögen unausgefüllt zurückgeschickt, um dadurch zu signalisieren, dass sie keine weitere Teilnahme an der Studie wünschen. 10 Paare (2,8%) sind nach Erstvorstellung wegen eines Umzuges bzw. Arztwechsels weder schriftlich noch telefonisch erreichbar gewesen und nachträglich von der Auswertung ausgeschlossen worden.

Die Rückmeldung von 76 Paaren (22%) sind trotz intensiver Bemühung unvollständig. Dementsprechend sind 59 Paare (17%) nicht in die Auswertung eingeschlossen worden. Letztendlich sind von insgesamt 349 Fällen 290 Paare (83%) in die Ergebnisauswertung eingeschlossen worden.

3.2 Aufnahmekriterien der Patienten in die Studie

Alle Paare sind für die vorliegende Studie folgenden Ein- und Ausschlusskriterien unterworfen worden:

1. Es ist zu mindestens 3 spontanen Frühaborten in der bestehenden Partnerschaft (bis max. 16. SSW) gekommen.
2. Die Paare haben noch keine eigenen Kinder in der gemeinsamen Partnerschaft und haben auch keine Spätaborte erlebt.
3. Die Zuweisung ist aus gynäkologischen Praxen erfolgt, welche oftmals bereits eine Ausschlussdiagnostik wegen habitueller Aborte durchgeführt haben (Hormondiagnostik, vaginale Sonographie, Hysteroskopie, Gerinnungsdiagnostik, Autoantikörper, Spermogramm und Humangenetik).
4. Es besteht zum Zeitpunkt der Immundiagnostik keine Schwangerschaft.

5. Es ist keine vorangegangene Sterilitätstherapie (z.B. Inseminationen, IVF/CSI) durchgeführt worden.
6. Das Lebensalter der Patientin ist maximal 44 Jahre bei Erstdiagnostik.
7. Es hat ggf. bereits eine humangenetische Beratung stattgefunden.
8. Es ist ggf. eine Chromosomenanalyse des Abortmaterials durchgeführt worden.

3.3 Fragebogen zur Datenerhebung

Mit Hilfe des standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) sind routinemäßig Angaben zur Schwangerschaftsanamnese, der bis dahin erfolgten Ausschlussdiagnostik und der weitere Verlauf nach Immundiagnostik erfasst. Bei der Erstellung des Fragebogens ist auf die Erfahrungswerte der Vorstudie von Frau Dr. Magez (2010) zurückgegriffen worden. Der Fragebogen ist vor allem auf klinisch bedeutsame Parameter ausgerichtet und hat somit keine psychosozialen oder sozioökonomischen Faktoren erfasst.

In dem Fragebogen sind Details aus folgenden Bereichen einbezogen:

- Abortanamnese
- bisherige Diagnostik
- chronische Grunderkrankungen
- weiterer Verlauf nach Immundiagnostik
- ggf. Dokumentation zum Kind
- ggf. Sterilitäts- und/oder Begleittherapien

3.4 Beschreibung der in die Auswertung einbezogenen Patientenkollektive

Die vorliegende Promotionsarbeit umfasst das Hauptkollektiv der statistisch verwertbaren Angaben der oben benannten 290 Paare (Kollektiv 1). Ausgehend von dieser Untersuchungspopulation sind drei Untergruppen gebildet worden: Zum einen diejenigen Paare, bei denen eine Lymphozyten-Immuntherapie durchgeführt worden ist (Kollektiv 1.1) und zum anderen die Gruppe bei der keine Lymphozyten-Immuntherapie vorgenommen worden ist (Kollektiv 1.2). Das Kollektiv (n=266) der Vorstudie von Frau Dr. Magez (2010) ist im Folgenden als Kollektiv 2 bezeichnet worden, deren Ergebnisse zum Vergleich der

Ergebnisse der vorliegenden Auswertung herangezogen worden sind. Für diese vergleichende Auswertung sind aus dem Kollektiv 1 Paare mit Frauen älter als 39 Lebensjahren herausgefiltert worden, da die Gruppe von Frauen älter als 39 LJ in der genannten Voruntersuchung nicht eingeschlossen worden sind. Diese Gruppe (Kollektiv 1 ohne die Frauen 39+) hat im weiteren Verlauf das Kollektiv 1.3 dargestellt. K1.3 und K2 sind dadurch vergleichbar, weil beide Kollektive das gleiche Lebensalter der Patientinnen betrachtet haben, in der Vorgeschichte (vor der Erstvorstellung) mindestens 3 Aborte dokumentiert worden sind, keine Sterilitätstherapie durchgeführt worden ist und ein Beobachtungszeitraum von 24 Monaten nach Immundiagnostik vorgelegen hat.

3.5 Statistische Methode und Auswertung

Die dokumentierten Angaben auf dem Fragebogen sind nach Möglichkeit skaliert und in einzelne Größen unterteilt. Zur Prüfung der Unabhängigkeitshypothese wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. In den anderen Fällen ist die Prüfung durch den 2-seitigen t-Test erfolgt. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS ist dafür für jedes Merkmal einzeln, sowie auch für jede Merkmalsstufe die Fallzahl, die Spannweite, der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt worden. Entsprechend dem p-Wert sind folgende Signifikanzstufen zur Anwendung gekommen:

$p < 0,05$	signifikant	*
$p < 0,01$	sehr signifikant	**
$p < 0,001$	höchst signifikant	***

Zum besseren Verständnis der Multikausalität, die hinter dem Ereignis eines habituellen Abortes steht, werden im Folgenden die verwendeten statistischen Methoden beschrieben.

3.5.1 Paarvergleich und Fallstatistik

Lediglich ein kleiner Teil der habituellen Aborte kann kausal einer Ursache sicher zugeordnet werden. Im Folgenden werden daher die verwendeten statistischen Methoden beschrieben, die die Grundlage für die statistische Abbildung der multikausalen Zusammenhänge sind.

Alle Paare, die in die Studie aufgenommen worden sind, haben bereits drei oder mehr Aborte erlebt. Innerhalb des Untersuchungszeitraums von mindestens 2 Jahren ist davon auszugehen, dass einzelne Frauen mehrfach schwanger geworden sind und dementsprechend auch mehrere Aborte bzw. Geburten erlebt haben. Hieraus kann die Notwendigkeit einer doppelten Betrachtung abgeleitet werden:

1. in Gestalt einer paarbezogenen Statistik
2. als eine Fallstatistik

Paarbezogene Abort-, Geburts- und Schwangerschaftsraten sind berechnet und fallbezogene Verteilungen von Merkmalen im zeitlichen Verlauf ausgewiesen worden.

3.5.2 Lineare Regression

Mit der Methode der linearen Regression wird versucht, eine abhängige Variable (z.B. das Eintreten einer Schwangerschaft) durch eine oder mehrere unabhängige Variablen zu erklären (z.B. das Alter der Frau oder die Anzahl vorheriger Aborte). Dabei werden die Korrelationskoeffizienten zwischen der abhängigen und den unabhängigen Variablen berechnet. Dieser Koeffizient erlaubt Rückschlüsse bzgl. des Zusammenhangs der in Beziehung gesetzten Merkmale.

In einem ersten Schritt werden 8 mögliche Einflussfaktoren auf die Zielgrößen Erstgeburt und Schwangerschaft univariat auf Signifikanz ausgewertet. Anschließend erfolgt die multivariate Auswertung der Einflussgrößen, welche sich in der univariaten Betrachtung als signifikant erwiesen. Mit der multivariaten Auswertung werden mehrere statistische Einflussgrößen zusammen betrachtet und auf ihre Zusammenhangs- bzw. Abhängigkeitsstrukturen untersucht. Im Ergebnis führt die Auswertung zur Feststellung einer „Odds Ratio“. Das Assoziationsmaß lässt eine Aussage über das Chancenverhältnis (Wahrscheinlichkeit) für ein untersuchtes Ereignis zu.

4. Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Eingangsmerkmale des Kollektivs K1 (n=290)

Die Eingangsmerkmale der 290 Paare, welche sich zwischen 2006-2008 am Institut für Immunologie in Kiel vorgestellt haben, sind in Tabelle 1 beschrieben.

Tabelle 1: Beschreibung charakteristischer Merkmale der Patientinnen vor Immundiagnostik, geordnet nach Altersgruppen.

Merkmale	Gesamtgruppe K1	Altersgruppe 20-29 Jahre	Altersgruppe 30-34 Jahre	Altersgruppen 35-39 Jahre	Altersgruppe 40-44 Jahre
Zahl der Paare	290 (100%)	67 (23,1%)	92 (31,7%)	107 (36,9%)	24 (8,3%)
Mittleres Alter der Frau bei ID (Jahre)	33,4 +/- 4,8	26,7 +/- 2,0	32,2 +/- 1,4	36,9 +/- 1,3	41,3 +/- 1,3
Anzahl der (intrauterinen) Aborte (gesamt)	1100	239	360	408	93
Anzahl der Aborte (6.-16. SSW)	937 (85,2%)	195 (81,6%)	312 (86,7%)	353 (86,5%)	77 (82,8%)
- davon kindliche Herzaktion	341 (36,4%)	87 (44,6%)	106 (33,9%)	115 (32,6%)	33 (42,9%)
- davon negative Herzaktion	335 (35,8%)	58 (29,7%)	125 (40%)	119 (33,7%)	33 (42,9%)
- davon unbekannte Herzaktion	261 (27,9%)	50 (25,6%)	81 (25,9%)	119 (33,7%)	11 (14,3%)
Biochemische Schwangerschaft (Anteil an Gesamtzahl)	163 (14,8%)	44 (18,4%)	48 (13,3%)	55 (13,5%)	16 (17,2%)
Extrauterine Schwangerschaften	36	7	8	20	1
Kinderwunschdauer in Jahren	4,1 +/- 2,6 (1-17)	3,5 +/- 1,8 (1-8)	4,1 +/- 2,6 (1-15)	4,5 +/- 3,0 (1-17)	4,4 +/- 2,1 (1-9)
Body-Mass-Index	24,4 +/- 4,2	24,3 +/- 3,6	24,7 +/- 4,5	24,6 +/- 4,2	22,7 +/- 3,8
mittlere Anzahl der Aborte pro Paar (max-min)	3,8 (3-10)	3,5 (3-8)	3,9 (3-9)	3,8 (3-10)	3,7 (3-7)

Daten entsprechen Kollektiv 1 (n=290). Standardabweichung berechnet für mittleres Alter der Frau, Kinderwunschdauer und Body-Mass-Index. max-min bezeichnen den höchsten bzw. niedrigsten erfassten Wert. SSW=Schwangerschaftswoche, ID=Immundiagnostik.

Die Auswertung der Fragebögen hat das Vorliegen der in der vorangehenden Tabelle dargestellten Merkmale ergeben. Vor der Erstvorstellung haben die 290 Paare insgesamt 1100 intrauterine Aborte (3,8 Aborte pro Paar im Durchschnitt entsprechend) gehabt und sind zu diesem Zeitpunkt im Mittel 33,4 Jahre alt gewesen. 937 (85,2%) dieser Aborte haben sich zwischen der 6.-16. SSW ereignet und 163 (14,8%) Aborte haben vor der 6. SSW stattgefunden. Die Gesamtgruppe K1 zeigt im Hinblick auf die Altersstruktur eine heterogene Verteilung. Die Patientinnen im Alterssegment von 20-29 Jahren (n=67, entsprechend 23,1%) und die Patientinnen im Alter von 40-44 Jahren (n=24, entsprechend 8,3%) bilden in der Summe nicht

einmal ein Drittel des Gesamtkollektivs. Im Gegensatz dazu stellen die Patientinnen zwischen 30-34 Jahren (n=92, entsprechend 31,7%) und die Patientinnen von 35-39 Jahren (n=107, entsprechend 36,9%) mit zusammen 68,6% den Großteil des Kollektivs K1 dar.

341 (36,4%) der Embryonen weisen positive und 335 (35,8%) negative Herzaktionen auf. Der größte Anteil an positiven kindlichen Herzaktionen ist in der Gruppe der 20-29 Jährigen mit 87 Fällen (44,6%) und der Gruppe der 40-44 jährigen Frauen mit 33 Fällen (42,9%) gemessen worden ($p= 0,008$). In insgesamt 36 Fällen ist es zu extrauterinen Schwangerschaften gekommen. Die Kinderwunschdauer beträgt im Mittel 4,1 Jahre und die Patientinnen weisen einen Body-Mass-Index von durchschnittlich 24,4 (entspricht dem oberer Referenzbereich des Normalgewichtes) auf. Bei der Betrachtung der mittleren Zahl der Aborte pro Paar zeigt sich, dass die Paare im Alter von 20-29 Jahren mit 3,5 Aborten pro Paar die niedrigste Abortrate und mit 3,5 Jahren die kürzeste Dauer des Kinderwunsches zeigen. Die zwischen der Erstvorstellung und dem Ende des Beobachtungszeitraumes eingetretenen Ereignisse sind in der Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Beschreibung charakteristischer Merkmale der Patientinnen nach Immundiagnostik, geordnet nach Altersgruppen.

Merkmale	Gesamtgruppe K1 (n=290)	Altersgruppe 20-29 Jahre (n=67)	Altersgruppe 30-34 Jahre (n=92)	Altersgruppe 35-39 Jahre (n=107)	Altersgruppe 40-44 Jahre (n=24)
mittlere Dauer der Nachbeobachtung in Monaten	41,4 +/- 3,2	42 +/- 3,1	42,5 +/- 3,3	40,4 +/- 3,2	40,6 +/- 3,4
Paare mit SSW	176 (60,7%)	44 (65,7%)	66 (71,7%)	59 (55,1%)	7 (29,1%)
davon Erstgeburt	138 (47,6%)	36 (53,7%)	49 (53,3%)	48 (44,9%)	5 (20,8%)
weitere Geburt	26 (8,9%)	10 (14,9%)	10 (10,9%)	6 (5,6%)	0
Frauen mit weiteren Aborten (mit und ohne folgender Geburt)	81 (46,0%)	12 (27,3%)	39 (59,1%)	28 (47,5%)	2 (28,6%)
sekundäre Sterilität	114 (39,3%)	23 (34,3%)	26 (28,3%)	48 (44,9%)	17 (70,8%)
Zahl der SSW insgesamt	254	60	106	81	7
SSW pro Paar im Beobachtungszeitraum	0,88 (0-4)	0,89 (0-3)	1,15 (0-3)	0,76 (0-4)	0,29 (0-1)
Zahl der Paare mit LIT	108 (37,2%)	27 (40,3%)	33 (35,9%)	43 (40,2%)	5 (20%)
Zahl der Paare mit Sterilitätsfaktoren im Gesamtzeitraum:					
- männliche	50	7	17	20	6
- weibliche	53	11	13	26	3
Zahl der Paare mit Sterilitätstherapie:	85 (29,3%)	14 (20,9%)	27 (29,3%)	38 (35,3%)	6 (25%)
- erfolgreiche Geburten	48 (16,6%)	9 (13,4%)	20 (21,7%)	17 (15,9%)	2 (8%)
- keine Geburt	37 (12,8%)	5 (7,5%)	7 (7,6%)	21 (19,6%)	4 (16,7%)
SSW pro Paar welche zur Geburt führten:					
1. SSW	122 (69,3%)	35 (97,2%)	43 (87,8%)	39 (81,3%)	5 (100%)
2. SSW	13 (7,4%)	1 (2,8%)	5 (10,2%)	7 (14,6%)	0
3.-4. SSW	3 (1,7%)	0	1 (2%)	2 (4,2%)	0

Daten entsprechen Kollektiv 1 (n=290). Standardabweichung berechnet für mittlere Dauer der Beobachtung. SSW=Schwangerschaftswoche, LIT=Lymphozyten-Immun-Therapie.

Die Auswertung der vorangehenden Tabelle zeigt, dass 176 Paare (60,7%) eine Schwangerschaft erreicht haben. Dies entspricht einer Paar-bezogenen Schwangerschaftsrate von 0,88. Bis zum vollendeten 34. Lebensjahr (20-29 Jahre mit 65,7% sowie 30-34 Jahre mit 71,7%) ist eine Häufung eines Schwangerschaftseintritts erkennbar, anschließend ist die prozentuale Häufigkeit (35-39 Jahre mit 55,1% sowie 40-44 Jahre mit 29,1%) gesunken. Die Schwangerschaften pro Paar innerhalb des Beobachtungszeitraumes liegen mit 1,15 in der

Altersgruppe der 30-34 Jährigen am höchsten und mit 0,29 in der Altersgruppe der 40-44 Jährigen am niedrigsten ($p=0,001$).

138 Paare (47,6%) haben eine Erstgeburt erreicht. Im Beobachtungszeitraum ist es in 26 Fällen (8,9%) mindestens zu einer weiteren Geburt gekommen. Die Rate der Erstgeburten sinkt analog zur altersabhängigen Abnahme der Schwangerschaftsrate von 53,7% (20-29 Jahre) auf 20,8% (40-44 Jahre) sowie die der Folgegeburten von 14,9% (20-29 Jahre) auf 5,6% (35-39 Jahre). Mit einem p-Wert von 0,005 ist der gezeigte Zusammenhang hoch signifikant.

