

1/2022 Februar

C 42058

# **gyn**

**Praktische Gynäkologie**



# Update Implantationsstörungen

Christian Gnoth

## Summary

For couples unsuccessfully trying to conceive with possible problems of implantation or all women experiencing a miscarriage the question »why« is of high importance. They ask for further diagnostics and therapy which is very comprehensive. Firstly, minor disturbances in conception cycles do not have a negative impact on the chance to conceive. To inform couples takes away the guilty feeling, fearing that they possibly did something wrong in cycles without the desired pregnancy.

The old question »embryo or endometrium« can be answered now. Embryo viability is the most important factor for successful implantation. A less well-developed embryo has a chance to implant if the endometrial conditions are optimal with high receptivity. This has to be checked by extended receptivity tests, to help couples with explanations and therapeutical interventions. This is tender loving care.

## Keywords

Embryo, endometrium, immunology of implantation, embryo genetics, oocyte, uterine killer cells, plasma cells.

## Zusammenfassung

Für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch und Verdacht auf eine Implantationsstörung, aber auch für die vielen Frauen, die die Erfahrung einer Fehlgeburt machen, ist die Frage nach dem »Warum« von großer Bedeutung. Sie stellen – nachvollziehbar – der Ärztin oder dem Arzt die Frage nach weiterer

Diagnostik und sinnvoller Therapie. Zunächst: Bagatellstörungen in Konzeptionszyklen machen nichts. Hier können wir beruhigen, dass Betroffene etwas falsch gemacht haben könnten und Schuldgefühle verringern. Ein Korsett von richtigem Verhalten gibt es nicht.

Die alte Frage nach »Embryo oder Endometrium« kann inzwischen mit »Embryo« beantwortet werden. Aber auch ein weniger vitaler Embryo hat eine Chance, erfolgreich zu implantieren, wenn die Bedingungen im Endometrium mit hoher Rezeptivität optimal sind. Das zu prüfen ist Sinn der erweiterten Rezeptivitätsdiagnostik, damit die Frage nach dem »Warum« nicht einfach offen bleibt und sich sogar therapeutische Optionen anbieten, betroffenen Paaren zu helfen. Das ist »tender loving care«.

## Schlüsselwörter

Embryo, Endometrium, Implantationsimmunologie, Embryogenetik, Oocyte, uterine Killerzellen, Plasmazellen.

## Einleitung

In einem natürlichen Zyklus ist die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Schwangerschaft unter optimalen Bedingungen knapp 28 % (20). In »Assisted Reproductive Techniques« (ART)-Therapiezyklen besteht bei intrauterinen Inseminationen eine Erfolgsaussicht von etwa 10 % und bei In-vitro-Fertilisation (IVF), IVF/intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) oder sogenannten Kryozyklen von 25 % bis etwa 40 %, auch abhängig von der Zahl transferierter Embryonen (23). Die kumulativen Schwangerschaftsraten in natürlichen Zyklen und ART-Zyklen sind grundsätzlich gleich (23).

Warum bleiben die meisten Zyklen mit Konzeptionswunsch erfolglos? Warum ist die Lebendgeburtsrate bezogen auf alle Konzeptionen nur 30 %, wobei von den 70 % Konzeptionsverlusten etwa 60 % präklinisch stattfinden und im Wesentlichen auf Implantationsfehler zurückgehen (»The Pregnancy Loss Iceberg«; 33)? Stört das moderne Leben? Ist es die Embryoqualität oder sind es die Implantationsbedingungen im Endometrium, die zu so hohen Konzeptionsverlusten führen? Welche Rolle spielt dabei das Immunsystem?

Diese Fragen werden schon lange und besonders in der letzten Zeit sehr intensiv diskutiert, was sich an einer zunehmend großen Zahl von wissenschaftlichen Publikationen niederschlägt.

Die Verlagerung der Familiengründung in das letzte Viertel der fruchtbaren Zeit einer Frau und die große Hoffnung auf einen schnellen Schwangerschaftseintritt unterstreichen die Dringlichkeit, Antworten zu finden. Das gilt besonders für Paare, die von einem unerfüllten Kinderwunsch betroffen sind und die 20–25 % aller Frauen, die in ihrer reproduktiven Phase die Erfahrung einer Fehlgeburt machen. Zweischneidig sind dabei Frühschwangerschaftstests zu sehen, mittels derer Frauen eines frühen Konzeptionsverlusts gewahr werden, ohne die Umstände richtig einordnen zu können (21).

Die ersten Überlegungen zu Antworten kommen aus unseren klinischen Beobachtungen:

– Das Alter der Wunschmutter bestimmt ihre reproduktiven Chancen (20).

– Ein menschlicher Embryo braucht nicht zwingend das Endometrium zur Einnistung. Eileiterschwangerschaften sind beim Menschen relativ häufig – im Gegensatz zu anderen Primaten und Tieren (11). Es sind sogar ausgetragene Bauchhöhlenschwangerschaften beim Menschen beschrieben worden.

– Das Risiko eines Aborts ist im Wesentlichen vom Alter der Frau abhängig.

– Aus Eizellspendeprogrammen wissen wir, dass auch Frauen mit einer Endometriose/Adenomyose ähnliche hohe Erfolgsaussichten haben, wie »gesunde« Empfängerinnen (26).

– Das Alter der Gebärmutter ist nicht limitierend für eine Schwangerschaft, auch postmenopausale Frauen können mittels Eizellspende schwanger werden.

– Menstruationsblutungen gibt es nur bei Primaten und sonst fast keinem Säugetier. Mit jedem neuen Zyklus wird das Endometrium nach der Blutung neu immunologisch konditioniert (16, 22).

– Eine intakte Schwangerschaft sitzt fest (erfolglose Versuche der Abortinduktion früher).

– Immuntoleranz gegenüber dem Embryo/Fetus gibt es nur in der Schwangerschaft.

– Die mütterliche Immuntoleranz muss lokaler Natur sein und nicht aufgrund einer generell supprimierten Immunität; andernfalls wären Schwangere sehr infektanfällig. Das ist ein wichtiger Hinweis auf eine überwiegend zelluläre Immunantwort der frühschwangeren Frau mit reduzierter Immunogenität des Embryos. Im Implantationsfenster ist die lokale Immuntoleranz zu Lasten der Immunabwehr erhöht (34).

– Progesteron ist zwingend nötig, weshalb es nach der 8. Schwangerschaftswoche (SSW) embryonal zum Selbsterhalt produziert wird (13).

## Die guten alten Zeiten – ist es heute schwieriger geworden, schwanger zu werden?

Wissenschaftliche Untersuchungen zeigen, dass über die Jahrhunderte hinweg das Fruchtbarkeitsmaximum einer Frau zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr besteht (20). Auch vor 400 Jahren wurden Frauen genauso schnell schwanger wie heute und 50 % aller Geburten sind in den ersten 12 Monaten nach Start der Familiengründungen aufgetreten, das heißt, dass die meisten Konzeptionen in den ersten 3 Zyklen erfolgten. Faktoren des modernen Lebens in der postindustriellen Gesellschaft haben offenbar – entgegen manchen Vermutungen – keinen gravierenden Einfluss auf die Chance, schwanger zu werden.