Das Kollektiv der jüngsten Frauen (20-29 Jahre) hat in 35 Fällen (97,2%) durch die 1. Schwangerschaft nach der Erstvorstellung eine Geburt erreicht. Im Unterschied dazu, haben die 35-39 jährigen Frauen nur in 39 Fällen (81,3%) durch die 1. Schwangerschaften und in 7 Fällen (14,6%) dank einer Folgeschwangerschaft eine Geburt verzeichnet ($p=0,47$).

Bei 81 Paaren (46%) haben sich weitere Aborte ereignet. Bei 114 Frauen (39,3%) ist keine Schwangerschaft mehr festgestellt worden. In Bezug auf die Aborthäufigkeit ist ein prozentual ähnliches Abschneiden des jüngsten und ältesten Kollektivs (27,3% der 20-29 Jährigen und 28,6% der 40-44 Jährigen) erkennbar. Eine höhere Aborthäufigkeit zeigt sich in den Gruppen der älteren Frauen. Die Häufigkeit der Sterilität ist erwartungsgemäß mit dem Alter (von 34,3% der 20-29 Jährigen auf 70,8% der 40-44 Jährigen) gestiegen ($p=0,034$).

Im Gesamtkollektiv K1 haben sich in 103 Fällen (35,5%) Hinweise auf männliche und weibliche Sterilitätsfaktoren gezeigt. Eine Sterilitätstherapie ist in diesem Kollektiv bei 85 Paaren (29,3%) erfolgt, was im Ergebnis in 48 Fällen (16,6%) eine Geburt nach sich gezogen hat und in 37 Fällen (12,8%) erfolglos geblieben ist ($p=0,01$). 41 Paare in der Altersgruppe von 20-34 Jahren haben eine Sterilitätsbehandlung erhalten, wovon 29 Paare (70,7%) eine Geburt erreicht haben und 12 (29,3%) nicht ($p=0,01$).

4.2 Einfluss- und Prognosefaktoren für habituelle Aborte (K1, n=290)

Im folgenden Ergebnisabschnitt wird der Frage nachgegangen, wie sich mögliche Einflussfaktoren auf habituelle Aborte auswirken und welche prognostischen Rückschlüsse sich daraus ziehen lassen. Zu diesem Zweck ist zunächst eine univariate, anschließend multivariate statistische Auswertung mit den Zielgrößen „Schwangerschaft“ und „Erstgeburt“ erfolgt. Die Ergebnisse des Kollektivs K1 ($n=290$) sind hierfür zugrunde gelegt worden und werden nachfolgend dargestellt.

Die Definition der Prognosefaktoren umfasst alle messbaren Ursachen eines Abortes, im engeren Sinne diejenigen Einzel- und Gruppenursachen, die ohne größeren Aufwand von den

gynäkologischen Ärzten erhoben werden können. Es ist untersucht worden ob und in welchem Maße sie mit dem weiteren Verlauf nach habituellen Aborten assoziiert sind.

Die 1. Zielgröße ist die Erstgeburt innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Erstdiagnostik. Auch wenn im Einzelfall eine weitere Geburt oder Fälle von Mehrlingen auftreten, beziehen sich die vorgelegten Auswertungen stets auf die erste Geburt bei einem Paar.

Die 2. Zielgröße ist die Schwangerschaft. Bei einem Teil der Paare tritt im Untersuchungszeitraum keine weitere Schwangerschaft auf. Es werden alle eingetretenen Ereignismöglichkeiten (Geburt, Schwangerschaft, weitere Aborte und Sterilität) registriert und in der Auswertung berücksichtigt.

Die univariate statistische Auswertung erfolgt zunächst anhand von 8 Merkmalen, welche nach der allgemeinen Studienlage als relevante Einflüsse auf die Zielgrößen gelten:

1. Alter der Patientin
2. Body-Maß-Index
3. Kinderwunschdauer in Jahren
4. Anzahl vorausgegangener insgesamt
5. Anzahl vorausgegangener Aborte in der 6.-12. SSW
6. Anzahl vorausgegangener extrauteriner Schwangerschaften
7. Anzahl vorausgegangener biochemischer Schwangerschaften
8. Kindliche Herzaktivität bei vorausgegangen Aborten

Folgende 4 Paargruppen werden bei entsprechenden Merkmalen gesondert betrachtet:

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Paare mit gynäkologischen Sterilitätsfaktoren | (vorhanden/nicht vorhanden) |
| 2. Paare mit andrologischer Sterilitätsfaktoren | (vorhanden/nicht vorhanden) |
| 3. Paare mit Sterilitätstherapie | (durchgeführt/nicht durchgeführt) |
| 4. Paare mit Lymphozyten-Immun-Therapie | (durchgeführt/nicht durchgeführt) |

4.2.1 Einfluss des Alters der Frau auf die Häufigkeit habitueller Aborte

Die 290 Paare werden zur Untersuchung der Wirkung des Einflussfaktors Alter in zwei Gruppen unterteilt.

1. Frauen von 20-34 Jahren (n=159, entsprechend 54,8%)
2. Frauen von 35-44 Jahren (n=131, entsprechend 45,2%)

Tabelle 3: Das Alter der Patientinnen bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	Alter der Patientinnen		
	20-34 Jahre	35-44 Jahre	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	110 (69,2%)	66 (50,4%)	176 (60,7%)
min. eine Erstgeburt	85 (61,6%)	53 (38,4%)	138 (47,6%)
keine Schwangerschaft	49 (43%)	65 (57%)	114 (39,3%)
keine Erstgeburt	74 (48,7%)	78 (51,3%)	152 (52,4%)

Schwangerschaften treten unter den jüngeren Frauen signifikant häufiger ein ($p \leq 0,001$). Es kommt signifikant häufiger ($p \leq 0,033$) zu Geburten unter den jüngeren Frauen. Somit ist das Alter der Frau hinsichtlich des Eintretens einer Schwangerschaft, wie auch einer Geburt, als wichtiger Prognosefaktor anzusehen. Anhand der erhobenen Zahlen lässt sich erkennen, dass die Erfolgsaussichten bzgl. beider Zielgrößen mit der Zunahme des Alters sinken.

4.2.2 Einfluss der Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte auf habituelle Aborte

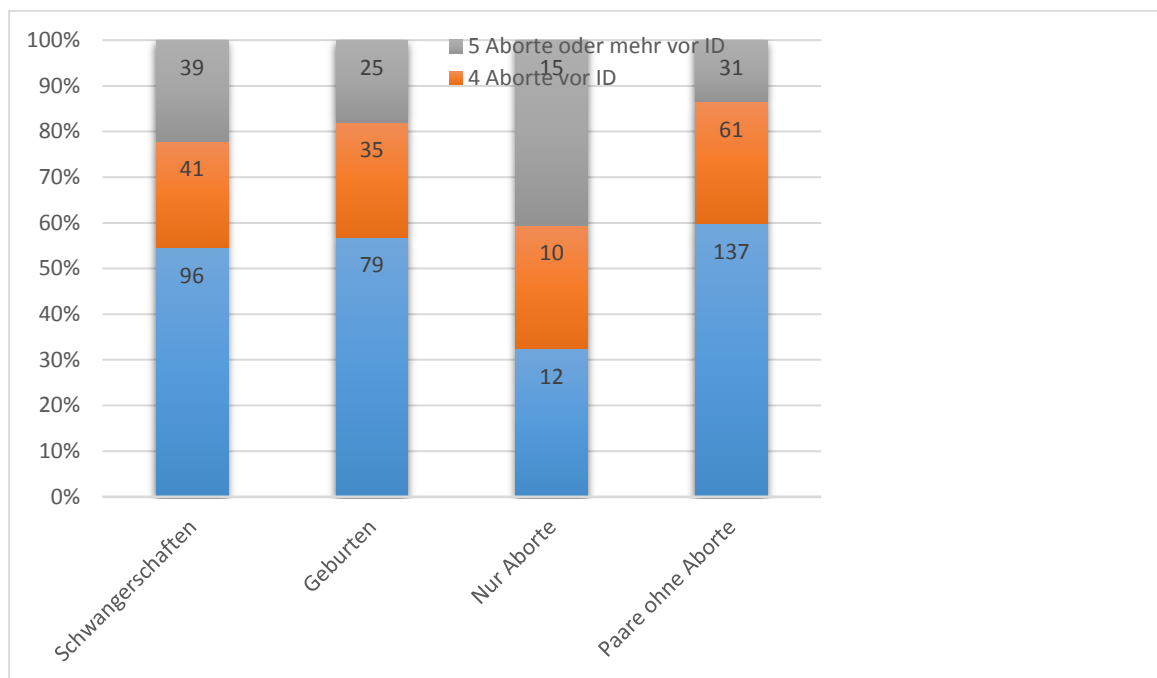
Im Folgenden wird betrachtet, welchen Einfluss die Zahl der Aborte vor Erstvorstellung auf den Eintritt von Schwangerschaften und Geburten nehmen. Zu diesem Zweck wurde das Kollektiv unterteilt in:

1. Frauen mit 3 und weniger Aborten vor Erstvorstellung (n=160, entsprechend 55,2%)
2. Frauen mit 4 und mehr Aborten vor Erstvorstellung (n=130, entsprechend 44,8%)

Tabelle 4: Die Anzahl der Aborte bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße	Anzahl der Aborte		
	bis zu 3 Aborte	4 und mehr Aborte	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	96 (54,5%)	80 (45,5%)	176 (60,7%)
mind. eine Erstgeburt	84 (60,9%)	54 (39,1%)	138 (47,6%)
keine Schwangerschaft	64 (56,1%)	50 (43,9%)	114 (39,3%)
keine Erstgeburt	76 (50%)	76 (50%)	152 (52,4%)

Diese Gegenüberstellung ergibt einen p-Wert von $p=0,81$ (Zielgröße Schwangerschaft) und $p=0,76$ (Zielgröße Geburt). Der Unterschied ist somit nicht signifikant. Die Aborthäufigkeit ist somit für den Eintritt einer Schwangerschaft statistisch betrachtet kein sicherer Indikator. Ein differenzierteres Bild ergibt sich allerdings, wenn die Ereignisse der Schwangerschaften, Geburten und Aborte nach Erstvorstellung in Betracht gezogen werden.

Abbildung 1: Zusammenhänge zwischen der Zahl vorausgegangener Aborte sowie der Häufigkeit von Schwangerschaften, Geburten und Aborten.

Daten entsprechen dem Kollektiv 1

Die Abbildung 1 verdeutlicht, dass jene Paare, die Schwangerschaften erreicht haben, die jedoch in Aborten geendet sind, auch die höchste Anzahl an vorausgegangenen Aborten aufgewiesen haben. Im Gegensatz dazu haben die Paare, welche eine Geburt verzeichnen können und jene Paare, die keine weiteren Aborte erlebt haben, die niedrigsten Aborthäufigkeiten vor der Erstvorstellung.

Das deutet darauf hin, dass die Anzahl der Aborte in der Gesamtschau einen relevanten Einfluss darstellt. Andererseits lässt sich jedoch aus der „numerischen Anzahl der Aborte“ keine sichere Prognose ableiten. Anschließend ist untersucht worden, wie häufig Aborte nach Erstvorstellung (in Abhängigkeit von der Zahl vorausgegangener Aborte vor Erstvorstellung) aufgetreten sind:

- bei 3 vorausgegangenen Aborten - 22% Aborte nach Immundiagnostik
- bei 4 vorausgegangenen Aborten - 37% Aborte nach ID
- bei 5 vorausgegangenen Aborten - 61% Aborte nach ID
- bei 6 vorausgegangenen Aborten - 82% Aborte nach ID

4.2.3 Einfluss von Sterilitätsfaktoren von Mann und Frau auf habituelle Aborte

Die Signifikanz von Sterilitätsfaktoren ist im Folgenden im Hinblick auf die Zielgrößen Schwangerschaft und Erstgeburt betrachtet worden. Hierbei ist eine Unterteilung erfolgt in:

- gynäkologische Sterilitätsfaktoren
- andrologische Sterilitätsfaktoren

Tabelle 5: Der Einfluss von Sterilitätsfaktoren bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße	andrologische Sterilitätsfaktoren		gynäkologische Sterilitätsfaktoren	
	vorhanden	nicht vorhanden	vorhanden	nicht vorhanden
mind. eine Schwangerschaft	22 (12,6%)	153 (87,4%)	28 (15,9%)	148 (84,1%)
mind. eine Erstgeburt	14 (10,2%)	123 (89,8%)	21 (15,2%)	117 (84,8%)
keine Schwangerschaft	28 (25,5%)	82 (74,5%)	25 (21,9%)	89 (78,1%)
keine Erstgeburt	36 (24,3%)	112 (75,7%)	32 (21,1%)	120 (78,9%)

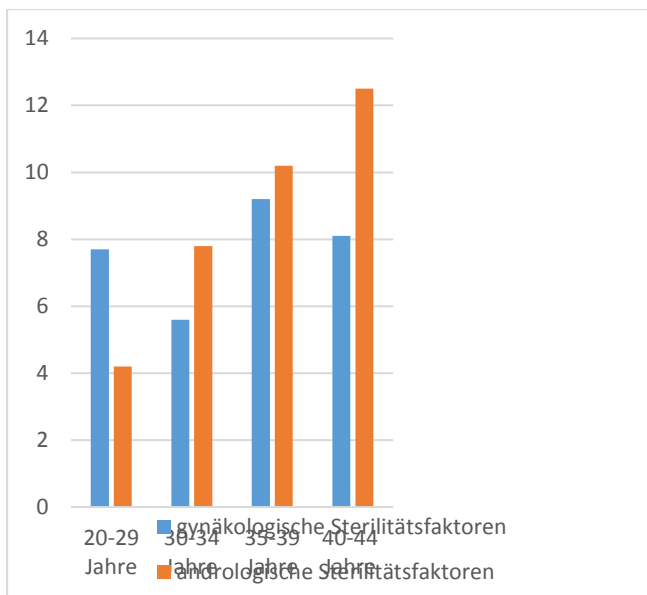
Anhand dieser Auswertung wird ersichtlich, dass die andrologischen Sterilitätsfaktoren relevant für einen Schwangerschaftseintritt sind ($p=0,007$), wohingegen die Einflüsse durch gynäkologischen Sterilitätsfaktoren irrelevant scheinen ($p=0,215$). Diese Erkenntnis bestätigt sich auch im Zusammenhang mit der Zielgröße Geburt.

- andrologische Sterilitätsfaktoren: $p=0,002$

- gynäkologische Sterilitätsfaktoren: $p=0,225$.

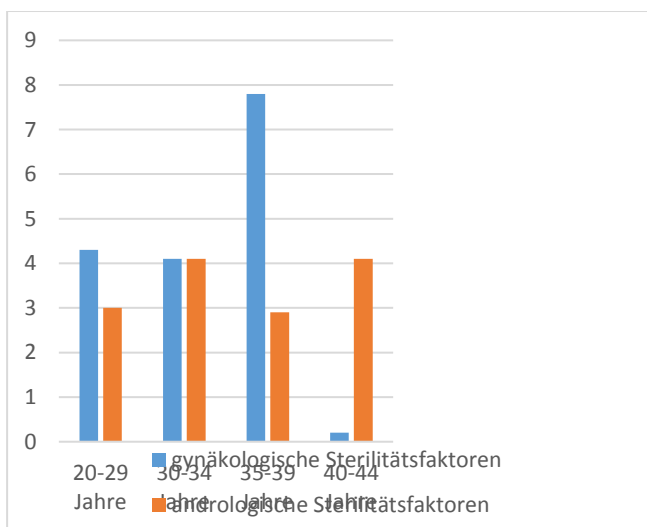
Auf Basis der vorliegenden Daten stellen demnach andrologische Sterilitätsfaktoren einen relevanten Prognosefaktor dar, gynäkologische Sterilitätsfaktoren hingegen nicht. Im weiteren Verlauf wird betrachtet, inwieweit die Häufigkeit andrologischer Sterilitätsfaktoren das Zustandekommen wie auch den Ausgang von Schwangerschaften beeinflusst.

Abbildung 2a: Sterilitätsfaktoren bei Paaren ohne Partus nach dem Alter der Frau



Sterilitätsfaktoren in Prozent, $n=149$.

Abbildung 2b: Sterilitätsfaktoren bei Paaren mit Partus nach dem Alter der Frau



Sterilitätsfaktoren in Prozent, $n=141$.

Die Anzahl andrologischer Sterilitätsfaktoren bei den Paaren ohne Geburt ist von Beginn an höher gewesen und hat mit dem Alter der Partnerinnen beinahe linear zugenommen. Im Gegensatz dazu haben die Paare mit Geburten deutlich weniger andrologische Sterilitätsfaktoren und auch einen zahlenmäßig konstanteren Verlauf durch alle Altersklassen hindurch aufgewiesen.

4.2.4 Einfluss positiver kindlicher Herzaktionen auf habituelle Aborte

Im nächsten Schritt geht es um die Frage, ob die Entwicklungsreife von Embryonen vorausgegangener Aborte eine Prognose für den Verlauf weiterer Schwangerschaften liefern kann. Zu diesem Zweck ist das Gesamtkollektiv (K1) in drei Kategorien unterteilt und auf das Merkmal positiver kindlicher Herzaktionen hin untersucht worden:

1. Es sind keine positiven kindlichen Herzaktionen festgestellt worden.
2. Die durchschnittliche Anzahl vorangegangener Aborte mit positiven Herzaktionen liegt zwischen 0 bis zu 49%.
3. Die durchschnittliche Anzahl vorangegangener Aborte mit positiven Herzaktionen liegt zwischen 50–100%.