Gerade die Fragen nach denkbaren Störfaktoren für das Eintreten einer Schwangerschaft im »modernen Leben« werden nicht nur Ärztinnen und Ärzten von Paaren mit Kinderwunsch sehr häufig gestellt. In der Laienpresse und auch im Internet finden wir oft »gut gemeinte Ratschläge«. Nicht fundierte Aussagen zu möglichen Störfaktoren in Konzeptionszyklen zwingen jedoch betroffene Paare in ein unnötiges Korsett von Verhaltensregeln. Das betrifft vor allem jene Paare, die sich einer Kinderwunschtherapie unterziehen müssen und es erhöht sich das Stressempfinden sowie die Belastung durch die entsprechenden Therapien erheblich.

Erstmals konnten wir in einer kürzlich veröffentlichten Studie dem Einfluss solcher Störfaktoren wissenschaftlich nachgehen (22). Die Ergebnisse waren insofern überraschend, dass sich tatsächlich in 61 % aller untersuchten 237 Konzeptionszyklen Störungen fanden. Untersucht wurden in dieser Kohortenstudie Störungen wie zum Beispiel Erkältungskrankheiten, Schmerzen (Kopf, Bauch) und Stress (Bereitchaftsdienste, Hausbau, Umzug, Nachtdienste, Schlaflosigkeit, u.a.) auf die Empfängniswahrscheinlichkeit, indem die Kohorten untereinander und der

Konzeptionszyklus mit den vorausgegangenen Zyklen mit Konzeptionswunsch statistisch verglichen wurden. Analysiert wurde auch das zeitliche Auftreten dieser Störfaktoren im Konzeptionszyklus (Eisprung und Zeitpunkt der mutmaßlichen Implantation). Auch Geschlechtsverkehr in der vermutlichen Implantationsphase wurde als möglicher Störfaktor separat betrachtet.

Es zeigte sich deutlich, dass Störungen im natürlichen Konzeptionszyklen nicht die Chancen auf eine klinische Schwangerschaft verringern. Im Gegenteil: Die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft erhöhte sich signifikant um den Faktor 1,32 (95 %-Konfidenzintervall: 1,04–1,70) im gestörten Konzeptionszyklus. Besonders Störungen rund um den Eisprung wirkten sich vorteilhaft aus. Geschlechtsverkehr in der mutmaßlichen Implantationsphase hatte sicher keinen negativen Effekt. Im Gegenteil, die Chance auf eine Schwangerschaft wurde erhöht. Die vergleichende Zwillingforschung zeigt wie erwartet, dass das oben Gesagte nicht für Langzeitstörfaktoren wie Rauchen, Übergewicht und regelmäßigen Alkoholkonsum gilt.

Es stellt sich die Frage nach immunologischen Ursachen für diese Beobachtungen im Sinne einer immunologischen Ablenkung (19). Deshalb wird in diesem Artikel der Implantationsimmunologie auch ein breiterer Raum gegeben. Die oft genannte »Entspannung« im Konzeptionszyklus als vermuteter, günstiger Faktor, hatte übrigens keinen darstellbaren Effekt und erhöhte die Aussicht auf eine Schwangerschaft überraschend nicht.

## Störungen der Implantation

Wenn Bagatellerkrankungen und Geschlechtsverkehr in der mutmaßlichen Implantationsphase keine Rolle bei Verdacht auf Vorliegen einer Implantationsstörung spielen, muss an grundsätzliche, biologische Fehlfunktionen gedacht werden.

Solche Fehlfunktionen können die Eizellqualität betreffen. In erster Linie handelt es sich dabei um Meiosefehler bei der Ovulation und Befruchtung (vorzeitige Trennung der Chromatiden, Hyper-Luteinisierendes Hormon [LH]-Ämie [s. u., 25, 36]) und sind wesentlich vom Alter der Wunschmutter abhängig (Abb. 1). Aber auch später, nach der Befruchtung, mit den ersten Zellteilungen (Meiose-Mitose-Shift und vollständigen Syngamie, Verschmelzung des maternalen und paternalen Genoms bis zur zweiten Zellteilung) können chromosomale Fehlverteilungen vorkommen, die zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Mosaik führen, mit der Folge einer reduzierten Vitalität des Embryos und gestörtem Ablauf der Implantation.

Wir wissen heute, dass genetische Aberrationen ein sehr häufiger Befund bei eutopen Frühaborten sind (39), während heterotope Implantationen meistens euploid sind (42). Follikelreifungsstörungen spielen für eine reduzierte Oozytenqualität und damit Implantationsstörungen eine große Rolle (z.B. Hyper-LH-Ämie beim polyzystischen Ovarialsyndrom [PCO-like-Syndrom]; 5, 30), indem sie sich zusätzlich negativ auf die Transkription wichtiger Gene für die spätere Embryogenese auswirken, die Stabilität der oozytären mRNA reduziert ist und im Rahmen der beeinträchtigten Follikelreifung die Vervielfachung der Mitochondrienanzahl eingeschränkt ist (10, 46); die oozytäre »Mitgift« ist nämlich wichtig für die ganze erste Lebenswoche des menschlichen Embryos.

Gravierende Ursache einer frühen Implantationsstörung können auch die Gebärmutter betreffen, wenn zum Beispiel die Schleimhautverhältnisse nach abgelaufenen Gebärmutter-schleimhautentzündungen oder brüsk ausgeführten Kürettagen beeinträchtigt sind (Asherman-Syndrom).

Gerinnungsstörungen im Sinne einer Thrombophilie spielen ebenfalls eine Rolle bei Verdacht auf Implantationsstörungen, wobei im Wesentlichen ne-

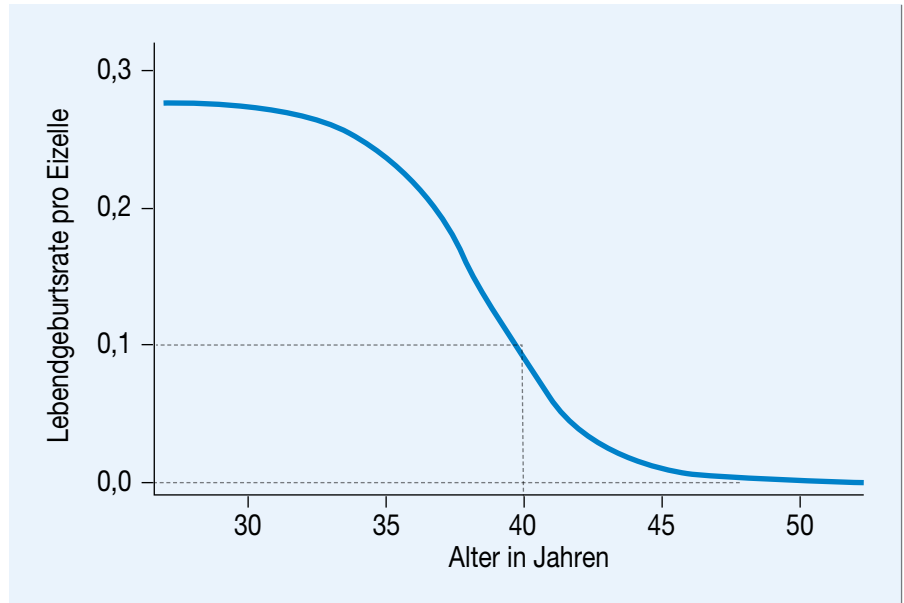


Abb. 1: Approximierte Lebendgeburtswahrscheinlichkeit pro Eizelle in Abhängigkeit vom Alter ( $n = 13.946$  Eizellen aus »Natural Cycle«-IVF-Therapien; nach 46). Ab 35 sinkt die Lebendgeburtswahrscheinlichkeit um 10 % pro Jahr und ist ab 47 Jahren nahe null

gative Effekte im Rahmen eines sogenannten Antiphospholipidsyndroms nachgewiesen sind (45). Die Bedeutung der oft anzutreffenden heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation als Ursache einer frühen Implantationsstörung ist umstritten.

Die sehr häufigen Schilddrüsenunterfunktionen ohne den Nachweis von Schilddrüsenantikörpern spielen keine Rolle als Faktor einer Implantationsstörung (3), was auch für den Nachweis niedrigtitriger, antinukleärer Antikörper bei ansonsten asymptomatischen Patientinnen gilt (27).

### Immunologie der Implantation

Die meisten Implantationsstörungen lassen sich jedoch nicht auf die oben genannten Faktoren zurückführen und stattdessen müssen variable, immunologische Implantationsprobleme angenommen werden (19, 33). Dafür spricht auch, dass selbst bei morphologisch idealen Embryonen im Rahmen einer IVF-Therapie die durchschnittliche Implantationswahrscheinlichkeit pro Embryo von 50 % auch bei jungen Frauen nicht übersteigt (9). Trotz zunehmender Verbesserungen im IVF-Labor in

den letzten 30 Jahren hat die Implantationsrate pro idealem Embryo seit langem ein Plateau erreicht und selbst in Studien, in denen nachweislich euploide Blastozysten transferiert wurden, übersteigt die Schwangerschaftsrate ein Plateau von 50–75 % nicht (6, 29).

Wir wissen, dass sich mit der Ovulation die Populationen immunkompetenter Zellen im lutealen und später gegebenenfalls dezidualen Endometrium erheblich verändern (31). Dies mag auch der Grund dafür sein, dass »Störungen« zum Zeitpunkt des Eisprungs einen größeren günstigen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption haben als zum Zeitpunkt der mutmaßlichen Implantation (Hazard Ratio 1,47 gegenüber 1,31) (22).

Den immunologischen Faktoren wird in der letzten Zeit auch dank neuer diagnostischer Möglichkeiten (Molekulargenetik und Immunhistochemie) wieder wesentlich mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Mit dem Eisprung verändern sich, wie gesagt, die Populationen der immunkompetenten Zellen im Endometrium (31). Gegenüber der Proliferationsphase verdoppelt sich die Zahl aller CD45-positiven Immunzellen (Leukozyten) im Endometrium. In

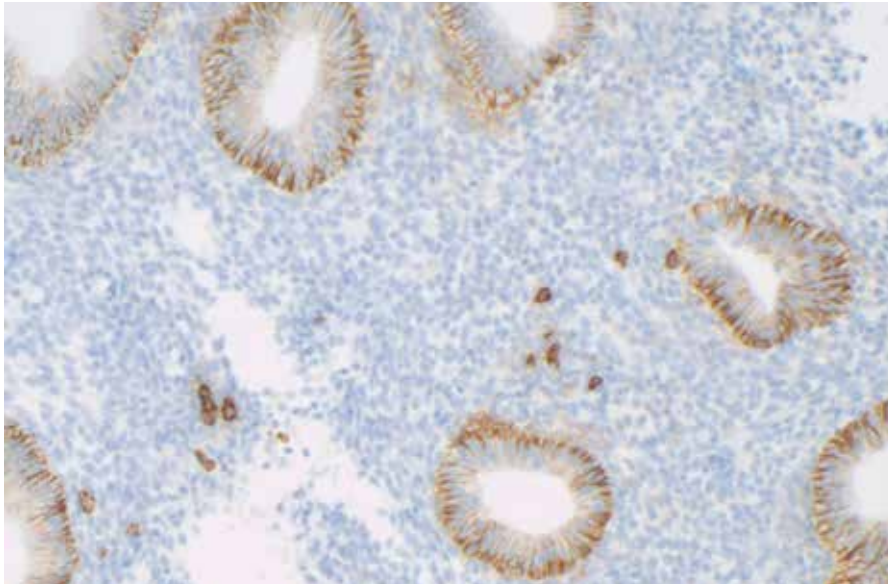


Abb. 2: Endometriumbiopsat mit  $> 5$  CD138-positiven Plasmazellen/10 mm<sup>2</sup>: Plasmazellendometritis (mit freundlicher Genehmigung vom Institut für Zytopathologie Bonn, S. Spieth)

der mittleren Sekretionsphase beträgt ihr Anteil fast 30 % aller Zellen im endometrialen Stroma. Auch das Verhältnis unterschiedlicher Populationen von CD45-positiven Immunzellen verändert sich mit dem Eisprung stark. In der mittleren Sekretionsphase sind etwa 70 % aller dieser Leukozyten uterine natürliche Killerzellen (uNK-Zellen, CD56-positiv). Die Expression des Oberflächenmarkers CD56 ist bei den uterinen natürlichen Killerzellen 20x höher als bei den peripheren natürlichen Killerzellen und erstere sind deutlich weniger zytotoxisch. Ihre immunogenen Eigenschaften werden über aktivierende und inaktivierende Rezeptoren reguliert.

T- und B-Zellen kommen im sekretorischen Endometrium nur verhältnismäßig selten vor. Plasmazellen im Endometrium (CD138-positiv Leukozyten) beziehungsweise CD16-positiv und CD57-positiv Zellen sollten im Endometrium nur in geringer Zahl vorkommen, da sie vorwiegend zytotoxische Funktionen haben und Ausdruck eines überwiegend defensiven Endometriums beziehungsweise einer Endometritis sind (Abb. 2).

Es ist eine enorme Leistung des Endometriums, zwischen pathogenen »un-gewünschten« Zellen (z.B. Bakterien)

und »gewünschten« Zellen (der semi-allogene oder [holo]-allogene Embryo [bei Eizellspende]) zu unterscheiden. Das gelingt dem Endometrium nur im Implantationsfenster (»window of implantation«). Während bei vielen Säugetierspezies das Implantationsfenster eng zeitlich begrenzt ist, ist es beim Menschen tatsächlich sehr weit mit einer möglicherweise 3- bis 4-tägigen hochrezeptiven Zeitspanne – begrenzt von suboptimal rezeptiven Zeitspannen außerhalb dessen. Der Mensch und andere Primaten gehören zu den sehr wenigen Säugetieren, bei denen Implantationen auch außerhalb des Uterus vorkommen können (Eileiterschwangerschaften (sogar ausge-tragene Bauchhöhlenschwangerschaften).