Tabelle 6: Der Einfluss positiver kindlicher Herzaktionen bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße	positive kindliche Herzaktionen in:			
	0%	0-49%	50-100%	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	62 (35,2%)	62 (35,2%)	52 (29,5%)	176 (100%)
mind. eine Erstgeburt	49 (35,5%)	43 (31,2%)	46 (33,3%)	138 (100%)
keine Schwangerschaft	59 (51,8%)	35 (31,6%)	19 (16,6%)	113 (100%)
keine Erstgeburt	72 (47,4%)	55 (36,2%)	25 (16,4%)	152 (100%)

In Bezug auf den Eintritt einer Schwangerschaft hat der Anteil positiver kindlicher Herzaktionen eine statistische Signifikanz von $p=0,002$ erreicht. Das Ereignis einer Geburt hat vor diesem Hintergrund eine Signifikanz von $p=0,001$ gezeigt. Demzufolge haben sich häufig vorhandene positive kindliche Herzaktionen in der Vorgeschichte bei Paaren mit habituellen Aborten als begünstigender Prognosefaktor (sowohl für das Zustandekommen einer Schwangerschaft als auch auf eine Geburt) ausgewirkt.

4.2.5 Einfluss der Kinderwunschdauer auf habituelle Aborte

Das Gesamtkollektiv (K1) ist in 2 Untergruppen unterteilt, um eine Aussage über die Relevanz der Dauer eines Kinderwunsches treffen zu können.

Bei der ersten Gruppe hat der Kinderwunsch der Paare höchstens 3 Jahre, bei der zweiten Gruppe länger als 3 Jahre bestanden.

Tabelle 7: Die Dauer des Kinderwunsches bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	Kinderwunschdauer		
	bis 3 Jahre	über 3 Jahre	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	99 (56,2%)	77 (43,8%)	176 (100%)
mind. eine Erstgeburt	84 (60,9%)	54 (39,1%)	138 (100%)
keine Schwangerschaft	48 (42,1%)	66 (57,9%)	114 (100%)
keine Erstgeburt	63 (41,4%)	89 (58,6%)	152 (100%)

Der Einfluss der Kinderwunschdauer hat sich sowohl auf die Zielgröße Schwangerschaft ($p=0,022$) als auch in Hinblick auf eine Erstgeburt ($p=0,001$) als signifikant erwiesen. Es lässt sich daraus schließen, dass die Dauer des Kinderwunsches einen relevanten Prognosefaktor für die beiden Zielgrößen darstellt. Mit zunehmender Dauer eines unerfüllten Kinderwunsches bei Paaren sind die Chancen im zeitlichen Verlauf auf eine erfolgreiche Schwangerschaft gesunken.

4.2.6 Einfluss des Body-Mass-Index auf habituelle Aborte

Der Einfluss konstitutioneller Aspekte auf die beiden Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt wird im nächsten Schritt betrachtet. Das Kollektiv wird für eine repräsentative Aussage in Frauen mit einem BMI bis 29 (normalgewichtig bis präadipös) und eine Gruppe mit einem darüber liegenden BMI ab 30 (adipös) unterteilt.

Tabelle 8: Der Einfluss des Body-Mass-Index bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	Body-Mass-Index		
	bis 29	ab 30	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	139 (86,3%)	22 (13,7%)	161 (100%)
mind. eine Erstgeburt	111 (90,2)	12 (9,8%)	123 (100%)
keine Schwangerschaft	74 (73,3%)	27 (26,7%)	103 (100%)
keine Erstgeburt	102 (73,4%)	37 (26,6%)	139 (100%)

Der BMI in Hinblick auf den Schwangerschaftseintritt ($p=0,01$) und bezogen auf die Geburten ($p=0,0001$) stellt eine statistisch relevante Korrelation dar und ist als ein weiterer sicherer Prognosefaktor anzusehen. Demzufolge haben normgewichtige Frauen prognostisch bessere Erfolgchancen auf die Geburt eines Kindes als Frauen mit Adipositas.

4.2.7 Einfluss biochemischer Schwangerschaften auf habituelle Aborte

Zur Ermittlung der Einflussstärke von biochemischen Schwangerschaften (welche sich vor der Erstvorstellung ereignet haben) wird das Kollektiv in 2 Gruppen unterteilt:

1. keine biochemische Schwangerschaft (195 Paare, entsprechend 67,2%)
2. mindestens eine biochemische Schwangerschaft (95 Paare, entsprechend 32,8%)

Tabelle 9: Der Einfluss biochemischer Schwangerschaften bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	biochemische Schwangerschaften		
	keine	mind. eine	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	121 (68,8%)	55 (31,3%)	176 (100%)
mind. eine Erstgeburt	94 (68,1%)	44 (31,9%)	138 (100%)
keine Schwangerschaft	74 (64,9%)	40 (35,1%)	114 (100%)
keine Erstgeburt	101 (66,4%)	51 (33,6%)	152 (100%)

Das Vorkommen von biochemischen Schwangerschaften in der Vorgeschichte nimmt keinen signifikanten Einfluss auf den Eintritt von Schwangerschaften ($p=0,523$) und Geburten

($p=0,803$) eingenommen. Auf Basis der vorliegenden Daten sind biochemische Schwangerschaften demnach nicht als relevanter Prognosefaktor zu betrachten.

4.2.8 Einfluss einer Lymphozyten-Immun-Therapie auf habituelle Aborte

Im Folgenden soll herausgefunden werden, inwiefern sich Therapieansätze als Einflussfaktoren auf die beiden Zielgrößen auswirken. In dem Gesamtkollektiv (K1) ist bei 108 Paaren (37,2%) eine LIT durchgeführt worden, während 182 Paare (62,8%) keine Behandlung mittels LIT erfahren haben.

Tabelle 10: Der Einfluss einer LIT bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	Lymphozyten Immunisierungstherapie		
	nicht durchgeführt	durchgeführt	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	102 (58,2%)	74 (42%)	176 (100%)
mind. eine Erstgeburt	76 (55,1%)	62 (44,9%)	138 (100%)
keine Schwangerschaft	80 (70,2%)	34 (29,8%)	114 (100%)
keine Erstgeburt	106 (69,7%)	46 (30,3%)	152 (100%)

Anhand dieser Ergebnisse zeigt sich, dass die Durchführung einer LIT einen knapp signifikanten Einfluss auf einen Schwangerschaftseintritt ($p=0,046$) und ebenso auf eine erfolgreiche Geburt ($p=0,011$) genommen hat. Somit lässt sich hieraus ein prognostisch positiver Effekt auf die Ergebnisse bei Paaren mit habituellen Aborten für eine erfolgreiche Schwangerschaft und Geburt ableiten.

4.2.9 Einfluss einer Sterilitätstherapie auf habituelle Aborte

Das Gesamtkollektiv ist in zwei Gruppen unterteilt worden. Zum einen die Gruppe mit und zum anderen die Gruppe ohne Sterilitätstherapie.

Tabelle 11: Der Einfluss einer Sterilitätstherapie bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Geburt.

Zielgröße:	Sterilitätstherapie		
	nicht durchgeführt	durchgeführt	gesamt
mind. eine Schwangerschaft	114 (64,8%)	62 (35,2%)	176 (100%)
mind. eine Erstgeburt	89 (64,5%)	49 (35,5%)	138 (100%)
keine Schwangerschaft	91 (79,8%)	23 (20,2%)	114 (100%)
keine Erstgeburt	116 (76,3%)	36 (23,7%)	152 (100%)

Der Aspekt der Sterilitätstherapie hat in der Anamnese hat einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Merkmale des Schwangerschaftseintritts ($p=0,008$) und der Geburt ($p=0,029$). Somit gilt die Durchführung einer Sterilitätstherapie als positiver Prognosefaktor auf das Ereignis einer Geburt für die Erfolgsaussicht bei Paaren mit habituellen Aborten.

4.2.10 Einflussfaktoren in der multivariaten Betrachtung (linearen Regression) bezüglich der Zielgrößen Schwangerschaft oder Geburt

Die multivariate Betrachtung der Parameter, die sich in die der univariaten Untersuchung als signifikant erweisen, ist nachfolgend dargestellt:

Tabelle 12: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Zielgröße Schwangerschaft.

Einflussgröße	Kategorien	Häufigkeit	Regressionskoeffizient B	Odds-Ratio	exakte Signifikanz	95% - Konfidenzintervall
Alter	20-34 Jahre	145	0,809	0,445	$p=0,004$	0,256-0,776
	35-44 Jahre	115				
andrologische Sterilitätsfaktoren	nicht vorhanden	212 48	0,733	0,481	$p=0,040$	0,239-0,966
Sterilitätstherapie	nein	181	0,333	3,6	$p=0,001$	1,87-6,89
	ja	79				
Lymphozyten-Immuntherapie	nein	167	0,978	2,7	$p=0,002$	1,45-4,89
	ja	93				
positive kindliche Herzaktionen	0-49% 50-100%	195 65	0,671	1,9	$p=0,054$	0,99-3,87
Kinderwunschdauer	bis 3 Jahre	129	0,546	0,6	$p=0,062$	0,33-1,03
	über 3 Jahre	131				
Body-Mass-Index	bis 30 über 30	212 48	0,228	0,76	$p=0,053$	0,391-1,622

Kollektiv 1 ($n=260$), Modellgüte 0,21. Die Auswahl der Einflussgrößen beruht auf deren Signifikanz in der univariaten Untersuchung.

In der voranstehenden Tabelle zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für einen Schwangerschaftseintritt um den Faktor 3,6 steigt, wenn eine Sterilitätstherapie erfolgt. Wenn eine LIT durchgeführt wird steigt sie um den Faktor 2,6. Die Einflussgrößen Alter der Frau sowie die andrologischen Sterilitätsfaktoren wirken sich in der multivariaten Analyse (bezogen auf den Eintritt einer Schwangerschaften) nicht erfolgssteigernd aus (Alter: OR=0,45, andrologische Faktoren: OR=0,48).

Für die Zielgröße der Erstgeburt erfolgt nun die gleiche Betrachtung. Die folgende Tabelle fasst deren Ergebnisse zusammen.

Tabelle 13: Multivariate Analyse der Einflussgrößen auf die Zielgröße Erstgeburt

Einflussgröße	Kategorien	Häufigkeit	Regressionskoeffizient B	Odds Ratio	exakte Signifikanz	95% - Konfidenzintervall
Sterilitätstherapie	nein	181	0,971	2,64	p=0,002	1,447-4,820
	ja	79				
Lymphozyten-Immuntherapie	nein	167	0,961	2,615	p=0,001	1,459-4,687
	ja	93				
Positive kindliche Herzaktionen	0-50%	195	0,816	2,261	p=0,013	1,191-4,292
	50-100%	65				
Kinderwunschdauer	bis 3 Jahre	129	0,706	0,494	p=0,015	0,380-0,870
	über 3 Jahre	131				
Body-Mass-Index	bis 30	212	0,797	0,451	p=0,038	0,212-0,956
	über 30	48				
Alter	20-34 Jahre	145	0,368	0,69	p=0,19	0,395-1,214
	35-44 Jahre	115				
andrologische Sterilitätsfaktoren	nicht vorh. vorhanden	212 48	0,676	0,51	p=0,076	0,241-1,074

Kollektiv 1 (n=260), Modellgüte 0,23. Die Auswahl der Einflussgrößen beruht auf deren Signifikanz in der univariaten Untersuchung.

Anhand der Ergebnisse der Tabelle zeigt sich, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt bei Durchführung einer Sterilitätstherapie um den Faktor 2,6 steigt. Im Falle einer Lymphozyten-Immunisierungstherapie verbessert sich die Erfolgsaussicht auf eine Geburt um den Faktor 2,6. Das Vorhandensein des Merkmals positive kindliche Herzaktionen wirkt sich ebenfalls chancensteigernd aus. Wenn in mehr als 50% der Fälle das Merkmal pos. kindlicher Herzaktionen bei vorausgegangener Aborten festgestellt werden, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Geburt um den Faktor 2,3.

Die Einflussgrößen Kinderwunschdauer und Body-Mass-Index wirken sich bei multivariater Betrachtung nicht als wahrscheinlichkeitssteigernd aus (Kinderwunsch OR=0,49, BMI OR=0,45).

4.3 Vergleich der Kollektive K1.3 und K2

Zwischen der vorliegenden Promotionsarbeit und der Untersuchung der Arbeitsgruppe Magez (2010) steht nachfolgend der Vergleich der Ergebnisse im Mittelpunkt der Betrachtung. In der Tabelle 4a sind die anamnestisch erhobenen Ereignisse beider Kollektive (n=495) bis zum Zeitpunkt der Erstvorstellung einander gegenübergestellt.

Tabelle 14: Vergleich der Patientenkollektive K1.3 und K2 vor Immundiagnostik. Merkmale in Abhängigkeit vom Alter der Frau.

Merkmale vor ID	Alter bei Immundiagnostik (Jahre)					
	Kollektiv K2, 1996-2003, n=229			Kollektiv K1.3, 2006-2008, n=266		
	20-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	20-29 J.	30-34 J.	35-39 J.
Zahl der Paare	66 (28,8%)	107 (46,7%)	56 (24,5%)	67 (25,2%)	92 (34,6%)	107 (40,2%)
Mittleres Alter der Frau bei ID	26,7 +/- 2,1	32,0 +/- 1,4	36,7 +/- 1,4	26,7 +/- 4,8	32,2 +/- 2,0	36,9 +/- 1,3
Anzahl der (intrauterinen) Aborte insgesamt	215	358	193	239	360	408
Anzahl der Aborte (6.-16. SSW)	196 (85,6%)	321 (140,2%)	181 (79%)	195 (72,5%)	310 (86,1%)	351 (86%)
- davon positive kindliche Herzaktion	118 (62,4%)	190 (60,5%)	107 (60,8)	87 (45,5%)	106 (34,2%)	115 (32,8%)
- davon negative Herzaktion	keine Daten	keine Daten	keine Daten	58 (30,4%)	125 (40,3%)	119 (33,9%)
- davon unbekannte kindliche Herzaktion	keine Daten	keine Daten	keine Daten	46 (24,1%)	79 (25,5%)	117 (33,3%)
Biochemische Schwangerschaften (Anteil an der Gesamtzahl)	18 (7,9%)	33 (14,4%)	11 (4,8%)	44 (18,4%)	50 (13,9%)	57 (14%)
Extrauterine Schwangerschaft	0	5	2	7	8	20
Kinderwunschdauer In Jahren	2,4 +/- 1,4 (0-7)	3,0 +/- 1,6 (0-7)	3,9 +/- 2,4 (0-16)	3,5 +/- 1,8 (1-8)	4,1 +/- 2,6 (1-15)	4,5 +/- 3,0 (1-17)
Body-Mass-Index	Daten nicht erfasst			24,3 +/- 3,6 (17-34)	24,7 +/- 4,5 (18-38)	24,6 +/- 4,2 (18-38)
Mittlere Zahl der Aborte pro Paar (min-max)	3,27 +/- 0,65 (3-7)	3,33 +/- 0,61 (3-5)	3,41 +/- 0,71 (3-6)	3,6 +/- 0,92 (3-8)	3,9 +/- 1,31 (3-9)	3,8 +/- 1,24 (3-10)

Das Kollektiv 1.3 umfasst alle Patientinnen aus dem Kollektiv 1, die jünger als 39 Jahre sind (n=229). K2 stellt das Vergleichskollektiv von Dr. Magez dar (n=266). Standardabweichung berechnet für mittleres Alter der Frau, Kinderwunschdauer, Body-Mass-Index und mittlere Zahl der Aborte. Max-min bezeichnen den höchsten bzw. niedrigsten Wert. ID=Immundiagnostik, SSW=Schwangerschaftswoche.

In der Vorstudie K2 entfällt die Mehrzahl der Paare auf die mittlere Altersgruppe, d.h. auf die Gruppe der Frauen von 30-34 Jahren (46,7%), gefolgt von den Patientinnen der Altersgruppe 35-39 Jahre (38,0%). Die Mehrheit der Patientinnen des Kollektivs K1.3 entfällt dagegen in die

Altersgruppe der älteren Frauen (35-39 Jahre). Dementsprechend sind die Patientinnen aus K1.3 insgesamt im Mittel ein Jahr älter.

Der Vergleich der Kollektive K1.3 und K2 zeigt darüber hinaus keinen statistisch signifikanten Unterschied der Anzahl der vorausgegangenen Aborte (3,3 im Vergleich zu 3,8. Die Paare wiesen im Mittel 3,3 vorausgegangene Aborte in der Voruntersuchung (K2) auf. 3,8 Aborte stehen dem in K1.3 gegenüber.

Der Anteil der Frauen mit sekundärer Sterilität ist kleiner als in K1.3 (10% in K3 vs. 36% in K1.3) und entsprechend der relative Anteil an Geburten höher (76% in Kollektiv 3 vs. 50% in K1.3). Paare, die ausschließlich von weiteren Aborten betroffen sind, sind in beiden Kollektiven mit rund 14% gleichermaßen vertreten.