Es ist auch heute weitgehend ein Rätsel, wie genau im Endometrium die enge zelluläre Verzahnung zweier genetisch fremder Organismen (Embryo einerseits und werdende Mutter andererseits) genau funktioniert. Außerhalb einer Schwangerschaft funktioniert eine solche Verzahnung nicht mehr, das heißt Transplantationen von Gewebe in die eine oder andere Richtung sind nicht ohne Weiteres möglich (s. unten).

Die menschliche Blastozyste, die am Tag 5–6 nach der Befruchtung aus der

Eihülle schlüpft, besteht aus etwa 200–300 Zellen. Im Endometrium stehen ihr gegenüber viele 1.000 Drüsen-, Stroma- und Immunzellen. Bei Letzteren handelt es sich, wie gesagt, hauptsächlich um uterine Killerzellen, die mit den von ihnen produzierten Zytokinen dem menschlichen Embryo bei der Implantation helfen (1). Sie helfen bei der Trophoblasteninvasion durch zelluläre Proliferationssteigerung (u.a. »Granulocyte-Colony Stimulating Factor« [G-CSF], »Transforming Growth Factor« (TGF)- $\beta$ , Leukozyten-induzierender Faktor [LIF], Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor [TNF]- $\alpha$ ), der Stimulierung der Neovaskularisation durch die Bildung von Spiralarterien (u.a. durch »Vascular Endothelial Growth Factor« [VEGF]) und der Stimulation regulatorischer T-Zellen (lokale Immunsuppression u.a. durch G-CSF). Vor dem Schlüpfen der Blastozyste versteckt sich der Embryo, der aus wenig Zellen besteht, in der Zona pellucida, den das mütterliche Immunsystem für eine eigene Zelle halten muss.

Menschliche Embryonen zeigen ein schlechtes Entwicklungsverhalten (s.o.). Im Gegensatz zu anderen Säugetierembryonen entwickelt sich gerade nur die Hälfte von ihnen zur Blastozyste. Mit dem Schlüpfen der Blastozyste wird dem mütterlichen Immunsystem das fremde Gewebe bekannt (Beginn des so genannten embryomaternalen Dialogs). Diese Blastozyste ist umgeben von den uterinen Killerzellen (»CD56+ bright«), die viele Granula enthalten und deshalb früher »Körnchenzellen« genannt wurden. Diese Granula im Zytosol enthalten die (unter anderen) oben genannten Wachstumsfaktoren und Zytokine. Die Blastozyste exprimiert lediglich »human leukocyte antigen system« (HLA)-C vom klassischen HLA-Komplex auf ihren Zelloberflächen.

Dieses HLA-C, von dem bisher etwa 4.000 Allele bekannt sind und welche in unterschiedlichen Populationen unterschiedlich häufig vorkommen, bindet an aktivierende und inhibierende Killerzell-Immunglobulin-ähnliche Rezeptoren (KIR) (35). Dadurch werden

im Normalfall zytotoxische Reaktionen der uterinen Killerzellen unterdrückt beziehungsweise durch Sekretion wichtiger Zytokine (z.B. sehr wichtig G-CSF) die Nidation gefördert (28). Sehr wichtige Co-Faktoren dabei sind humanes Chorion-Gonadotropin (hCG) und Progesteron, welche diese Killerzellaktionen fördern (24). Aus diesem Grund finden wir eine hohe Progesteronrezeptordichte der Killerzellen im sekretorischen Endometrium (Abb. 3).

Ein weiterer wichtiger Faktor in diesen konzertierten Abläufen ist das HLA-E. HLA-E ist ein wenig variables Oberflächen-Antigen der körpereigenen Signatur und signalisiert dem maternalen Organismus nach und nach die Existenz von fremdem Gewebe und lockt damit weitere Immunzellen (dann u.a. T-Zellen) an.

Zunächst sind alle Immunreaktionen der Mutter auf die fremde Blastozyste lokaler Natur und gehören zu dem System der zellulären Immunität. Antipaternale Antikörper tauchen erstmals nach der 14.–16. SSW auf, belegen die humorale Immunantwort der zukünftigen Mutter und haben eventuell Auswirkungen in späteren Schwangerschaften (immunologisches Gedächtnis).

In der letzten Zeit ist ein weiterer Faktor in den Fokus des Interesses gerückt. Es handelt sich hierbei um das intrauterine Mikrobiom. Erst durch den Einsatz neuerer molekulargenetischer Techniken (»Next Generation Sequencing« [NGS]) konnten Keimkonzentration im Endometrium nachgewiesen werden, die sich bisher einer klassischen mikrobiologischen Diagnostik entzogen. Der Normalbefund ist, dass das Cavum uteri gering, aber nahezu ausschließlich mit Laktobazillen besiedelt ist. Andere pathogene Erreger induzieren eine entzündliche Reaktion (mit Vermehrung von Plasmazellen). Diese macht das Endometrium zunehmend defensiv. Bezogen auf die Zellzahl von Immunzellen, Laktobazillen und der Blastozyste kann hier, wie bei anderen Körperfunktionen auch, von einer symbiotischen Wirkung der Lak-

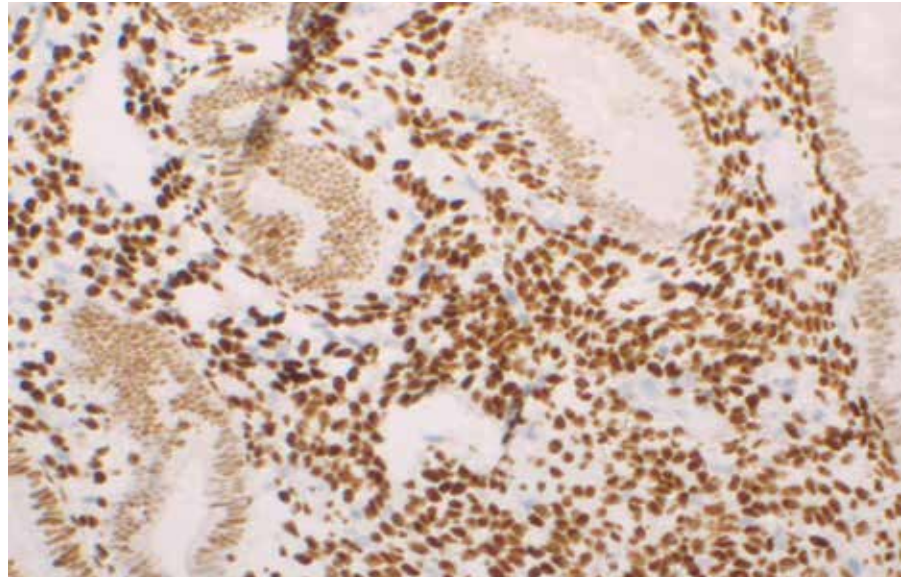


Abb. 3: Endometriumbiopsat vom 19. Zyklustag. Hohe Progesteronrezeptordichte im Stroma auf den immunkompetenten Zellen und damit deutlich höher als in den Drüsenzellen (mit freundlicher Genehmigung vom Institut für Zytopathologie Bonn, S. Spieth)

tobazillen zusammen mit der Blastozyste bei der Implantation ausgegangen werden (17).