Die Anzahl extrauteriner Schwangerschaften vor Immundiagnostik ist in K1.3 höher (8,3% versus 3,1% in K2). Im Kollektiv K2 umfasst die durchschnittliche Kinderwunschdauer 3,1 Jahre und in K1.3 über 4 Jahre. Der Vergleich der prozentualen Aborthäufigkeiten in den jeweiligen Altersgruppen zeigt Parallelen, während der Anteil der Feten mit positiven kindlichen Herzaktionen in der Untersuchung des Kollektivs K2 erheblich höher gelegen hat. Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung von biochemischen und extrauterinen Schwangerschaften existieren Unterschiede. Deren Anteil ist im Kollektiv K1.3 höher.

Im gegenüberstellenden Vergleich zeigt sich, dass K1.3:

- einer höheren Anzahl an Aborten vor Immundiagnostik,
- Verschiebung der Altersverteilung der Paare in Richtung eines höheren Lebensalters,
- einer längeren Kinderwunschdauer,
- einem größeren Anteil von Frauen mit sekundärer Sterilität,
- gehäuft auftretenden Eileiterschwangerschaften in der Vorgeschichte,
- einem geringeren Anteil an positiven kindlichen Herzaktionen bei Voraborten,
- einem höheren Anteil an biochemischen Schwangerschaften
- mehr Sterilitätsfaktoren und die oben gelisteten prognostisch ungünstigen Eingangsvoraussetzungen aufweist als das Kollektiv K2.

Wie sich die zuvor genannten Eingangsvoraussetzungen im Laufe des Beobachtungszeitraumes ausgewirkt haben ist im Folgenden dargestellt.

Tabelle 15: Merkmale der Paare nach Immundiagnostik in Abhängigkeit vom Alter der Frau.

Merkmale nach ID	Alter bei ID (Jahre)					
	Kollektiv K1.3, 1996-2003, n=229			Kollektiv K2, 2006-2008, n=266		
	20-29 J.	30-34 J.	35-39 J.	20-29 J.	30-34 J.	35-39 J.

Anzahl der Paare (in%)	66 (28,8%)	107 (46,7%)	56 (24,5%)	67 (25,2%)	92 (34,6%)	107 (40,2%)
davon Paare mit Schwangerschaft	60 (90,9%)	100 (93,5%)	46 (82,1%)	44 (65,7%)	66 (71,7%)	59 (55,1%)
Schwangerschaft pro Paar (gesamt)	1,1	1,12	0,98	0,76	0,92	0,61
Schwangerschaften insgesamt	73	120	55	51	85	65
davon Paare mit sekundärer Sterilität	6 (9%)	7 (6,5%)	10 (17,9%)	25 (37,3%)	29 (31,5%)	48 (44,6%)
Aborte	21 (28,7%)	30 (25%)	21 (38,2%)	20 (29,9%)	41 (44,5%)	29 (27,1%)
Erstgeburten	51 (69,9%)	89 (74,2%)	34 (61,8%)	33 (49,3%)	45 (48,9%)	33 (30,8%)
extra uterine Schwangerschaften	1 (1,4%)	1 (0,8%)	0	1 (1,5%)	0	1 (0,9%)
kumulative Schwangerschaftsrate (in %)						
nach 6 Monaten	59%	63%	54%	45%	51%	32%
nach 12 Monaten	80%	79%	70%	53%	67%	50%
nach 18 Monaten	85%	90%	78%	58%	69%	53%
nach 24 Monaten	91%	94%	82%	66%	72%	55%
kumulative Geburtenrate (in %)						
nach 6 Monaten	46%	50%	36%	31%	31%	10%
nach 12 Monaten	67%	70%	55%	39%	40%	28%
nach 18 Monaten	72%	78%	57%	42%	41%	33%
nach 24 Monaten	77%	83%	61%	44%	42%	37%
Zahl der Paare mit Sterilitätsfaktoren	17 (25,8%)	23 (21,5%)	23 (41,1%)	18 (26,9%)	30 (32,6%)	46 (43%)
- männliche	7	7	9	7	17	20
- weibliche	10	16	14	11	13	26
Zahl der Paare mit Sterilitätstherapie	31	56	22	14	27	38
- erfolgreiche Geburt	19	38	12	9	20	17
- keine Geburt	12	18	10	5	7	21

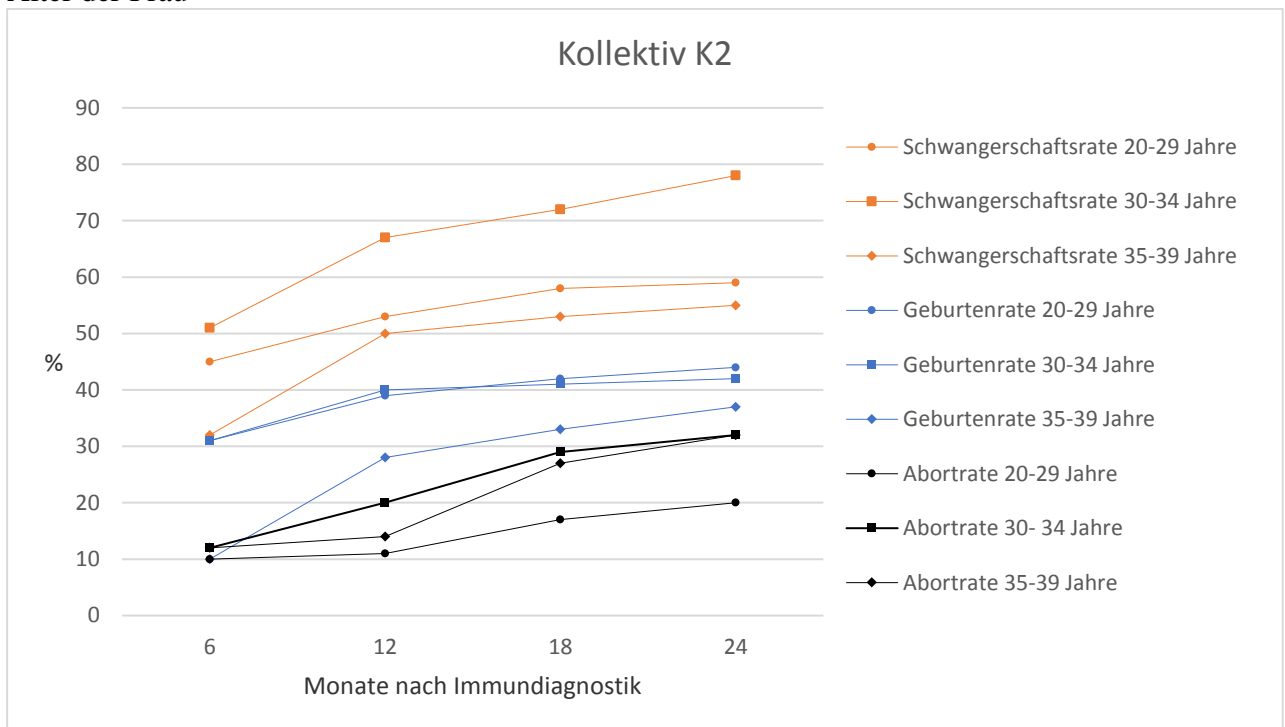
Das Kollektiv 1.3 umfasst alle Patientinnen aus dem Kollektiv 1 die jünger als 39 Jahre sind (n=229). K2 stellt das Vergleichskollektiv von Dr. Magez dar (n=266). ID=Immundiagnostik.

In der Tabelle 15 ist ersichtlich, dass eine höhere Schwangerschaftsrate (Mittelwert aller Paare: 88,8%) in K2 einer erheblich niedrigeren Schwangerschaftsrate (Mittelwert aller Paare: 64,2%) in K1.3 gegenüber steht. Anhand der zahlenmäßigen Verteilung der Paare in den Altersklassen wird deutlich, dass die Differenz der Schwangerschaftsraten aus den Altersgruppen der jüngsten und ältesten Frauen zu Stande kommt.

In der Häufigkeitsverteilung von Geburten sind Unterschiede erkennbar. Das Kollektiv K2 weist im Mittel aller Altersklassen eine prozentuale Geburtenrate von 68,8% auf, welcher im Kollektiv K1.3 ein Anteil von 43% gegenübersteht. Die Häufigkeit zusätzlicher Aborte stellt einen weiteren Unterschied in den Ergebnissen der beiden Kollektive dar. Hier zeigt sich, dass die 30-35 Jährigen Frauen aus K1.3 mit 44,5% eine beinahe doppelt so hohe Abortrate aufwiesen wie die Frauen aus K2 mit 25%.

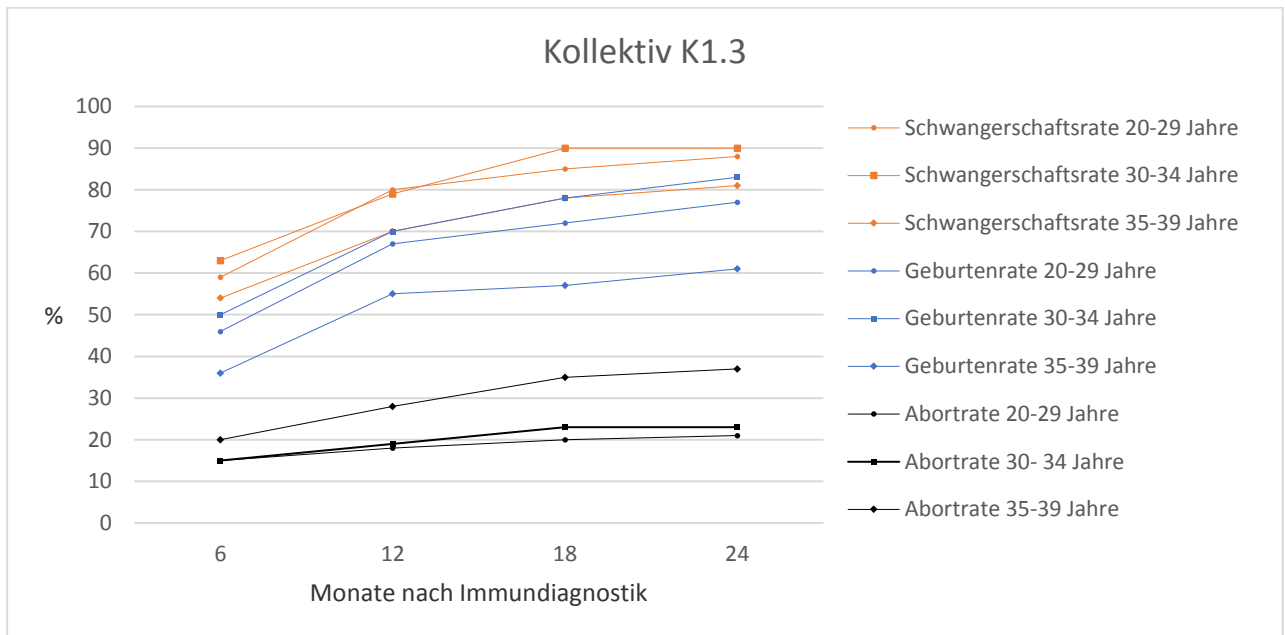
Die prozentuale Verteilung der Paare, welche Sterilitätsfaktoren aufweisen, ähnelt einander (29,5% K2 gegenüber 34,2% K1.3). Es zeigen sich jedoch erhebliche Differenzen in Hinblick auf den Anteil der Paare, welche keine Schwangerschaften im Beobachtungszeitraum erzielt haben (sekundäre Sterilität). 11,1% der Paare aus K2 und 37,8% der Paare aus K1.3 haben sich in diesem Vergleich als sekundär steril erwiesen. Diese Differenz erklärt sich aus dem unterschiedlich hohen Anteil der Paare, welche die Sterilitätstherapie durchgeführt haben (K1: 46,2% gegenüber K1.3 mit 28,6%). Naturgemäß ist die Differenz hinsichtlich der Schwangerschafts- und Geburtsraten ebenfalls hierin begründet.

Abbildung 3a: Kumulierte Paarbezogene Schwangerschafts-, Geburten- und Abortraten nach Alter der Frau



Kollektiv K2 n=266, Beobachtungszeitraum 24 Monate.

Abbildung 3b: Kumulierte Paarbezogene Schwangerschafts-, Geburten- und Abortraten nach Alter der Frau



Kollektiv K1.3 n=229, Beobachtungszeitraum 24 Monate

Der Vergleich der Kollektive K1.3 und K2 zeigt, dass sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede bestehen.

Gemeinsamkeit:

- Übereinstimmung der altersbezogenen Schwangerschaftsrate der Frauen im Alter von 30-35 Jahren (1,1 bzw. 0,9 Schwangerschaften pro Paar)
- ähnlicher Anteil an Paaren mit Sterilitätsfaktoren (29,5% bzw. 34,2%).

Unterschiede:

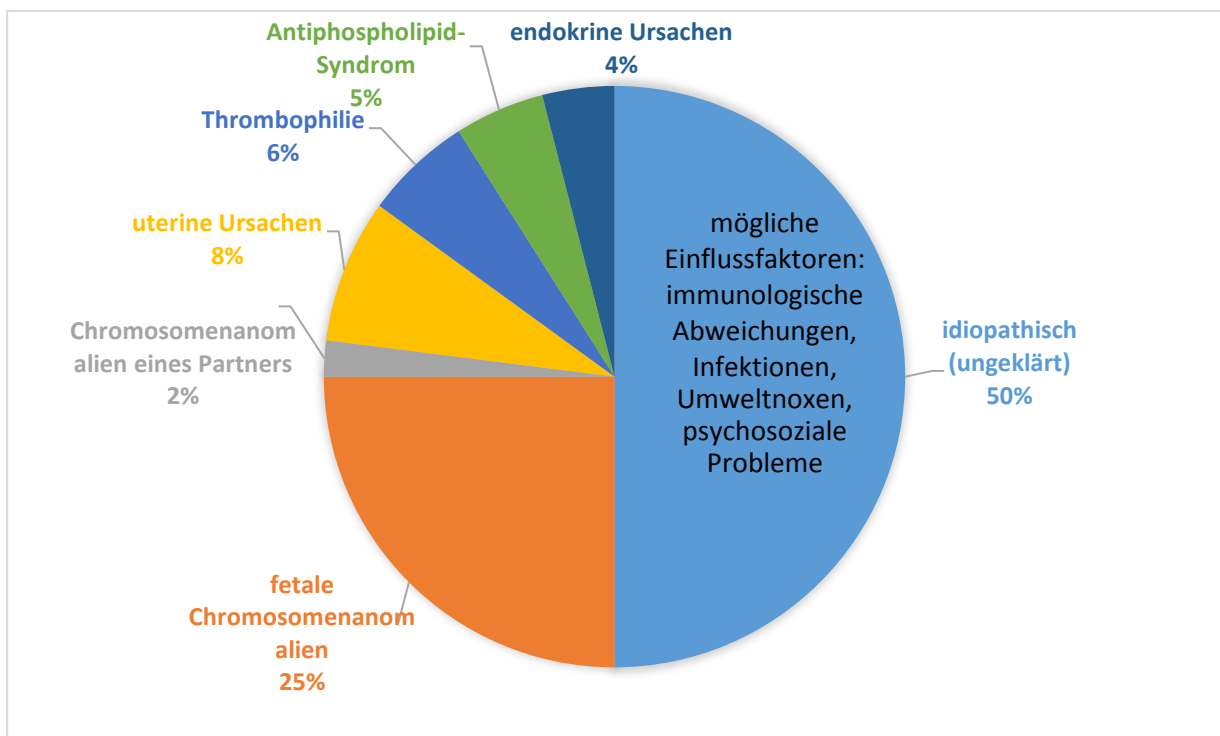
- häufigere Sterilitätsfaktoren,
- mehr Aborte vor der Erstvorstellung,
- Altersverschiebung in Richtung eines höheren Lebensalters,
- höherer Anteil von Paaren mit sekundärer Sterilität,
- geringeren Anteil an positiven kindlichen Herzaktionen bei Voraborten,
- höheren Anteil an biochemischen Schwangerschaften in der Vorgeschichte.

5. Diskussion

5.1 Die Ursachen habitueller Aborte

Die Häufigkeit spontaner einzelner Aborte beläuft sich auf etwa 15% der Schwangerschaften in der Normalbevölkerung (vgl. Rai/Regan 2006). Es zeigt sich eine Zunahme der Anzahl mit zunehmendem Alter auf bis zu 51% in einem Altersbereich von 40 bis 44 Jahren (vgl. Nybo Andersen et al. 2000). Die Häufigkeit habitueller Aborte beläuft sich näherungsweise auf 1-2% aller Schwangerschaften und zeigt ebenfalls eine steigende Häufigkeit mit der Zunahme des Lebensalters (vgl. Saravelos et al. 2012). Diese Häufigkeit gilt auch für Paare mit einer vorangegangenen erfolgreichen Geburt in der Anamnese (vgl. Clifford et al. 1997).