### Immunhistochemischer Rezeptivitätstest des Endometriums (IRE) und molekulargenetischer Rezeptivitätstest des Endometriums (ERA)

Inzwischen haben sich unsere Kenntnisse über die reguläre Besiedlung des sekretorischen Endometriums mit verschiedenen leukozytären Subpopulationen enorm ausgeweitet (7). Gerade der Vergleich von gesunden, fertilen Frauen mit Patientinnen, die wiederholte Fehlgeburten erlitten haben, zeigt, welche Besiedlung von der Norm abweicht. Dazu führen wir in unserer Praxisklinik in der 2. Zyklushälfte eines programmierten Phantomzyklus die immunhistochemische Rezeptivitätsuntersuchung des Endometriums mittels Endometriumbiopsie durch.

Nach Vorbereitung des Endometriums mit mikronisiertem Östradiol (2 mg, vaginal gegeben, ca. 10 Tage) und der später ebenfalls vaginal applizierten, zusätzlichen Gabe von Progesteron (800 mg, 120 Std.) wird die Endome-

triumbiopsie durchgeführt. Da, wie oben beschrieben, sich die endometriale Besiedlung mit Immunzellen zyklusphasenabhängig verändert, sollten feste Zykluszeitpunkte für eine verlässliche Diagnostik gewählt werden. Ein anderes Vorgehen ist nicht optimal! Hier können wir zahlenmäßige Veränderungen im Verhältnis verschiedener Subpopulationen immunkompetenter Zellen feststellen (CD138+, CD16+, CD57+, CD56+ (zusätzlich bei gewissen Fragestellungen: Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren und Ki67), die gegebenenfalls für ein mehr defensives Endometrium mit geringerer Rezeptivität sprechen.

Wenn die Zahl der CD56+-Zellen oberhalb von 300/mm<sup>2</sup> liegt, das Verhältnis der CD16+-Zellen/CD56+-Zellen über 30 % liegt, und/oder das Verhältnis der CD57+-Zellen/CD56+-Zellen über 60 % liegt, muss nach derzeitiger Datenlage ein pathologischer Befund im Sinne eines erhöht defensiven Endometriums mit erhöhter zytotoxischer Aktivität der Killerzellen angenommen werden (7) (Abb. 4 u. 5). Von einer chronischen Plasmazellendometritis können wir bei mehr als 6 Plasmazellen (CD 138+)/10 mm<sup>2</sup> sprechen; bei 1–5 Plasmazellen/10 mm<sup>2</sup> ist der Befund grenzwertig.

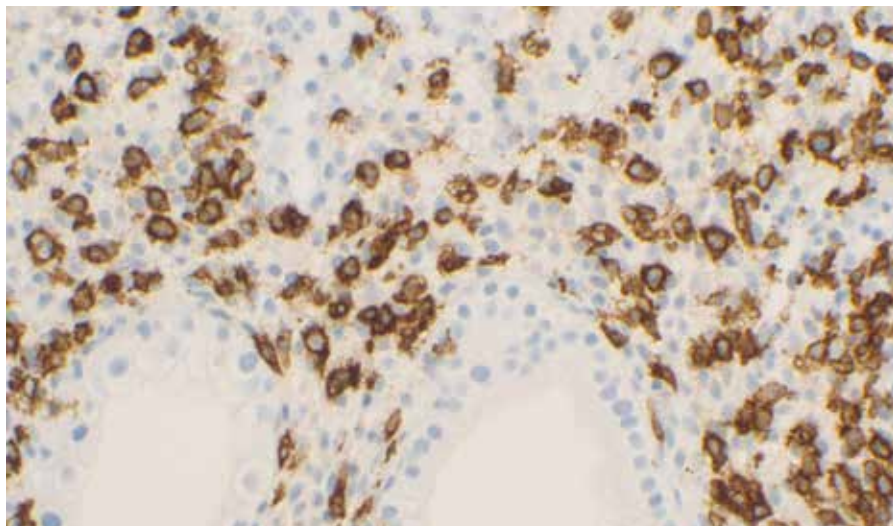


Abb. 4: Endometriumbiopsat mit  $> 700$  CD56-positiven Killerzellen/ $10 \text{ mm}^2$  und damit weit über dem derzeitigen oberen Referenzwert als Ausdruck einer erhöhten zytotoxischen Aktivität (mit freundlicher Genehmigung vom Institut für Zytopathologie Bonn, S. Spieth)

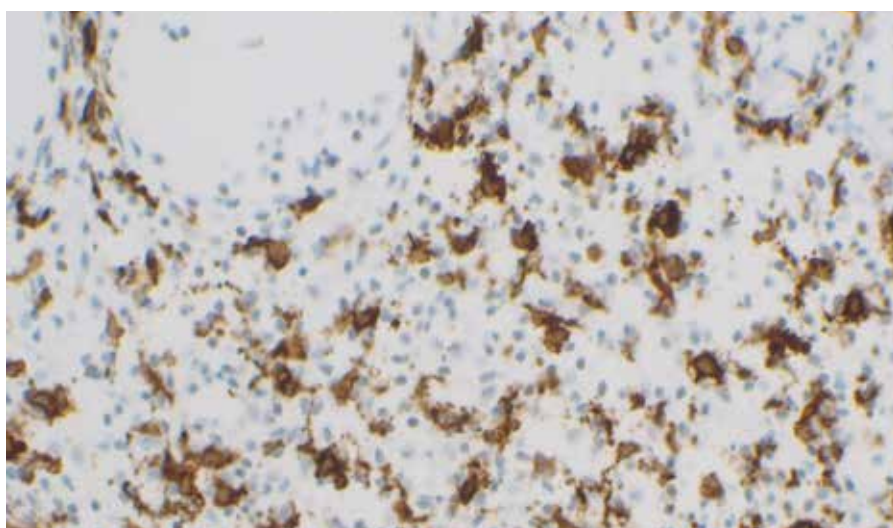


Abb. 5: Endometriumbiopsat mit sehr vielen CD16-positiven Killerzellen/ $10 \text{ mm}^2$  als Ausdruck einer erhöhten zytotoxischen Aktivität (mit freundlicher Genehmigung vom Institut für Zytopathologie Bonn, S. Spieth)

burtsrate nach einem solchen personalisierten Embryostransfer feststellen (47). Hier müssen also in Zukunft noch viele Fragen beantwortet werden (2). Der Haupteinwandt ist sicherlich, dass das Implantationsoptimum stunden genau festgelegt wird, was grundsätzlichen Erwägungen (s.o.) entgegensteht.