Abbildung 4: Mögliche Ursachen habitueller Aborte



Inzidenz habitueller Aborte gemäß der aktuellen Literatur (unterschiedliche Veröffentlichungen zwischen 2010-2015)

Eine monokausale Ursache für habituelle Aborte ist in den wenigsten Fällen klar ersichtlich. Nach Nawroth und Mitarbeitern (2006) kommen folgende Ursachen für habituelle Aborte in Frage:

- anatomische Ursachen
- genetische Ursachen
- endokrine Ursachen
- immunologische Ursachen
- Thrombophilie
- Infektionen
- Vitaminmangel
- idiopathische Ursachen

5.1.1 Einfluss anatomischer Gegebenheiten auf habituelle Aborte

Mehrere Autoren haben gezeigt, dass die Inzidenz uteriner Fehlbildungen bei Frauen mit habituellen Fehlbildungen höher liegt als bei Frauen mit normaler Fertilität. Ein Abort, welcher noch nach der 10. Schwangerschaftswoche auftritt, korreliert in bis zu 25% der Fälle mit uterinen Fehlbildungen (vgl. Woelfer et al. 2001; Homer et al. 2000). Relevante, angeborene uterine Fehlbildungen sind: Uterus arcuatus, Uterus subseptus/septus, Uterus duplex, Uterus bisowie unicornis (vgl. Rogenhofer et al. 2010). Frauen mit gesichertem Uterus septus zeigen Abortraten bis zu 79% (vgl. Hornemann et al. 2009). Myome scheinen in diesem Zusammenhang auch von Bedeutung zu sein, da bekannt ist, dass Myome, welche eine Verformungen des cavum uteri herbeiführen, mit der Häufigkeit von Abortgeschehen in Zusammenhang stehen (vgl. Donnez et al. 2002). Li und Mitarbeiter (2002) haben darüber hinaus eine Verringerung der Abortrate nach Myomenukleation festgestellt.

5.1.2 Einfluss genetischer Aspekte auf habituelle Aborte

50 bis 60% der habituellen Aborte weisen genetische Ursachen auf (vgl. Bohlmann et al. 2007; Dadak 2011) und legen nahe, dass chromosomale Auffälligkeiten der Eltern in direkten Bezug zu wiederholten Fehlgeburten stehen (vgl. Franssen et al. 2005; Lathi et al. 2011; Hodes-Wertz et al. 2012). Neben Chromosomenaberrationen kommen noch monogen erbliche Erkrankungen und polygen-multifaktorielle Erkrankungen in Frage (vgl. Wieacker/Wieland 2005). Paare mit

habituellen Aborten zeigen in 4% der Fälle chromosomale Veränderungen, welche in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von ca. 0,2% der Fälle festzustellen sind (vgl. DGGG, 2010). Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen sprechen sich einige Autoren gegen eine Chromosomenuntersuchung aus, da der Nutzen nicht hinreichend belegt ist (vgl. Franssen et al. 2005).

Zahlreiche Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass ein nicht unerheblicher Teil von Abortgeschehen als ein natürlicher Prozess der genetischen Qualitätskontrolle betrachtet werden kann (vgl. Quenby et al. 2002).

5.1.3 Einfluss endokriner Ursachen auf habituelle Aborte

Eine Reihe von Forschern sehen bei der Schilddrüsenfehlfunktion keinen kausalen Zusammenhang bzgl. habitueller Aborte (vgl. Esplin et al. 1998), obgleich die Ergebnisse neuerer Untersuchungen ein deutlich höheres Abortrisiko bei einer Dysfunktion aufgezeigt haben (vgl. Vaquero et al. 2000). Allgemeiner Konsens besteht hingegen darin, dass ein gut eingestellter Hypothyreoidismus keinen Einfluss auf wiederholte Fehlgeburten nimmt (vgl. Christiansen et al. 2005; RCOG 1998).

Es ist bekannt, dass das Corpus luteum für die Progesteronproduktion verantwortlich ist. Ein Mangel an Progesteron kann somit eine Schwangerschaft gefährden (vgl. Holzgreve et al. 2007). Progesteron erfährt seit langer Zeit Verwendung in der Behandlung von Frauen mit habituellen Aborten und dennoch sehen zunehmend mehr Autoren die Indikation zur Verabreichung von Progesteron als nicht gegeben an (vgl. Carmichael et al. 2005; Oates-Whitehead et al. 2003).

Patientinnen mit einem polyzystischen Ovar verzeichnen gehäuft Aborte (vgl. Cocksedge et al. 2009). Der genaue kausale Zusammenhang ist bislang noch unbekannt. Es wird aber vermutet, dass eine unausgeglichene metabolische Situation verantwortlich sein könnte (vgl. Nestler 2008). Es gilt als gesichert, dass bei Diabetes mellitus ein schlecht eingestellter Blutzuckerspiegel die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Abortes erhöht (vgl. Jakubowicz et al. 2002).

5.1.4 Einfluss immunologischer Ursachen auf habituelle Aborte

Das humane Leukozytenantigen-System (HLA) ist für den ungestörten Verlauf einer Schwangerschaft von zentraler Bedeutung. Die Annahme, dass eine zu hohe Übereinstimmung in HLA-Merkmalen zum Nichterkennen der Schwangerschaft führt und somit die für notwendig erachtete Schutzreaktion unterbleibt, ist bislang noch nicht durch entsprechende Studien gesichert worden (vgl. Scott et al. 2003). Eine übersteigerte Reaktion des maternalen Immunsystems auf paternale Antigene ist eine der Hypothesen hinsichtlich der möglichen Gründe für habituelle Aborte (vgl. Laird et al. 2003; Hiby et al. 2008). Manche Autoren messen daher der Bestimmung der Anzahl an natürlichen Killerzellen im Endometrium von Frauen mit wiederholten Fehlgeburten eine besondere Bedeutung zu (vgl. Quenby et al. 2005). Es wird davon ausgegangen, dass sich eine Aktivierung des Immunsystems im Sinne eines Entzündungsvorganges ungünstig auf die Fertilität auswirkt (vgl. Winger et al. 2008).

5.1.5 Einfluss von Gerinnungsstörungen auf habituelle Aborte

Gerinnungsstörungen können das Abortrisiko nachweislich steigern (vgl. Kujovich 2004). Li und Mitarbeiter (2002b) weisen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Geburtenrate für Frauen mit gesicherten Gerinnungsauffälligkeiten nach. Hiernach finden sich Differenzen von 28,6% Geburtenrate (nicht behandelte Frauen) gegenüber 77,5% (Kollektiv der behandelten Frauen).

Diese Einschätzung teilen auch andere Autoren. Patientinnen mit einem Antiphospholipid-Antikörper Syndrom (APC-Syndrom) bspw. können von einer gezielten Behandlung derart profitieren, dass es zu einer Reduktion der Abortrate von bis zu 54% kommt (vgl. Wilson et al. 1999; Naworth et al. 2006). Diedrich und Mitarbeiter (2009) zeigen, dass Frauen mit habituellen Aborten weitaus häufiger von einer APC Resistenz betroffen sind und es somit im Rahmen des Implantationsgeschehens zu Thrombosierungen kommen kann, welche einen Abort auszulösen können.

5.1.6 Einfluss von Infektionen auf habituelle Aborte

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen habituellen Aborten und Infektionen liefern beispielsweise Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum und Toxoplasmen. Es gilt als gesichert, dass virale, bakterielle und parasitäre Infektionen mit den Entwicklungen in der

Frühschwangerschaft interferieren. Ein zweifelsfreier Zusammenhang kann bislang jedoch nicht gezeigt werden (vgl. Simpson et al. 1996).

Außerhalb einer akuten Infektion erscheint daher der Nachweis von Toxoplasmose, Röteln, dem Cytomegalievirus und Herpes nur begrenzt sinnvoll (vgl. Li et al. 2002a). Eine umfangreiche mikrobielle Diagnostik lässt sich jedoch nach derzeitiger Studienlage nicht ableiten, da keine eindeutigen Belege für einen Zusammenhang existieren.

5.1.7 Einfluss von Vitaminmangel auf habituelle Aborte

Infektionsgeschehen zeigen in Hinblick auf Vitaminmangelsituationen eine tendenzielle Beeinflussung. Eine Vielzahl von Fallberichten und Beobachtungsstudien weisen auf Zusammenhänge zwischen Vitaminmangelsituationen und einem erhöhten Abortrisiko hin. Eine Bestätigung mittels randomisiert-kontrollierter Studien steht jedoch noch aus. Der Ausgleich einer Vitaminmangelsituation kann jedoch nachweislich das Risiko einer Präeklampsie verringern (vgl. Rumbold et al. 2005).

5.1.8 Einfluss von idiopathischen Ursachen auf habituelle Aborte

Die Mehrzahl der Fälle von habituellen Aborten bleibt hinsichtlich ihrer Ursachen auch nach Ausschluss der o.g. Ursachen unklar. In der Literatur finden sich zusätzlich zu den bisherigen Ausführungen (siehe Nawroth et al. 2006) weitere, in Frage kommende Ursachen:

5.1.9 Einfluss Umwelt-assoziiertes Ursachen auf habituelle Aborte

Forschungsarbeiten über den Einfluss von chemischen oder physikalischen Noxen in Bezug auf habituelle Aborte sind bislang noch selten. Es existieren allerdings etliche Faktoren im Zusammenhang mit Umweltgiften, welche gesichert die Fertilitätsrate senken (vgl. Fei et al. 2009). Ein Zusammenhang von habituellen Aborten und ionisierender Strahlung, organischen Lösungsmitteln, Alkohol, Quecksilber und Blei gilt mittlerweile als gesichert. Der Einfluss von Koffein, Hyperthermie und Nikotin ist hingegen strittig (vgl. Gardella/Hill 2000). Shea und Steiner (2008) haben aufgezeigt, dass Nikotin und dessen Begleitstoffe die placentaren Blutgefäße verengen. Somit darf von einer Steigerung des Abortrisikos ausgegangen werden.

Bis aussagekräftige Rückschlüsse für Paare mit wiederholten Fehlgeburten gezogen werden können, braucht es weitere Untersuchungen hinsichtlich der auslösenden Toxine, der klinischen Symptomatik der Frauen und dem Zeitpunkt der Schwangerschaft, zu dem eine Exposition mit dem fraglichen Toxin in Verbindung gebracht wird. (vgl. Caserta et al. 2011; Gardella/Hill 2000).

5.1.10 Einfluss psychosomatischer Gegebenheiten auf habituelle Aborte

In einem konventionellen stationär-gynäkologischen Rahmen kann bereits von einer gesteigerten angst- und depressionsbezogenen Komorbiditätsrate ausgegangen werden. Folglich darf bei Frauen mit habituellen Aborten davon ausgegangen werden, dass aufgrund der empfundenen Belastungssituation ein gesteigertes Maß an Betreuungsbedarf besteht (vgl. Treppesch 2014).

Der Umfang, in welchem die Patientinnen einer psychosomatisch-orientierten Behandlung bedürfen, ist nicht exakt ermittelbar. Es ist nachgewiesen worden, dass Betroffene zu einem Drittel klinische Zeichen einer Depression aufzeigten (vgl. Klock et al. 1997). In ca. 20% der Fälle sind Ängste entwickelt worden, welche denen von Patienten in psychiatrischen Notaufnahmen gleichen (vgl. Rai/Regan 2006; Stray-Pederson et al. 1984).

Habituelle Aborte können demnach schwerwiegende emotionale Reaktionen wie Angstzustände, Depressionen oder Insuffizienzgefühle hervorrufen. Der direkte Einfluss dieser psychosomatischen Faktoren als Ursache habitueller Aborte ist bislang nicht ausreichend belegt bzw. widerlegt worden. Der Einfluss psychosozialer Faktoren auf das Immunsystem gilt hingegen als gesichert (vgl. Rai 2006).

5.1.11 Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf habituelle Aborte

Sozioökonomische Faktoren dürfen nicht unbeachtet bleiben, da aktuelle Untersuchungen zeigen, dass Frauen mit einem geringeren Bildungsstand oder einer mangelnden Einkommenssituation eine höhere Abortwahrscheinlichkeit aufgewiesen haben (Norsker et al. 2012).

5.2 Existierende Leitlinien zur Fertilitätsdiagnostik in Zusammenschau der Ergebnisauswertung der vorliegenden Studie

Im Folgenden geht es um die Frage, welcher diagnostische Nutzen aus den hier gewonnenen Ergebnissen gezogen worden ist. Dafür ist es sinnvoll, einen Blick auf bereits bestehende diagnostische Leitlinien zu werfen, bevor die momentan bedeutendsten Therapieansätze vorgestellt werden.

Zur Diskussion gestellt werden hier die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, Stand: Dezember 2013). Die Leitlinien verweisen beim wiederholten Spontanabort auf folgende diagnostische Untersuchungen:

- genetische,
- anatomische,
- mikrobielle,
- endokrine,
- psychologische,
- immunologische,
- thrombophile Faktoren

Dementsprechend werden auch alle dort erwähnten diagnostischen Aspekte (mit Ausnahme der mikrobiellen Faktoren) als sinnvolle Therapieansätze betrachtet. Weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen, welche derzeit nur unter Studienbedingungen durchgeführt werden sollen, zeigen bislang keine ausreichende Evidenz (siehe hierzu die Zusammenfassung der ESHRE, RCOG; DGGG Leitlinien im Anhang).

Die Leitlinien stellen ein wichtiges Instrumentarium für die Sicherung und Verbesserung der Versorgung betroffener Paare mit habituellen Aborten dar. Zum jetzigen Zeitpunkt muss jedoch betont werden, dass die Leitlinien noch keine systematische Orientierung und Hilfe für Fachkräfte bieten, da eine Vielzahl der Behandelnden den Vorschlägen keine Folge leistet (vgl. Franssen et al. 2007; van den Boogaard 2013).

Die Tender Loving Care gilt derzeit als einzige studiengesicherte Therapiemöglichkeit und zeichnet sich im Kern durch eine „zärtliche, liebevolle Fürsorge“ aus (vgl. Stray-Pedersen et al. 1984; Clifford et al. 1997). In den Leitlinien der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) wird ebenfalls empfohlen, dass Frauen nach Fehlgeburten eine betont fürsorgliche Unterstützung zuteil werden sollte (siehe Anhang).

5.3 Weitere Therapieansätze zur Behandlung habitueller Aborte

Es existiert eine Vielzahl weiterer Therapieansätze, deren Wirksamkeit sich bislang nur vermuten lässt und die daher weitere randomisiert-kontrollierte Studien erfordern (vgl. Jauniaux et al. 2006). Dieser Sachverhalt stellt sich auch noch 2015 unverändert dar. In diesem Zusammenhang sind beispielhaft die Behandlung mittels Aspirin und niedermolekulares Heparin (NMH) zu nennen. Obgleich es zahlreiche Verdachtsmomente gibt, dass Formen von Thrombophilien durch eine Behandlung mit Heparin und Aspirin profitieren können, gibt es hinsichtlich deren Effektivität und Sicherheit noch keine gesicherte Studienlage. Es ist sogar zu betonen, dass es sich bei der vielfach durchgeführten Behandlung mittels NMH im Rahmen der Schwangerschaft um einen Off-Label-Use, also die therapeutische Behandlung mit einem Medikament, das für die zu behandelnde Erkrankung nicht zugelassen ist, handelt. Es finden sich sowohl Befürworter (vgl. Empson et al. 2005) als auch Kritiker (vgl. Kaandorp 2010). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) (um den Zeitpunkt der Konzeption) und einem gesteigerten Risiko für Fehlgeburten liegt derzeit nur nach einer Studie vor (vgl. Nielsen et al. 2001). Andere Autoren zeigen, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Dosierung und Zeitabhängigkeit individuell bewertet werden muss. Bei kurzzeitiger Einnahme und angemessener Dosierung gilt die Einnahme als unbedenklich (vgl. Li et al. 2001). Progesteron wird in verschiedenen Darreichungsformen seit langer Zeit bei guter Verträglichkeit verwendet. Dennoch sehen zunehmend mehr Autoren die Indikation als nicht gegeben an (vgl. Carmichael et al. 2005; Oates-Whitehead et al. 2003). Die Verwendung von intravenösen Immunglobulinen, anti-TNF alpha, Glucokortikoiden oder weiteren Strategien, um die starke Immunantwort im mütterlichen Organismus zu drosseln werden kontrovers diskutiert. Viele Autoren können allenfalls einen geringfügigen Nutzen erkennen (vgl. Sapir et al. 2005; Claudepierre et al. 2005; Empson et al. 2005; Quenby et al. 2005).

Die Immunisierung mittels paternaler Leukozyten (LIT) wird noch kontrovers diskutiert und zeichnet sich durch gegenläufige Ergebnisse in der aktuellen Studienlage aus (vgl. Katano et al. 2000; Gharesi-Fard et al. 2007; Jauniaux et al. 2006).

5.4 Univariate und multivariate Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung

Die statistischen Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse (retrospektive Betrachtung 2006-2008, n=290) werden im Folgenden zur Diskussion gestellt und mit den Ergebnissen der Forschungsliteratur verglichen.

Der Erfolg einer Therapieempfehlung steht und fällt mit einer vorab zielgerichteten Diagnostik der Betroffenen. Auf Grund der Vielschichtigkeit möglicher Faktoren ist eine Diagnostik habitueller Aborte sehr umfangreich, doch wie bereits gezeigt, ist das schnelle Finden der Ursache(n) eines Aborts deshalb so bedeutsam, um das Risiko für spätere Schwangerschaften zu verringern.

Bei den Zielgrößen Schwangerschaft und Erstgeburt erweisen sich in der univariaten Analyse 7 Faktoren als signifikante Einflussfaktoren.

5.4.1.1 Einfluss des Lebensalter der Frau auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

Die Ergebnisse der vorliegenden Promotionsschrift zeigen, dass das Alter der Frau als signifikante Einflussgröße auf Aborte betrachtet werden muss. Mit zunehmendem Alter der Frau sinkt die Geburtenrate. Im Gesamtkollektiv der Paare ($n=290$, Vorstellung von Anfang 2006 bis Ende 2008) zeigen sich in den 4 Altersklassen (20-29, 30-34, 35-39, 40-44 Jahre) signifikante Unterschiede. Eine Häufung des Schwangerschaftseintritts ist bis zum vollendeten 34. Lebensjahr (20-29 Jahre mit 65,7% sowie 30-34 Jahre mit 71,7%) erkennbar. Die prozentuale Häufigkeit sinkt jedoch danach bei 35-39 Jahren mit 55,1% sowie 40-44 Jahren mit 29,1%. Diese Ergebnisse entsprechen einer Rate an Schwangerschaften pro Paar von 1,15 in der Altersgruppe der 30-34 Jährigen und 0,29 in der Altersgruppe der 40-44 Jährigen. Es handelt sich mit $p \leq 0,001$ um statistisch signifikante Unterschiede. Analog dazu verhält sich die prozentuale Abnahme der Erstgeburten von 53,7% (20-29 Jahre) auf 20,8% (40-44 Jahre), was statistisch ebenfalls das Signifikanzniveau erreicht ($p \leq 0,033$). In Bezug auf weitere Aborte zeigt sich, dass das jüngste und älteste Kollektiv prozentual einander ähnlich abschneiden (27,3% der 20-29 Jährigen und 28,6% der 40-44 Jährigen), wohingegen sich eine deutlich höhere Aborthäufigkeit in den beiden dazwischen liegenden Altersgruppen (59,1% bei den 30-34 Jährigen sowie 47,5% bei den 35-39 Jährigen) zeigt.

Das multivariate Analyseverfahren weist das Alter der Patientin bzgl. der Zielgrößen Schwangerschaft und Erstgeburt als nicht erfolgssteigernde Einflussgröße aus. Dennoch muss das Alter der Frau auch mit Blick auf die andere Forschungsliteratur als wichtiger Einflussfaktor betrachtet werden. Eine Vielzahl von Studien lassen erkennen, dass mit zunehmenden Alter das Risiko eines Abortes steigt (vgl. Quenby et al. 1993; Brigham et al. 1999; Nybo Andersen et al. 2000; Grande et al. 2012; Ziller et al. 2014) Interessanterweise ändert sich mit der Zunahme des Lebensalters auch das Muster des Abortgeschehens. Während im jüngeren Lebensalter die Rate an früh stattfindenden Fehlgeburten (biochemische

Schwangerschaften) bei 19,6% liegt, nimmt dieser Anteil bei Frauen über 41 Jahre auf 46,3 % zu (vgl. Li et al. 2002a).

Das deutsche In-Vitro-Fertilisation-Register (IVF) hat über Jahre hinweg Abortraten nach einem Transfer frischer Embryonen untersucht und herausgefunden, dass sich der Anteil bei 25-29 Jahre alten Frauen mit habituellen Aborten auf ca. 10% beläuft. Die Rate steigt mit 35-39 Jahren auf 18% und bei 40-44 Jährigen auf knapp 35% (vgl. Jahresbericht IVF-Register, 2012). Zeitgleich erhöht sich mit zunehmendem Lebensalter auch die Wahrscheinlichkeit einer Frühgeburt (vgl. Ananth et al. 2001).

5.4.1.2 Einfluss mehrerer Aborte auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

Die hier aufgezeigten Untersuchungsergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Aborte und dem Eintritt von Schwangerschaften und Geburten. Die vorgenommene Unterteilung der Paare in 2 Gruppen (Frauen mit bis zu 3 Aborten und Frauen mit 4 und mehr Aborten) erweist sich statistisch als nicht signifikant ($p = 0,81$ für die Zielgröße Schwangerschaft und $p=0,76$ für die Zielgröße Geburt). Die Aborthäufigkeit ist somit per se für den Eintritt einer Schwangerschaft statistisch betrachtet kein sicherer Indikator. Ein differenzierteres Bild ergibt sich jedoch, wenn man das Kollektiv genauer in Hinblick auf die im Beobachtungszeitraum verzeichneten Ereignisse (Schwangerschaften, Aborte und Geburten) analysiert und in einen Kontext zu anamnestischen Kriterien setzt. Es wird deutlich, dass jene Paare, die nur Schwangerschaften erreicht haben, welche in Aborten geendet sind, auch die höchsten Zahlen an vorausgegangenen Aborten aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigen die Paare welche im selben Zeitraum Geburten erleben und jene, die keine weiteren Aborte erleiden, die niedrigsten Aborthäufigkeiten in der Vorgeschichte. Diese Unterschiede erweisen sich als signifikant ($p<0,0001$).

Es wird deutlich, dass die Wiederholungswahrscheinlichkeit eines Abortes mit der Zahl an vorausgegangenen Aborten ansteigt:

- bei 3 vorausgegangenen Aborten - 22% Aborte nach Immundiagnostik
- bei 4 vorausgegangenen Aborten - 37% Aborte nach ID
- bei 5 vorausgegangenen Aborten - 61% Aborte nach ID
- bei 6 vorausgegangenen Aborten - 82% Aborte nach ID

Untersuchungen anderer Autoren bestätigen, dass Schwangerschaften, die in einem Abort enden, in der Folgeschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für einen weiteren Abort zeigen (vgl. Stirrat et al. 1990; Kling 2006). Kolte und Mitarbeiter (2014) haben gezeigt, dass sich der Anteil an Aborten aus biochemischen Schwangerschaften (Schwangerschaften, welche nicht mittels einer Sonographie bestätigt wurden – vgl. Patienten und Methoden) auf 37% beläuft. Jeder dieser Aborte senkt die Wahrscheinlichkeit auf eine Geburt um ca. 10%.

5.4.1.3 Einfluss sonographisch gesicherter, positiver kindlicher Herzaktionen auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

In der univariaten Untersuchung erweist sich das Merkmal positiver kindlicher Herzaktionen bezogen auf das Ereignis „Geburt“ mit $p=0,002$ sowie auf das Ereignis „Schwangerschaft“ $p=0,001$ als signifikant. Die multivariate Betrachtung ergibt, dass das Vorhandensein positiver Herzaktionen mit Blick auf die Zielgröße Erstgeburt sich chancensteigernd auswirkt. Wenn in mehr als 50% der Fälle das Merkmal bei vorausgegangenem Abort festgestellt wurde, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Geburt um den Faktor 2,3.

Der positive Zusammenhang zwischen positiver kindlicher Herzaktion und erfolgreicher Geburt konnte auch von weiteren Autoren bestätigt werden (vgl. Brigham et al. 1999; Bricker et al. 2002). Weitere Autoren haben gezeigt, dass es nach der Feststellung positiver kindlicher Herzaktivität bei Paaren mit habituellen Aborten nur noch in 21,7% der Fälle zum Abort gekommen ist (vgl. Li et al. 2002a). Im Vergleich dazu liegt die Wahrscheinlichkeit, nach der Feststellung einer kindlichen Herzaktivität einen Abort zu erleiden, bei 2-6% in der Normalbevölkerung (vgl. Brigham et al. 1999; Nazari et al. 1991).

5.4.1.4 Einfluss von Sterilitätsfaktoren und Sterilitätstherapien auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

Die aktuelle Forschung weist folgende, die Sterilität herabsetzende Faktoren als gesichert aus: Endometriose, Diabetes Mellitus, ovarielle Dysfunktionen, polyzystisches Ovar-Syndrom sowie Infektionen des Urogenitalen Traktes. In der vorliegenden Promotionsarbeit ist die Auswahl der allgemein anerkannten Sterilitätsfaktoren um folgende Aspekte erweitert worden: pathologisches Spermogramm, Kinderwunschdauer länger als 5 Jahre, bereits zuvor erfolgte Sterilitätstherapie, sowie extra-uterine Gravidität in der Vorgeschichte.

In der univariaten Betrachtung haben sich maternale Sterilitätsfaktoren (sowohl in Bezug auf den Eintritt einer Schwangerschaft als auch das Erreichen einer Geburt) als statistisch nicht signifikant erwiesen. Paternale Sterilitätsfaktoren hingegen haben ein relevant statistisches Niveau erreicht (andrologische Sterilitätsfaktoren $p=0,002$, gynäkologische Sterilitätsfaktoren: $p=0,225$). Die Durchführung einer Sterilitätsbehandlung erweist sich auf die Zielgröße Geburt als statistisch signifikant ($p=0,029$).

In der multivariaten Betrachtung erweist sich die Durchführung einer Sterilitätstherapie ebenfalls als gewichtiger Einflussfaktor. Die Wahrscheinlichkeit für einen Schwangerschaftseintritt steigt um den Faktor 3,6 wenn eine Sterilitätstherapie durchgeführt wird. Die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt steigt um den Faktor 2,6. Hieraus kann abgeleitet werden, dass das Vorhandensein von paternalen Sterilitätsproblemen gezielter untersucht und zielgerichteter behandelt werden sollte.

Die aktuelle Literatur kann ebenfalls einen relevanteren Einfluss paternaler Faktoren (pathologisches Spermogramm, Infektionen des Urogenitaltraktes sowie Lebensalter über 35 Jahre) in Hinblick auf Aborte bestätigen (vgl. Jallel et al. 2013).

Es ist wiederholt gezeigt worden, dass Frauen mit bekannten Sterilitätsfaktoren eine niedrigere Geburtenrate erreichen als Frauen ohne Sterilitätsfaktoren (50,6% vs. 61,3%; vgl. Li et al. 2002a).

5.4.1.5 Einfluss einer Lymphozyten-Immun-Therapie auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

Im Rahmen der hier vorgenommenen Auswertung kann aufgezeigt werden, dass die Durchführung einer LIT einen statistisch schwach signifikanten Einfluss auf das Zustandekommen einer Schwangerschaft ($p=0,046$), aber jedoch einen deutlichen Zusammenhang auf den Eintritt einer Geburt ($p=0,011$) nimmt. In der multivariaten Betrachtung zeigt sich, dass die Durchführung einer LIT einen prognostisch deutlich positiven Einfluss nimmt. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft steigt um den Faktor 2,7. Bei dem Eintritt einer Geburt liegt der Faktor bei 2,6.

Die Wirksamkeit der LIT wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Es existieren sowohl Studien, die dem Verfahren eine Wirksamkeit attestieren (vgl. Katano et al. 2000; Gharesi-Fard et al. 2007; Magez 2010; Kling et al. 2002) als auch Studien, die keinen klaren Nutzen durch die LIT erkenntlich machten (vgl. Jauniaux et al. 2006; Cavalcante et al. 2014). Das Risiko-

Nutzen Verhältnis der LIT darf als günstig betrachtet werden (vgl. Westphal et al. 2000; Kling et al. 2005).

5.4.1.6 Einfluss der Kinderwunschdauer auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

Die 290 berücksichtigten Paare zeigen, dass der Einfluss der Kinderwunschdauer auf die Zielgröße Schwangerschaft ($p=0,022$) und Erstgeburt ($p=0,001$) in der univariaten Analyse statistisch signifikant ist. In der multivariaten Betrachtung hingegen erweist sich die Dauer des Kinderwunsches als nicht erfolgssteigernd.

Dennoch muss, auch mit Blick auf weitere Forschungsarbeiten, davon ausgegangen werden, dass je länger bei Paaren ein unerfüllter Kinderwunsch besteht, umso geringer werden die Chancen im zeitlichen Verlauf. Daraus kann geschlossen werden, dass eine zielgerichtete Diagnostik und ggf. auch Therapie (beispielsweise gegen Sterilitätsfaktoren, s.o.) so früh wie möglich eingeleitet werden sollte.

Ziller und Mitarbeiter (2014) haben in einer jüngst veröffentlichten Studie gezeigt, dass Paare trotz der Diagnose Unfruchtbarkeit oder mehrjährig unerfüllter Kinderwunsch in 36,8% der Fälle binnen eines Jahres schwanger geworden sind. 67% der Frauen mit wiederholten Aborten haben binnen 5 Jahren nach der Vorstellung in Kinderwunschambulanzen eine Geburt erreicht. 15 Jahre nach der Erstvorstellung hat die Rate der Frauen mit mindestens einer Geburt sogar 71% betragen. Des Weiteren kommt nach der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) der Dauer des Kinderwunsches im Hinblick auf eine psychosoziale Beratung und/oder psychotherapeutischen Behandlung eine größere Rolle zu (vgl. DGGG 2014).

5.4.1.7 Einfluss des Body-Mass-Index auf Schwangerschafts- und Geburtseintritt

In der univariaten Untersuchung zeigt sich, dass der BMI in Hinblick auf den Schwangerschaftseintritt ($p=0,01$) und bezogen auf die Geburten ($p=0,0001$) eine statistisch relevante Korrelation darstellt. Normgewichtige Frauen haben demzufolge prognostisch bessere Erfolgchancen als Frauen mit Adipositas. Der BMI zeigt multivariat betrachtet keine signifikanten Zusammenhangsstrukturen auf die beiden Zielgrößen auf.

Frühere Untersuchungen konnten zunächst keinen signifikanten Einfluss des BMI auf die Geburtenrate zeigen (vgl. Li et al. 2002a). Aktuelle retrospektive Untersuchungen haben jedoch einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Aborten (sowohl sporadische als auch habituelle Form) aufgezeigt. Das Risiko für einen Abort steigt demnach bei einem BMI > 30 signifikant an (vgl. Metwally et al. 2010).

5.4.2 Schlussfolgerung

Die statistische Auswertung der vorliegenden Untersuchung führt zu zwei wichtigen Erkenntnissen hinsichtlich der Behandlung von habituellen Aborten. Zum einen konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl der als gesichert geltenden Einflussgrößen auch hier bestätigt werden konnten. Dazu zählen u.a. das Alter der Patientin, der Body-Mass-Index und die Kinderwunschdauer.

Zum anderen zeigt sich, dass die Durchführung von Sterilitätstherapien und Lymphozyten-Immuntherapien eindeutig erfolgssteigernde Einflussgrößen darstellen. Mit Blick auf die zum Teil noch kontroverse Diskussion beider Therapievarianten hinsichtlich ihrer Zweckmäßigkeit, unterstreichen die hier gewonnenen Ergebnisse die Notwendigkeit weiterer Forschungsbemühungen.

5.4.3 Prognose-Score zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit von habituellen Aborten (HA-PS)

Die Entwicklung des Prognose-Score für habituelle Aborte fand im Zeitraum von 2012 – 2014 statt. Das Ziel ist es, Paaren mit habituellen Aborten bereits frühzeitig eine Aussage hinsichtlich ihrer Erfolgsaussichten auf eine erfolgreiche Geburt liefern zu können. Zu diesem Zwecke ist ein Fragebogen entwickelt worden, der 8 Einflussfaktoren auf habituelle Aborte auflistet, von denen ausgegangen werden kann, dass sie in Stärke und Wirkungsrichtung miteinander in Beziehung stehen (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Fragebogen des Prognose-Score für Habituelle Aborte

Prognose-Score für Habituelle Aborte

Kurzfassung zum ankreuzen

1.) Wie alt ist die Frau (in Jahren)

20-29	30-34	35-39	40-44

2.) Wie viele Aborte hatten Sie?

3	≥ 4

3.) Wie ist der Body-Mass-Index der Frau?

<20	20-29	≥ 30

4.) Seit wie vielen Jahren besteht der Kinderwunsch?

1-3	≥ 4

5.) Wie oft wurden bei früheren Schwangerschaften kindliche Herztöne festgestellt?

0-1	≥ 2

6.) Liegen gynäkologische Sterilitätsfaktoren vor?

Ja	Nein

7.) Hatten Sie bisher eine extra-uterine Schwangerschaft?

Ja	Nein

8.) Liegen andrologische Sterilitätsfaktoren vor?

Ja	Nein

Das Patientenkollektiv 1.3 (n=266) wurde zur Ausfüllung des Fragebogens gebeten.

5.4.1.8 Auswertung des Prognose-Scores

Die Patientinnen wurden nach drei Zielgrößen separiert:

1. voraussichtlich keine weitere Schwangerschaft (OS),
2. voraussichtlich eine Geburt (EG),
3. voraussichtlich nur Aborte (NA).

Paare „ohne Schwangerschaft“ (OS) bilden eine abnehmende Teilmenge der Grundgesamtheit, die zu jedem Zeitpunkt – ergänzt durch die „Paare mit Schwangerschaft“ – 100% ergeben. Paare der Gruppe EG sind Paare mit Erstgeburt. Gemeinsam mit den Paaren NA, d.h. Paaren, welche trotz Schwangerschaft immer wieder nur Aborte erleben mussten, bilden sie die Gesamtheit aller Paare mit Schwangerschaften. Hieraus kann auch der Anteil der Paare ohne Schwangerschaften abgeleitet werden. Es ist zu berücksichtigen, dass Schwangerschaftsbeginn, Abortzeitpunkt und das Entbindungsdatum sehr unterschiedlich sind.