## Therapieoptionen bei Verdacht auf immunologisch bedingte Implantationsstörungen

Eine frühe Übersicht über die Pros und Kontras denkbarer Therapien bei Verdacht auf Implantationsstörungen findet sich bei Toth et al. 2011 (48). Eine Dekade später darf bei einer Plasmazellendometritis mit mehr als 5 Plasmazellen/ $10 \text{ mm}^2$  die Indikation zur antibiotischen Therapie als gesichert gelten – mit einem großen Benefit für von Implantationsversagen beziehungsweise von wiederholten frühen Fehlgeburten betroffener Frauen (8, 49). Zusätzlich bietet sich die Therapie mit einem der verfügbaren Laktobazillenpräparate als Lokaltherapie an (17).

Bei einem Hinweis auf eine Dominanz zytotoxischer Killerzellen kann zum Beispiel niedrig dosiert Prednisolon gegeben werden (Übersicht bei 14). Davon scheinen von einem Implantationsversagen betroffene Patientinnen zu profitieren, wobei in entsprechenden Studien die Dosierungen und Anwendungsdauer der Kortikosteroide sehr unterschiedlich gewesen sind.

Bei einem Überwiegen von zytotoxischen Killerzellen werden auch andere Therapiestrategien diskutiert, wie zum Beispiel die Infusion von immunaktiven Fettemulsionen (z.B. Lipovenös® oder Intralipid®) oder die intravenöse Infusion von Immunglobulinen. Hier sind die Studienergebnisse ebenfalls widersprüchlich und die weitere Entwicklung muss abgewartet werden (Übersicht bei 14).

Andere Therapieansätze betreffen die Gabe von G-CSF bei Patientinnen mit fehlenden aktivierenden Killerzellre-

Neben der immunhistochemischen Untersuchung von Endometriumbiopsien existieren kommerziell erhältliche, molekulargenetische Tests, sogenannte »Endometrial Receptivity Arrays« (ERAs). Bei diesen Tests wird mittels NGS die endometriale Rezeptivität in einem Phantomzyklus nach 120 Stunden Progesterongabe untersucht. In einer mRNA-Panelanalyse (Transkriptomanalyse mittels NGS in letzten Evolutionsstufe des Tests) werden die Werte von 238 Genen untersucht, von denen man eine Bedeutung beim Implantationsgeschehen annimmt (43). Viele

davon betreffen die Killerzellfunktion. Stundengenau wird das Implantationsoptimum angegeben. Sollte dieses zeitlich verschoben sein, wird nach Einfrieren der Embryonen im frischen Zyklus mit einem so genannten »personalisiertem Embryostransfer« im Folgezyklus dieser zeitlich verschobenen Rezeptivität des Endometriums Rechnung getragen.

Bisher kommen Studien nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Auch Metaanalysen konnten keinen signifikanten Benefit hinsichtlich der Lebendge-

zeptoren. Bisher vorliegende Metaanalysen konnten zwar einen tendenziellen Benefit feststellen, der aber statistisch nicht signifikant ist. Allerdings wurden in allen analysierten Studien die Patientinnen unabhängig vom Killerzellrezeptorstatus mit G-CSF behandelt (32, 44, 48, 50). In unserer Praxis-klinik werden mit G-CSF nur ausgewählte Patientinnen mit mehr als 3 Aborten in Folge, mehr als 4 Zyklen ohne Implantation oder einen Spät-abort nach der 20. SSW und dabei für die aktivierenden »Killer Cell Immuno-globulin-like Receptors« (KIR)-negati-ve Frauen behandelt. Erste Resultate für dieses Kollektiv (mit G-CSF-Thera-pie) ergaben eine signifikant höhere Rate an fortlaufenden Schwangerschaften gegenüber dem Erwartungswert (ohne G-CSF) aus dem eigenen Klientel (23). Diese Daten werden dort derzeit im Rahmen einer Dissertation umfas-send weiter geprüft.

In diesem Zusammenhang wird oft die HLA-C-Typisierung (MHC-Klasse Ia, polymorph mit vielen Allelen) beider Part-ner als zusätzliche Diagnostik disku-tiert. Aus populationsgenetischen Stu-dien weiß man, dass gewisse HLA-C-Al-lele weniger stark die KIR-Rezeptoren aktivieren oder sogar vorwiegend inhi-bierend wirken, vor allem dann, wenn sie bei beiden Elternteilen gleichsam vorkommen (15, 28). Beides wäre aller-dings nur dann wirklich negativ für den Implantationsprozess, wenn zusätzlich die aktivierenden Killerzellrezeptoren fehlen (35). Insofern ist das stechende Argument für die G-CSF-Gabe das Fehlen der aktivierenden KIR-Rezeptoren. Bei Eizellspende oder Embryospende allerdings ist die Gabe von G-CSF sehr zurückhaltend zu sehen, da der (holo-) allogene Embryo ohnehin zu einer stärkeren Killerzellaktivierung führt und sich auch deshalb der Implantations-prozess histologisch von der »norma-len« Nidation unterscheidet (37).