Die Entwicklung eines Testverfahrens verlangt, dass der Test operationalisiert vorliegt. Dafür wurden sämtliche Gütekriterien an Hand der retrospektiv gewonnenen Daten kontrolliert. Die Gütekriterien sind: Objektivität (Habituelles Abortgeschehen), Reliabilität (Zuverlässigkeit), Validität (Gültigkeit), Spezifität (Genauigkeit) und Sensitivität (Empfindlichkeit).

Auf Grundlage der statistisch ausgewerteten Ergebnisse entsteht somit im ersten Schritt nur ein Modell, welches sich in Beratungssituationen auf Erkenntnisse der Studienlage bezieht, anstatt auf Erfahrungswert-basierte Erkenntnisse der Beratenden zu setzen. Das Modell erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit, sondern soll lediglich dazu dienen, zur Diskussion und Weiterentwicklung anzuregen.

Multivariate Analysen, die über die Zielwirkung der Faktoren durchgeführt wurden, sind in der nachfolgenden Bewertungstabelle aufgeführt. Die angegebenen Punktwerte (0-4) sind für jedes Paar zu addieren. Dies erfolgt separat für OS, EG und NA.

Tabelle 16: Berechnung der Chancen für Schwangerschaft, Geburt und Abort

Einflussfaktoren	Faktorenklassen	Prognosefaktoren		
		Ziel OS	Ziel EG	Ziel NA
Alter der Frau (in Jahren)	20-29	0	1	0
	30-34	1	0	0
	35-39	0	1	0
	40-44	3	2	4
Anzahl vorausgegangener Aborte	3	0	1	0
	≥4	0	0	3
Body-Maß-Index	<20	0	1	0
	20-29	0	0	1
	≥30	0	0	0
Dauer des Kinderwunsches (in Jahren)	1-3	0	3	0
	≥4	2	0	1
Vorhandensein von kindlichen Herztönen bei vorausgegangenen SS	0-1	3	0	0
	≥2	0	3	0
Vorhandensein gynäkologischer Sterilitätsfaktoren	Ja	0	0	3
	Nein	1	0	0
Vorausgegangene EU-SS	Ja	0	0	3
	Nein	1	0	0
Vorhanden sein andrologischer Sterilitätsfaktoren	Ja	3	0	0
	Nein	0	1	0

OS=ohne Schwangerschaft, EG=Erstgeburt, NA=nur Aborte, SS=Schwangerschaft, EU-SS=extrauterine Schwangerschaft

Bei der Interpretation ist zu beachten, dass zurzeit die Ätiologie habitueller Aborte überwiegend noch ungeklärt ist und der methodische Rahmen des Prognose-Score bisher nur auf 8 Einflussgrößen ausgerichtet ist und damit umfangreiche Erweiterungsmöglichkeiten beinhaltet.

5.4.1.9 Evaluation der untersuchten Paare durch den Prognose-Score für Habituelle Aborte

Es erfolgten mehrere Tests, um herauszufinden, welche Leistungsfähigkeit der Prognose-Score in seiner jetzigen Form besitzt. Die Spezifität und Sensitivität sollten bei einem optimalen Testsystem möglichst hoch sein. Die Bestimmung der Reliabilität erfordert ein Außenkriterium, in diesem Fall einer Feldforschung. Dieses Kriterium lag bei dem ersten Durchlauf nicht vor. Die Mittelwerte und Standardabweichungen sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichungen zwischen Testwerten und Realwerten

Testwerte für:	OS (n=91)	EG (n=126)	NA (n=49)	Summe (n=266)
OS	5,60 +/-2,44	3,42 +/- 1,43	4,75 +/-2,42	4,41 +/-1,96
EG	4,10 +/-1,80	5,99 +/-1,95	4,12 +/-2,36	5,00 +/-1,98
NA	4,53 +/-1,49	5,02 +/-2,16	6,72 +/-2,03	5,17 +/-1,91
Summe	4,69 +/-1,96	4,90 +/-1,81	4,81 +/-2,32	4,83 +/-1,96

OS=ohne Schwangerschaft, EG=Erstgeburt, NA=nur Aborte

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Zielgrößen OS, EG und NA nach Mittelwert

Testwerte für:	OS (n=91)	EG (n=126)	NA (n=49)
OS	48 (52,7%)	25 (19,8%)	12 (24,5%)
EG	43 (47,3%)	64 (50,8%)	12 (24,5%)
NA	0	37 (29,4%)	25 (51,0%)

OS=ohne Schwangerschaft, EG=Erstgeburt, NA=nur Aborte

5.4.1.10 Testergebnisse des Prognose-Scores

1.) Spezifität:

- 48/91 Paaren der Gruppe OS sind richtig zugeordnet (52,7%),
- 64/126 Paaren der Gruppe EG sind richtig zugeordnet (50,8%),
- 25/49 Paaren der Gruppe NA sind richtig zugeordnet (51,0%).

2.) Sensitivität:

- 48/86 Paaren der Gruppe OS sind richtig zugeordnet (55,8%),
- 64/121 Paaren der Gruppe EG sind richtig zugeordnet (52,9%),
- 25/59 Paaren der Gruppe NA sind richtig zugeordnet (42,4%).

Die Spezifität liegt bei 51-53% und ist als relativ gering einzuschätzen. Es stellt sich die Frage, auch mit Blick auf die Sensitivität (42-56%), ob der Test in seiner jetzigen Form Vorteile bringen kann. Wenn der Test nicht verwendet wird, können Zielgrößenumfänge erwartet werden, welche genau den Eingangswahrscheinlichkeiten entsprechen:

97 /266 Fälle OS=36,5 %,

133/266 Fälle EG=50,0 %,

36 /266 Fälle NA=13,5 %.

Im Vergleich mit diesen Werten ist die Spezifität nach Testanwendung bei NA und OS höher und liegt bei:

52,7 % gegen 36,5 % bei OS,

50,8 % gegen 50,0 % bei EG,

51,0 % gegen 13,5 % bei NA.

Abschließend muss festgehalten werden, dass der Test gegenwärtig noch als unausgereift betrachtet werden muss. Er scheint aber bzgl. des methodischen Zugangs vielversprechende Ansatzpunkte für weitere Entwicklungsbemühungen zu liefern.

6. Zusammenfassung

Eine Schwangerschaft führt gemäß der aktuellen Literatur in lediglich 20-30 % der Fälle zu einer Lebendgeburt. In der Mehrzahl der Schwangerschaften kommt es demnach zu Fehlgeburten, welche durch verschiedene Ursachen zu unterschiedlichen Zeitpunkten verursacht werden. Einige Paare erleben wiederholt Fehlgeburten und sind daher starken emotionalen Belastungen ausgesetzt.

Trotz einer Vielzahl von Studien gibt es auch heute noch einen großen Erklärungsbedarf, da selbst ein Großteil der Einflussfaktoren von Fachleuten kontrovers diskutiert wird.

Die vorliegende Dissertationsschrift versucht zu beantworten, welche Einflussfaktoren geeignet sind, die individuellen Erfolgsaussichten von betroffenen Paaren zielgerichteter zu bestimmen. Darüber hinaus geht es um die Frage, welche Prognosefaktoren sich daraus ableiten lassen und welche Rolle bislang vernachlässigte Faktoren spielen. Die erzielten Ergebnisse sollen letztendlich dazu verwendet werden betroffenen Paaren sowie den beratenden Therapeuten eine solide Grundlage für die Beratung und Behandlung zur Verfügung zu stellen. Die vorliegende Beobachtungsstudie umfasst zu diesem Zweck die retrospektive Auswertung eines standardisierten Fragebogens von 290 Paaren. Bei allen Paaren ist es in der Vorgeschichte zu mindestens 3 Spontanaborten gekommen, es gab noch keine Kinder in der bestehenden Partnerschaft, eine Ausschlussdiagnostik ist im Vorwege durch die zuweisenden Praxen durchgeführt worden. Darüber hinaus sind nur Patientinnen bis zu einem Lebensalter von 44 Jahren berücksichtigt worden. Die gewonnenen Daten konnten in einen Vergleich zur Vorstudie von Frau Dr. Magez, welche 2010 am Institut für Immunologie der CAU entstand, gesetzt werden.

In beiden Beobachtungsstudien konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit einen Abort zu erleben mit der Anzahl der Aborte in der Vorgeschichte steigt, dass das Alter der Frau und die Kinderwunschdauer jeweils statistisch signifikante Einflussgrößen darstellen.

Darüber hinaus zeigt sich in der hier vorgenommenen Untersuchung, dass auch andrologische Sterilitätsfaktoren und häufig feststellbare positiver kindlicher Herzaktionen in der Vorgeschichte und der Body-Mass-Index der Frau signifikante Einflussgrößen auf eine Schwangerschaft mit nachfolgender Geburt darstellen. Die gewonnenen Ergebnisse decken sich mit der etablierten Forschungsliteratur.

Sowohl die Durchführung einer Sterilitätstherapie als auch die Einleitung einer Lymphozyten-Immuntherapie stellen im Rahmen der hier vorliegenden Untersuchung erfolgssteigernde Einflussgrößen dar. In dieser Auswertung konnte gezeigt werden, dass eine Sterilitätstherapie sowie die Durchführung einer LIT die Wahrscheinlichkeit für eine Geburt um den Faktor 2,6

verbessern.

Auf Basis der erhobenen prognostischen Kriterien wurde mit der Konzeption eines Prognose-Scores für habituelle Aborte begonnen. Betroffenen Paaren eine Aussage zu deren individuellen Erfolgsaussicht geben zu können, war dabei das maßgebliche Ziel. Obgleich es sich um einen innovativen Ansatz handelt, besitzt der derzeitige Stand nur modellhaften Charakter und erfordert für eine aussagekräftige Score zukünftig noch weitere Entwicklungsarbeit.

7. Literaturverzeichnis

(1977) WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of new certificate for cause of perinatal deaths. Modifikationen recommended by FIGO sa amended October 14, 1976. Acta Obstet Gynecol Scand, 56, 247-253.

Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, Pradhan A, Vintzileos AM (2005): Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 192 (1), 191-198.

Bohlmann MK, Schauf B, Luedders DW, Wallwiener D, Strowitzki T, von Wolff M (2007): Aktuelles zu rationellen Diagnostik und Therapie habitueller Frühaborte. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 67: 217–227.

Bricker L, Farquharson RG (2002): Types of pregnancy loss in recurrent miscarriage: implications for research and clinical practice. Human Reproduction, 17 (5): 1345 – 1350.

Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG (1999): A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. Human Reproduction, 14 (11): 2868-2871.

Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, Olney RS and Lammer EJ (2005): Maternal progestin intake and risk of hypospadias. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 159 (10): 957-962.

Carrington B, Sacks G, Regan L (2005): Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. Current opinion in obstetrics and gynecology, 17 (6): 591-7.

Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, Maranghi F, Moscarini M (2011): Environment and woman´s reproductive health. Human Reproduction Update, 17 (3): 418-433.

Christiansen OB, Nielsen HS (2005): Intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage. Chemical Immunology and Allergy, 88: 117-127.

Claudepierre P, Deprez X, Goupille P, Hilliquim P, Pham T, Puechal X, Scaeverbeke T, Sibilia J (2005): Anti-TNF alpha therapy and safety monitoring. Clinical tool guide elaborated by the Club Rhumatismes et Inflammations (CRI), section of the French Society of Rheumatology (Société Française de Rhumatologie, SFR). revue du rhumatisme, 72 (1): 1-58.

Clifford K, Rai R, Regan L (1997): Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Human Reproduction, 12 (2): 387-389.

Cocksedge KA, Saravelos SH, Metwally M, Li TC (2009): How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? Reproductive BioMedicine Online, 19 (4): 572-576.

Dadak C Hrsg. 2011: Sexualität, Reproduktion, Schwangerschaft, Geburt: MCW Block 15. Vierte Aufl. Wien: Facultas Verlag, S. 230.

Diedrich K, Husslein P, Jonat W, Bohlmann MK (2009): Habituelle Aborte. Der Gynäkologe, 42 (1): 5-6.

Donnez J, Jadoul P (2002): What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Human Reproduction*, 17 (6): 1424–1430.

Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J (2005): Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2) No.: 002859.

Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A (1998): Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179 (6): 1583-6.

Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009): Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Human Reproduction*, 24 (5): 1200-1205.

Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen-Schoorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K, van der Veen F, Goddijn M (2005): Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*, 331 (7509): 137- 141.

Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Boer K, Leschot NJ, Goddijn M (2007): Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Human Reproduction*, 22(5): 1298-1303.

Gardella JR, Hill JA (2000): Environmental toxins associated with recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine*, 18 (4): 407–424.

Ghahresi-Fard B, Zolghadri J, Foroughinia L, Tavazoo F, Samsami Dehaghani A (2007): Effectiveness of leukocyte immunotherapy in primary recurrent spontaneous abortion (RSA). *Iranian Journal of Immunology*, 4 (3): 137-138.

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. *Human Reproduction*, 27 (10): 3109-3117.

Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, Itoh T, Ishii M, Kanaeda T, Nagai N, Takahashi-Yamamoto N, Tochigi M, Chishima F, Fujii TK, Oyama J, Kitanaka S, Satoh K (2000): Effects of paternal lymphocyte immunization on peripheral Th1/Th2 balance and TCR V beta and V gamma repertoire usage of patients with recurrent spontaneous abortions. *American Journal of Reproductive Immunology*, 43(2): 107-115.

Hiby SE, Regan L, Lo W, Farrell L, Carrington M, Moffett A (2008): Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 23 (4): 972-976.

Hodes-Wertz B, Grifo J, Ghadir S, Kaplan B, Laskin CA, Glassner M, Munné S (2012): Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertility and Sterility*, 98 (3): 675-680.

- Holzgreve W, Hahn S, Zhong XY, Lapaire O, Hösli I, Tercanli S, Mindy P (2007): Genetic communication between fetus and mother: short- and long-term consequences. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196 (4): 372-381.
- Homer HA, Li TC, Cooke ID (2000): The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*, 73 (1): 1–14.
- Hornemann A, Luedders DW, Kumbartski M, Thill M, Altgassen C, Diedrich, K, Bohlmann MK (2009): Anatomische Ursachen habitueller Aborte. *Der Gynäkologe*, 42 (1): 11–16.
- Jakubowicz DJ, Iurono MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE (2002): Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87 (2): 524-529.
- Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N (2006): Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 21 (9): 2216-2222.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S (2010): Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *The New England Journal of Medicine*, 362 (17): 1586-1596.
- Katano K, Aoki K, Ogasawara MS, Suzumori K (2000): Adverse influence of number of previous miscarriages on results of paternal lymphocyte immunization in patients with recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*, 44 (5): 289-292.
- Kling C, Magez J, Jenisch S, Kabelitz D (2002): Einfluss der aktiven Lymphozyten-Immunsierung bei Paaren mit wiederholten Implantationsversagen. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 62 (7): 661-667.
- Kling C, Steinmann J, Westphal E, Magez J, Kabelitz D (2006): Adverse effects of intradermal allogeneic lymphocyte immunotherapy: acute reactions and role of autoimmunity. *Human Reproduction*, 21 (2): 429-435.
- Klock SC, Chang G, Hiley A, Hill J (1997): Psychological distress among the women with recurrent spontaneous abortion. *Psychosomatics*, 38 (5): 503-507.
- Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddin M, Christiansen OB, ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy (1014): Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 29 (5): 931-937.
- Kujovich JL (2004): Thrombophilia and pregnancy complications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191 (2): 412-424.
- Laird SM, Tukerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF and Li TC (2003): A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update*, 9 (2): 163-174.

- Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT (2011): First trimester miscarriage evaluation. *Seminars in Reproductive Medicine*, 29 (6): 463-469.
- Li TC, 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. *Fertility and Sterility*, 78 (5): 1100-1106.
- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S (2002b): Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Human Reproduction Update*, 8 (5): 463-481.
- Magez J (2010): Habituelle Aborte und aktive Immuntherapie mit Partnerlymphozyten. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Medizinische Fakultät, publiziert am 6.09.2010.
- Miller JF, Williamson EM, Glue J (1980): Fetal loss after implantation. *Lancet*, 2: 554-556.
- Nawroth F, Strehler E, Sterzik K, Ludwig M (2006): Habituelle Aborte – Diagnostik und Therapie. *Frauenarzt*, 47 (4): 300-305.
- Nazari A, Check JH, Epstein RH, Dietterich C, Farzanfar S (1991): Relationship of small-for-dates sac size to crown-rump length and spontaneous abortion in patients with a known date of ovulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 78 (3): 369-373.
- Nestler JE (2008): Metformin in the treatment of infertility in polycystic ovarian syndrome: an alternative perspective. *Fertility and Sterility*, 90 (1): 14-6.
- Norsker FN, Espenhain L, Rogvi S, Morgen CS, Andersen PK, Nybo Andersen AM (2012): Socioeconomic position and the risk of spontaneous abortion: a study within the Danish National Birth Cohort. *BMJ Open*, 2: pii: e001077.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M (2000): Is maternal age an independent risk factor for fetal loss? *Western Journal of Medicine*, 173 (5): 331.
- Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK (2003): Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4) No.:CD003511.
- Quenby SM, Farquharson RG (1993): Predicting recurring miscarriage: what is important? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 82 (1): 132-138.
- Quenby S, Vince G, Farquharson R and Aplin J (2002): Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Human Reproduction*, 17 (8): 1959-1963.
- Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J (2005a): Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Human Reproduction*, 20 (6): 1729-1732
- Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G (2005b): Prednisolone reduces preconceptual natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, 84 (4): 980-984.
- Rai R, Regan L (2006): Recurrent miscarriage. *Lancet*, 368 (9535): 601-611.

- Rogenhofer N, Bohlmann MK, Thaler CJ, Schleußner E (2010): Neue Ansätze in der Diagnostik und Therapie wiederholter Fehlgeburten. *Frauenarzt*, 51 (12): 1142-1149.
- Rumbold A, Middleton P, Crowther CA (2005): Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2) No.:CD004073.
- Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y (2005): Immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulins as a treatment for autoimmune diseases, cancer, and recurrent pregnancy loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1051: 743–778.
- Saravelos SH, Li TC (2012): Unexplained recurrent miscarriage: how we can explain it? *Human Reproduction*, 27 (7): 1882-1886.
- Scott JR (2003): Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1) No.: CD000112.
- Shea AK, Steiner M (2008): Cigarette smoking during pregnancy. *official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco*, 10 (2): 267-278.
- Simpson JL1, Gray RH, Queenan JT, Barbato M, Perez A, Mena P, Kambic RT, Pardo F, Stevenson W, Li C, Jennings V (1996): Further evidence that infection is an infrequent cause of first trimester spontaneous abortion. *Human Reproduction*, 11 (9): 2058-2060.
- Stephenson MD (1996): Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples *Fertil Steril* 66 (1): 24-9.
- Stirrate GM (1990) Recurrent miscarriage. *Lancet*, 336 (8716): 673-675.
- Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S (1984): Etiologic factors and subsequent reproductive performance 195 couples with a prior history of habitual abortion. *American of Obstetrics and Gynecology*, (148 (2): 140-146.
- Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE (2000): Successful treatment of immunologic abortion with low dose intravenous immunoglobulin. *Fertility and Sterility*, 73 (3): 536-540.
- Treppesch KI: Geburtshilfliche Vorbelastung – ein Thema für die stationäre Psychotherapie? Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II, publiziert am 2.06.2014.
- van den Boogaard E, Hermens RP, Franssen AM, Doornbos JP, Kremer JA, van der Veen F, Goddijn M (2013): Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Human Reproduction* 28 (11): 2898-2904.
- Vaquero E, de Carolis C, Valensise H, Ramanini C, Lazzarin N, Moretti C (2000): Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *American Journal of Reproductive Immunology*, 43 (4): 204-208.
- von Wolff (2013): Habituelle Aborte. *Gynäkologische Endokrinologie*, 11 (2): 83-88.

Westphal E, Kling C (2000): Leserbrief: Bewertung der Risiken der aktiven Immunisierungstherapie. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 60: M179-M180

Wieacker P, Wieland I (2005): Clinical and genetic aspects of craniofrontonasal syndrome: towards resolving a genetic paradox. *Molecular Genetics and Metabolism*, 86 (1-2): 110-116.

Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA (1999): International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis and Rheumatology*, 42 (7): 1309–1311.

Winger EE, Reed JL (2008): Treatment with tumor necrosis factor inhibitors and intravenous immunoglobulin improves live birth rates in women with recurrent spontaneous abortion. *American Journal of Reproductive Immunology*, 60 (1): 8-16.

Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D (2001): Reproductive outcome in women with congenital uterine anomalies detected by of three-dimension ultrasound screening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 98 (6): 1099-1103.

Ziller V, Heilmaier C, Kostev K (2014): Time to pregnancy in subfertile women in German gynecological practices: analysis of a representative cohort of more than 60,000 patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, 291 (3): 657-662.

8. Anhang

8.1 standardisierter Fragebogen

Fragebogen: Weiterer Verlauf nach Immundiagnostik wegen wiederholter Fehlgeburten

Patientin: (Vorname, Name, Geburtsdatum, Wohnort)

Einsendung von Blutproben an das Institut für Immunologie am: (Datum)
Termin der ersten Immuntherapie mit Partnerlymphozyten in unserem Institut:

Allgemeine Fragen zu den Schwangerschaften (Zusammenfassung):

- 1) Seit wann hatten Sie vor dem **(Datum)** mit Ihrem Partner gemeinsam Kinderwunsch? (Jahr)
- 2) Wurden Sie behandelt, um schwanger zu werden? Ja nein
 Wenn ja, wurde eine dieser Methoden angewandt? (bitte ankreuzen)
 Hormonbehandlung Insemination Künstl. Befruchtung (IVF oder ICSI) sonstige:
- 3) Hatten Sie jemals eine Schwangerschaft, bei der die Kindsanlage außerhalb der Gebärmutter eingenistet war („Extrauterin“, z.B. Eileiter- oder Bauchhöhlenschwangerschaft)? Ja nein
 Wenn ja, wann trat sie ein? (Monat, Jahr)
- 4) Hatten Sie jemals einen Schwangerschaftsabbruch, z.B. wegen kindlicher Fehlbildung? Ja nein
 Wenn ja, wann ist es dazu gekommen? (Monat, Jahr)
- 5) Haben Sie ein Kind/ mehrere Kinder? Ja nein
 Wenn ja, wann wurde es/ wurden sie geboren? (Monat, Jahr)
- 6) Sind Sie zur Zeit schwanger? Ja nein
 Wenn ja, in welcher Schwangerschaftswoche sind Sie derzeit? (s. Mutterpaß)

- 2 -

Spezielle Fragen zu den Schwangerschaften:

Bitte machen Sie einige möglichst genaue Angaben zu den Schwangerschaften (abgekürzt SS), soweit Sie sich erinnern oder wie Sie es im Mutterpaß nachlesen können:

	Wann ist die Schwangerschaft eingetreten? Monat/Jahr	Ist die SS durch Kinderwunsch-Behandlung entstanden?	In welcher Schwangerschaftswoche war die Schwangerschaft zu Ende?	Fehlgeburt oder Eileiter-SS oder Geburt (bitte jeweils 1. Buchstaben angeben)	War vorher im Ultraschall die Fruchthöhle zu sehen? (ja/ nein/ nicht bekannt)	War die Kindsanlage zu sehen? (ja/ nein/ nicht bekannt)	War der Herzschlag erkennbar? (ja/ nein/ nicht bekannt)	Wurde das Kind genetisch untersucht? Welches Ergebnis? (ja/ nein/ nicht bekannt)
1.								
2.								
3.								
4.								
5.								
6.								
7.								
8.								
9.								
10.								

Wenn der Platz für weitere Anmerkungen nicht reicht, bitte auf der Rückseite des Fragebogens weiterschreiben

- 3 -

Fragen zu Untersuchungen (Diagnostik) bei Ihnen und Ihrem Partner:

Die unten aufgeführten Untersuchungen sind nicht für alle Paare notwendig. Wenn sie bei Ihnen jedoch durchgeführt wurden, bitten wir im Stichworte zum Ergebnis. Mit den Tabellen möchten wir Ihnen die Angaben erleichtern. Wenn Sie etwas schlecht beschreiben können, ist eine Kopie des Befundes für uns eine Hilfe.

- Untersuchungen bei Ihrem Partner:

Test durchgeführt	nein	ja	Wann?	Normalbefund?	Auffälliges Ergebnis?
Spermiogramm					
Chromosomenuntersuchung					
Sonstiges/Bemerkungen:					

Leidet Ihr Partner an einer schweren oder chronischen Erkrankung?

 nein Ja

Wenn ja, an welcher? _____

Muß er dauerhaft Medikamente einnehmen?

 nein Ja

Wenn ja, welche? _____

- Untersuchungen bei Ihnen:

Testung durchgeführt:	nein	ja	Wann?	Normalbefund?	Auffälliges Ergebnis?
Funktion der Schilddrüse					
auf Zuckerkrankheit					
Gebärmutter Spiegelung					
Chromosomenuntersuchung					
Autoantikörper (Antinukleäre Antikörper Schilddrüsenantikörper Antiphospholipid-Syndrom)					
Blutgerinnungstest (Thromboseneigung)					

- 4 -

Wurden Operationen an der Gebärmutter durchgeführt?

 nein Ja

Wenn ja, welche? _____

z.B. Endometriose, Myomentfernung, Entfernung eines Septums (Scheidewand in der Gebärmutter)

Leiden Sie an einer schweren oder chronischen Erkrankung?

 nein Ja

Wenn ja, an welcher? _____

Müssen Sie regelmäßig Medikamente einnehmen?

 nein Ja

Wenn ja, welche? _____

Fragen zur Therapie:

Eine Immuntherapie mit den weißen Zellen Ihres Partners haben wir Ihnen seinerzeit nicht angeraten.

Wurden bei Ihnen andere Therapien wegen der Fehlgeburtneigung durchgeführt?

 nein Ja

Wenn ja, welche:

Haben Sie ein Kind bekommen?

 nein ja:

Wenn ja:

Einling

"Mehrlinge"

 Mädchen Junge(n)

Geburtsdatum _____._____._____

in welcher Schwangerschaftswoche? _____

Wie groß und schwer war das Kind / waren die Kinder?

- 5 -

Gab es Komplikationen in der Schwangerschaft / bei der Geburt?

- nein
 ja - welche:

War die kindliche Entwicklung nach der Geburt normal?

Mußte das Kind /mussten die Kinder anschließend in der Kinderklinik betreut werden?

Welche Besonderheiten oder Erkrankungen wurden festgestellt?

- ja nein
 ja nein

Dürfen wir uns **bei Rückfragen** noch einmal an Sie wenden?

Wenn ja, unter welcher **Telefonnummer**?

Wir danken herzlich für Ihre Mithilfe!

Datenschutzerklärung

Einwilligung und Schweigepflichtentbindung: Wir erteilen unsere Einwilligung zur Verwendung und elektronischen Verarbeitung unserer Daten für das uns durch das o. g. Informationsschreiben mit Datum vom Februar 2010 geschilderte Projekt. Wir entbinden die ärztlichen Mitarbeiter des Projektes und unseren Frauenarzt untereinander von der Schweigepflicht, soweit es für das Projekt tatsächlich erforderlich ist.

Eine zweite Ausfertigung dieser Erklärung behalten wir für uns und schicken sie nicht zurück.

Wir wurden darauf hingewiesen, daß die Teilnahme an der Umfrage freiwillig ist und eine Nichtteilnahme nicht zu Nachteilen führt. Wir können unsere Einwilligung zur Datenverwendung jederzeit widerrufen. Bei einem Widerruf werden unsere für das Projekt gespeicherten Daten gelöscht.

Ort

Datum

Unterschriften

8.2 Leitlinien der ESHRE, RCOG, DGGG

Tab. 1 Diagnostik potenzieller Ursachen von wiederholten Frühaborten. Empfehlungen führender Fachgesellschaften			
	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 [7]	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 [14]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010^a [6]
Diagnostik ab welcher Abortanzahl?	≥3 Frühaborte in Folge bis zur 20. SSW	≥3 Frühaborte in Folge	≥2–3 Frühaborte in Folge bis zur 20. SSW
Epidemiologische und Lifestyle-Faktoren	Anamnese: - Alter der Patientin? - Hoher BMI? - Stammbaumanalyse - starker Konsum von Alkohol, Nikotin, Koffein? - Aufnahme von Quecksilber, Blei oder organischen Lösungsmitteln?	Anamnese: - Alter der Patientin? - Hoher BMI? - Starker Konsum von Alkohol?	Keine Empfehlung
Anatomische Faktoren	Keine Empfehlung	Sonographie; bei unklaren Befunden: - Hysteroskopie, - ggf. Laparoskopie, 3-D-Sonographie	Hysteroskopie; ggf. Hysterosalpingographie
Endokrine Faktoren	Glukose im Serum; Schilddrüsenfunktionsanalyse	Keine eindeutige Empfehlung zur TSH-Bestimmung und PCO-Diagnostik	TSH im Serum; TPO-Antikörper im Serum; Insulinresistenz
Thrombophile Faktoren	Keine Empfehlung	Faktor-V-Leiden-Mutation; Prothrombin(Faktor II)-Mutation; Protein S	Faktor-V-Leiden-Mutation; Prothrombin(Faktor II)-Mutation; Protein S; Antithrombin III
Genetische Faktoren	Karyotypisierung beider Eltern nach 2 Aborten	Karyotypisierung des Abortmaterials ab dem dritten Abort; Karyotypisierung beider Eltern bei unbalancierter struktureller Chromosomenanomalie im Abortmaterial	Genetische Beratung der Eltern; Karyotypisierung des Abortmaterials
Autoimmun-faktoren	Antiphospholipid-AK (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-AK)	- Antiphospholipid-AK (Lupusantikoagulans, Antikardiolipin-AK, Anti-β2-Glykoprotein-AK); Diagnose gegeben falls: Lupusantikoagulans- oder Antikardiolipin-IgG und/oder -IgM im Abstand von mindestens 12 Wochen eine Konzentration >40 g/l haben oder über der 99. Perzentile liegen (cave: hohe Variabilität unter den Laboren)	- Antiphospholipid-AK
Psychologische Faktoren	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

^aWerden 2013 überarbeitet.
AK Antikörper; BMI Body-Mass-Index; PCO polyzystische Ovarien; SSW Schwangerschaftswoche; TPO Thyreoperoxidase; TSH thyroideastimulierendes Hormon.

Quelle: von Wolff 2013

Tab. 2 Therapie potenzieller Ursachen von wiederholten Frühaborten. Empfehlungen führender Fachgesellschaften			
	European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), 2006 [7]	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2011 [14]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2010^a [6]
Therapie von Lifestyle-Faktoren	Diät; Reduktion von Alkohol, Nikotin und Koffein	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung
Therapie anatomischer Faktoren	Keine Empfehlung	Keine klare Operationsempfehlung	Operative Korrektur
Therapie endokriner Faktoren	Progesteronsubstitution bei idiopathischen Aborten	Keine Empfehlung (Ergebnisse einer Multicenterstudie werden erwartet, http://www.medscinet.net/promise)	Behandlung der Endokrinopathie; Progesteronsubstitution bei idiopathischen Aborten
Therapie bei Thrombophilie	Acetylsalicylsäure und/oder niedermolekulares Heparin (nur bei mehreren Thrombophiliefaktoren); Folsäure bei Hyperhomocysteinämie	Heparin (Level 3 ^b)	Heparin
Therapie bei genetischen Faktoren	Keine Empfehlung	Genetische Beratung (Chance für eine Geburt bei Spontankonzeption höher als bei Präimplantationscreening; Level 2 ^b)	Keine Empfehlung
Therapie von Autoimmunfaktoren	Intravenöse Immunglobuline bei sekundären, idiopathischen Aborten	APS: niedrig dosiert Acetylsalicylsäure und Heparin (Level 1 ^b); keine Reduktion der Knochenmasse durch Heparin (Level 2 ^b); bei Schwangerschaft mit APS: hohes Risiko für Abort, Präeklampsie, Frühabort und Wachstumsretardierung (Level 2 ^b)	APS: Heparin plus Acetylsalicylsäure 100 mg/Tag
Therapie psychologischer Faktoren	„Tender loving care“	Keine Empfehlung	Keine Empfehlung

^aWerden 2013 überarbeitet. ^bEvidenzlevel: Level 1: Metaanalyse; Level 2: qualitativ hochwertige Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien; Level 3: Fallserien.
APS Antiphospholipidsyndrom.

Quelle: von Wolff 2013

9. Danksagung

Ich möchte mich bei vielen Menschen für die Unterstützung auf dem zurückliegenden Weg der letzten Jahre während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Kabelitz sowie Frau Dr. med. Christiane Kling für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Anregungen sowie die Betreuung und Förderung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hoffmann für die unermüdlichen Korrekturen, die hilfreichen Gespräche und meinem Vater Dr. Dr. sc. med. Bernhard Grindel für die engagierte und kontinuierliche Hilfe in allen Lebenslagen.

Ich danke allen Paaren für die Teilnahme an der Studie und Herrn Oliver Vollrath für die statistische Auswertung der Daten.

Insbesondere möchte ich meiner Frau Christina und meinen Söhnen danken. Ohne Eure Geduld und liebevolles Verständnis wäre diese Arbeit nie zu verwirklichen gewesen.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Thomas Grindel

Geboren am: 17.7.1979 in Rostock

Familie: verheiratet, 2 Kinder

Beruflicher Werdegang:

1998

Abitur

2000 - 2003

Ausbildung zum Physiotherapeuten

2003 - 2010

freiberufliche Tätigkeit als Physiotherapeut

2003 - 2010

Medizinstudium

2005 - 2010

Erste Komplettausbildung in der Osteopathie

seit 2009

verschiedene Famulaturen und Praktika

Dozent für Osteopathie

seit 2010

Beginn der Facharztausbildung Allgemeinmedizin

Weiterbildung hausärztliche Versorgung

Anfertigung der Dissertation an der CAU Kiel

verschiedene Fortbildungen

seit 2012

Zweite Komplettausbildung in der Osteopathie - Titel D.O. (DAAO)

Zertifizierte Zusatzausbildung in der Sportosteopathie

seit 2014

Weiterbildung Chirurgie