## Therapeutische Perspektive

Menschliche Embryonen haben offen-sichtlich ein sehr heterogenes Entwick-

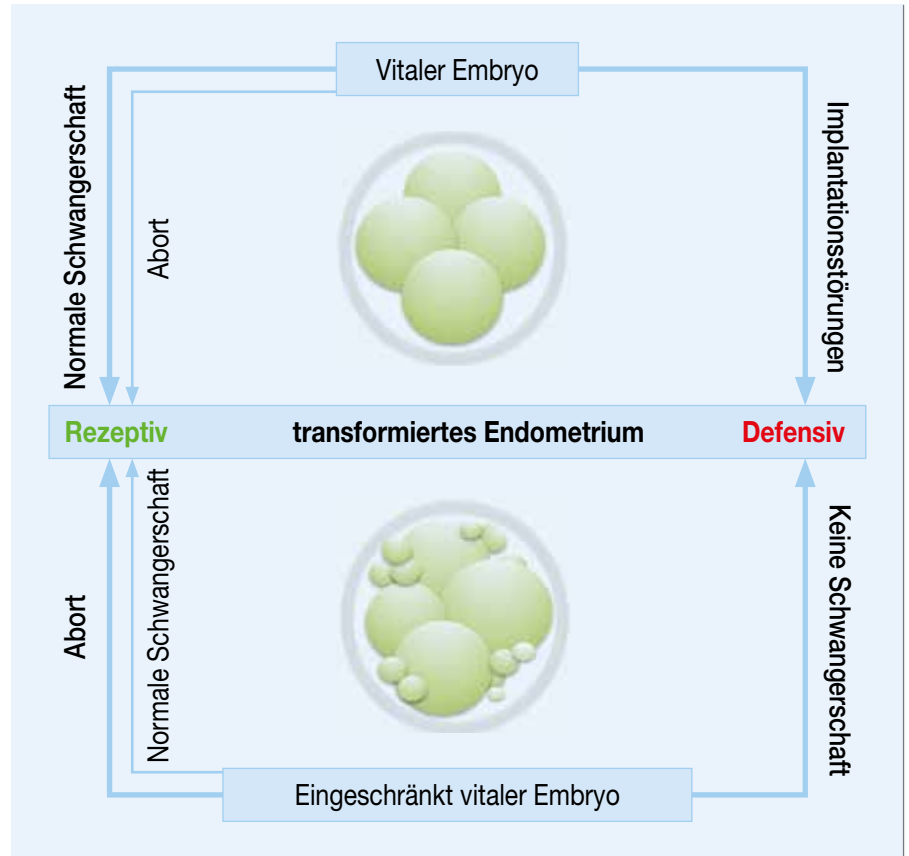


Abb. 6: Zwischen dem Embryo und dem Endometrium besteht ein selektives Verhältnis. Der vitale Embryo implantiert im rezeptiven Endometrium mit der vollen Chance eine fortlaufende Schwangerschaft. Im defensiven Endometrium können Implantationsstö-rungen folgen, die im schweren Fall zu einem Frühabort, oder später zu einer Gestose oder am Termin zur Geburt eines mangelversorgten Kindes führen können. Der eingeschränk-t vitale Embryo implantiert bei defensiven Bedingungen im Endometrium nicht. Im hoch-rezeptiven Endometrium greift die endometriale Selektion kaum und ein Abort kann die Folge sein. Aber auch normale, fortlaufende Schwangerschaften sind möglich, wie wir aus IVF-Daten genau wissen (29): Jeder Embryo, auch der »schlechte«, hat seine Chance nach dem Alles- oder Nichts-Prinzip (Grafik neu und erweitert nach 18)

lungspotenzial (9) und wie wir inzwi-schen wissen, sogar das Potenzial zur Selbstkorrektur von Aneuploidien (12). Entscheidend ist als wichtigster Faktor das Alter einer Frau, aber auch vom Alter unabhängige, individuelle genetische Faktoren (4). Diese Em-bryonen können auf ein hochreptives oder eher defensives Endometrium treffen. In ihrer Vitalität eingeschrän-kte Embryonen, die auf ein defensives Endometrium treffen, werden nicht implantieren (Abb. 6).

Es zeichnet sich klar ab, dass durch Verbesserung der Implantationsbedin-gungen auch weniger vitalen Embryo-nen eine Chance gegeben werden kann. Möglicherweise wird die damit erzielte,

deutliche Steigerung der kumulativen Lebendgeburtsrate mit einer etwas er-höhten Abortrate erkaufte (9).

Patientenpaare mit unerfülltem Kin-derwunsch können nicht warten, bis zweifelsfreie Evidenz für einzelne The-rapiestrategien vorliegen (40). Die Ein-führung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) in die Thera-pie des unerfüllten Kinderwunschs im Jahr 1992 hat sehr eindrucksvoll vor Augen geführt, welcher große Gewinn für Tausende von Paaren die frühe Me-thodeneinführung bedeutet hat, be-avor evidenzbasierte Ergebnisse hin-sichtlich der Anwendung und Sicher-heit dieser Methode vorlagen (38). Hier unterscheidet sich die Einführung



neuer reproduktionsmedizinischer Therapieprinzipien möglicherweise grundlegend von der Situation in anderen Bereichen der klinischen Medizin (41).

## Fazit für unsere Patienten

Embryo oder Endometrium? Diese Frage lässt sich aus der relevanten Literatur inzwischen klar beantworten. Die Vitalität des Embryos entscheidet maßgeblich über die erfolgreiche Implantation. Auch wenn sich das reproduktive Verhalten in den letzten Dekaden sehr verändert hat, die biologischen Determinanten sind unverändert geblieben. Hauptfaktor ist das Alter der Wunschwutter.

Bagatelstörfaktoren spielen wissenschaftlich geprüft keine Rolle und Paare brauchen sich nicht in ein Korsett unnötiger Verhaltensregeln und »gesunder« Lebensführung zwingen, was auch plausibel erscheint, wenn wir uns vor Augen führen, unter welchen Bedingungen und wo weltweit die meisten Kinder geboren werden.

Für die biologischen Determinanten sei ein Vergleich erlaubt: Es ist wie im Sport. Der Favorit, der gute Embryo, kann seine Leistung, die erfolgreiche Implantation, über weite Bereiche unabhängig von den »Außenbedingungen« im Endometrium erbringen. Aber auch der Favorit kann unerwartet versagen und ausscheiden. Der weniger gute Außenseiter (schlechter Embryo) braucht die idealen »Außenbedingungen« (hochrezeptives Endometrium); dann kann auch er erfolgreich sein und implantieren. Mit medizinischen Interventionen wollen wir solche idealen »Außenbedingungen« schaffen.

Sinnvolle Diagnostik anzubieten, die Zusammenhänge darauf basierend zu erklären, dabei auch Schuldgefühle zu nehmen, ein angegriffenes Selbstwertgefühl wieder zu stärken und Therapieoptionen zu besprechen, ist für die betroffenen Paare sehr wichtig. Das ist »tender loving care«.

## Anmerkung

Dieser Artikel basiert auf zwei Vorträgen beim Forum für medizinische Fortbildung – FomF im Mai und Juli 2021.

## Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

## Literatur

- Alecsandru D, García-Velasco JA (2017): Why natural killer cells are not enough: a further understanding of killer immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen. *Fertil Steril* 107, 1273–1278
- Ben Rafael Z (2021): Endometrial Receptivity Analysis (ERA) test: an unproven technology. *Hum Reprod Open* 2021 (2), hoab010
- Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD (2013): Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 100, 1326–1331
- Blyth U, Craciunas L, Hudson G, Choudhary M (2021): Maternal germline factors associated with aneuploid pregnancy loss: a systematic review. *Hum Reprod Update* 27, 866–884
- ten Busch M, Gnoth C (2019): 28 Tage sind nicht die Regel: den menstruellen Zyklus verstehen und Störungen aufdecken. *Gyne* 7, 65–70
- Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Magguli R, Elliott T, Wright G, Nagy ZP, Ubbaldi FM (2014): Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod* 29 (6), 1173–1181
- Chiokadze M, Bär C, Pastuschek J, Dons'koi BV, Khazhylenko KG, Schleußner E, Markert UR, Favaro RR (2020): Beyond Uterine Natural Killer Cell Numbers in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: Combined Analysis of CD45, CD56, CD16, CD57, and CD138. *Diagnostics (Basel)* 10 (9), 650
- Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A (2021): Consistent evidence on the detrimental role of severe chronic endometritis on in vitro fertilization outcome and the reproductive improvement after antibiotic therapy: on the other hand, mild chronic endometritis appears a more intricate matter. *Fertil Steril* 116, 345–346
- Cimadomo D, Soscia D, Vaiarelli A, Magguli R, Capalbo A, Ubbaldi FM, Rienzi L (2019): Looking past the appearance: a comprehensive description of the clinical contribution of poor-quality blastocysts to increase live birth rates during cycles with aneuploidy testing. *Hum Reprod* 34 (7), 1206–1214
- Conti M, Franciosi F (2018): Acquisition of oocyte competence to develop as an embryo: integrated nuclear and cytoplasmic events. *Hum Reprod Update* 24, 245–266
- Corpa JM (2006): Ectopic pregnancy in animals and humans. *Reprod Camb Engl* 131, 631–640
- Coticchio G, Barrie A, Lagalla C, Borini A, Fishel S, Griffin D, Campbell A (2021): Plasticity of the human preimplantation embryo: developmental dogmas, variations on themes and self-correction. *Hum Reprod Update* 27, 848–865
- Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, Meczekalski B (2017): The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility. *Gynecol Endocrinol* 33 (6), 421–424
- Díaz-Hernández I, Alecsandru D, García-Velasco JA, Domínguez F (2021): Uterine natural killer cells: from foe to friend in reproduction. *Hum Reprod Update* 27, 720–746
- Faridi RM, Agrawal S (2011): Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) and HLA-C all-orecognition patterns implicative of dominant activation of natural killer cells contribute to recurrent miscarriages. *Hum Reprod Oxf Engl* 26, 491–497
- Finn CA (1996): Why do women menstruate? Historical and evolutionary review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 70, 3–8
- Finzer P, Gnoth C (2020): Die Rolle des Mikrobioms für Fertilität und Implantation. *Gynäkol Geburtshilfe* 6, 28–32
- Gellersen B, Brosens JJ (2014): Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 35, 851–905
- Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH (2017): Redirecting reproductive immunology research toward pregnancy as a period of temporary immune tolerance. *J Assist Reprod Genet* 34, 425–430
- Gnoth C (2020): Natürliche Fertilität und Alter. *Gynäkol Endokrinol* 18, 81–87
- Gnoth C, Johnson S (2014): Strips of Hope: Accuracy of Home Pregnancy Tests and New Developments. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74, 661–669
- Gnoth C, Keil A-K, Schiffner J, Heil S, Mallmann P, Freundl G, Strowitzki T (2020): The impact of disturbances in natural conception cycles. *Arch Gynecol Obstet* 301, 1069–1080
- Gnoth C, Maxrath B, Skonieczny T, Friol K, Godehardt E, Tigges J (2011): Final ART success rates: a 10 years survey. *Hum Reprod* 26 (8), 2239–2246
- Gong H, Chen Y, Xu J, Xie X, Yu D, Yang B, Kuang H (2017): The regulation of ovary and conceptus on the uterine natural killer cells during early pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 15, 73
- Handyside AH, Montag M, Magli MC, Repping S, Harper J, Schmutzler A, Vesela K, Gianaroli L, Geraedts J (2012): Multiple meiotic errors caused by predivision of chromatids in women of advanced maternal age undergoing in vitro fertilisation. *Eur J Hum Genet* 20 (7), 742–747
- Hauzman EE, Garcia-Velasco JA, Pellicer A (2013): Oocyte donation and endometriosis: What are the lessons? *Semin Reprod Med* 31, 173–177
- Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C (2017): Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 77 (4), doi: 10.1111/aji.12635

28. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, Farrell LE, Gardner L, Mulder A, Claas FH, Walker JJ, Redman CW, Morgan L, Tower C, Regan L, Moore GE, Carrington M, Moffett A (2010): Maternal activating KIRs protect against human reproductive failure mediated by fetal HLA-C2. *J Clin Invest* 120 (11), 4102–4110
29. Irani M, Reichman D, Robles A, Melnick A, Davis O, Zaninovic N, Xu K, Rosenwaks Z (2017): Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril* 107 (3), 664–670
30. Johnson S, Schiffner J, Freundl G, Bachmann N, Gnath C (2019): Luteinising hormone profiles in conception and non-conception natural cycles. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 24 (2), 140–147
31. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH (2015): Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Netw* 15, 16–26
32. Li J, Mo S, Chen Y (2017): The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: A meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med* 63, 239–247
33. Macklon NS, Geraedts JP, Fauser BC (2002): Conception to ongoing pregnancy: the »black box« of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 8, 333–343
34. Makrigiannakis A, Petsas G, Toth B, Relakis K, Jeschke U (2011): Recent advances in understanding immunology of reproductive failure. *J Reprod Immunol* 90 (1), 96–104
35. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH (2016): Variation of maternal KIR and fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online* 33, 763–769
36. Nabti I, Grimes R, Sarna H, Marangos P, Carroll J (2017): Maternal age-dependent APC/C-mediated decrease in securin causes premature sister chromatid separation in meiosis II. *Nat Commun* 8, 15346
37. Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, Shima T, Shiozaki A, Adachi T, Nakabayashi M, Okai T, Kushima M, Saito S (2016): Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 114, 65–74
38. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC (1992): Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet Lond Engl* 340, 17–18
39. Pylyp LY, Spynenko LO, Verhogyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD (2018): Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *J Assist Reprod Genet* 35 (2), 265–271
40. Quaas AM, Paulson RJ (2021): Is the endometrial receptivity analysis batting high enough to warrant widespread-or at least selective-use? *Fertil Steril* 116, 341–342
41. Rosenwaks Z, Pereira N (2017): The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reprod Camb Engl* 154, F71–F77
42. Ruderman RS, McQueen DB, Robins JC, Barnhart KT, Maisenbacher MK, Feinberg EC (2020): Novel ploidy analysis in ectopic pregnancy. *F S Rep* 2 (1), 67–71
43. Ruiz-Alonso M, Valbuena D, Gomez C, Cuzzi J, Simon C (2021): Endometrial Receptivity Analysis (ERA): data versus opinions. *Hum Reprod Open* 2021 (2), hoab011
44. Santjohanser C, Knieper C, Franz C, Hirv K, Meri O, Schleyer M, Würfel W, Toth B (2013): Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 61 (2), 159–164
45. Santos TDS, Ieque AL, de Carvalho HC, Sell AM, Lonardoni MVC, Demarchi IG, de Lima Neto QA, Teixeira JVV (2017): Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol* 123, 78–87
46. Silber SJ, Kato K, Aoyama N, Yabuuchi A, Skaletsky H, Fan Y, Shinohara K, Yatabe N, Kobayashi T (2017): Intrinsic fertility of human oocytes. *Fertil Steril* 107 (5), 1232–1237
47. Tan J, Kan A, Hitkari J, Taylor B, Tallon N, Warraich G, Yuzpe A, Nakhuda G (2018): The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 35 (4), 683–692
48. Toth B, Würfel W, Germeyer A, Hirv K, Makrigiannakis A, Strowitzki T (2011): Disorders of implantation – are there diagnostic and therapeutic options? *J Reprod Immunol* 90 (1), 117–123
49. Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, Xu Y (2021): Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 116 (2), 413–421
50. Zhang L, Xu WH, Fu XH, Huang QX, Guo XY, Zhang L, Li SS, Zhu J, Shu J (2018): Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women under in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatment: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 298 (5), 861–871

*Anschrift des Verfassers:*

*Prof. Dr. med. Christian Gnoth  
Praxisklinik für Gynäkologische  
Endokrinologie und  
Reproduktionsmedizin green-ivf  
Rheydter Straße 143  
40515 Grevenbroich  
E-Mail christian.gnoth@green-ivf.de*

sowie

*Klinik und Poliklinik für  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Straße 34  
50931 Köln*