

Welche Rolle bestimmte Keime für die Fruchtbarkeit spielen, ist Gegenstand vieler Untersuchungen.

Dysbiotische Subfertilität

Die Rolle des Mikrobioms für Fertilität und Implantation

Patrick Finzer, Christian Gnoth

Mit der Erforschung des humanen Mikrobioms, der Gesamtheit aller Mikroorganismen, die den Menschen besiedeln, verbinden sich große medizinische Hoffnungen. Diese richten sich auf ein besseres Verständnis über die Entstehung zahlreicher und häufiger Erkrankungen ebenso wie auf neue therapeutische Optionen.

Die Liste der mit einem veränderten Mikrobiom in Verbindung gebrachten Krankheiten ist inzwischen sehr lang und umfasst neben der Arteriosklerose, Diabetes oder Parkinson auch verschiedene Krebsarten, wie etwa die Entstehung des Zervixkarzinoms.

Die Schleimhäute des Menschen sind von eigenen Mikrobiota besiedelt, die sich unterschiedlich zusammensetzen sowie individuell und nach Ethnizität variieren können. Man geht davon aus, dass die Anzahl an Mikroorganismen dabei die Anzahl an humanen körpereigenen Zellen um ein Vielfaches über-

schreitet. Das Mikrobiom stellt dadurch ein hochkomplexes System dar, das auch unter wechselnden Umweltbedingungen, aber auch unter den unterschiedlichsten physiologischen Bedingungen, die Funktionen des menschlichen Körpers aufrechterhalten kann. Ebenso unentbehrlich sind die jeweiligen Mikroorganismen für die Ausbildung und die Funktion des Immunsystems zur Abwehr pathogener Erreger.

Das genitale Mikrobiom ist für die Medizin von besonderer Bedeutung, da es aufs Engste mit der Fruchtbarkeit und einer ungestörten Schwangerschaft in

Verbindung steht. Diese Erkenntnis ist fundamental neu.

Mikrobiologischer Perspektivwechsel

Mit der Erforschung des Mikrobioms im medizinischen Kontext geht ein gravierender Perspektivwechsel einher. Erstmals werden alle Mikroorganismen eines Mikrobioms systematisch und gleichzeitig untersucht, also nicht nur die potenziell pathogenen Erreger, sondern auch die Keime, die als apathogen gelten und üblicherweise als Standortflora bezeichnet werden.

Dabei stellte sich heraus, dass sich die unterschiedlichen bakteriellen Spezies zu typischen Besiedlungsmustern zusammensetzen – für die Vagina sind es beispielsweise fünf verschiedene Typen (siehe unten). Diese Besiedlungstypen können sich verändern, indem andere Mikroorganismen hinzukommen oder einige Spezies sich ausbreiten und ver-

mehren. Gehen veränderte Besiedlungsmuster mit bestimmten krankhaften Prozessen einher, werden diese als Dysbiose bezeichnet.

Aus dieser Perspektive ist, neben möglichen pathogenen Erregern, auch immer eine Verschiebung in der Zusammensetzung des Mikrobioms zu bedenken, um die zugrundeliegenden pathologischen Prozesse zu verstehen.

Kausalität: vaginale Mikrobiom-Transplantation

Dabei wurden immer wieder Zweifel laut, ob eine bloße Verschiebung der mikrobiellen Zusammensetzung auch kausal mit der Entstehung einer Krankheit zusammenhängen kann. Inzwischen wurde klinisch-experimentell belegt, dass die Aufhebung der Dysbiose zu einer Remission und schließlich Ausheilung des damit verbundenen Krankheitsbildes führt [1].

Dazu wurde das vaginale Mikrobiom von gesunden Spenderinnen auf Patientinnen transplantiert, die an einer chronischen, behandlungsresistenten bakteriellen Vaginose erkrankt waren. Bei den Patientinnen waren die Laktobazillen fast vollständig verschwunden und stattdessen typische Keime der bakteriellen Vaginose, wie *Prevotella* oder *Dialister*, nachgewiesen. Die Spenderinnen wurden auf zahlreiche Erkrankungen untersucht und mögliche Infektionskrankheiten ausgeschlossen. Bei diesen fanden sich Laktobazillen als dominierender Anteil der vaginalen Flora.

Ein gesundes vaginales Mikrobiom erhielten dabei fünf Patientinnen. Nach einer Nachuntersuchungszeit von 5–21 Monaten ließ sich bei vier Empfängerinnen eine komplette Remission feststellen mit deutlicher Rückbildung der Symptome und Normalisierung der Befunde. Gleichzeitig kam es zur Wiederherstellung eines durch Laktobazillen dominierten Mikrobioms. Bei einer Patientin ließ sich lediglich eine unvollständige Rückbildung der Beschwerden und Befunde erreichen. Die Mikrobiom-Transplantation wurde offensichtlich sehr gut vertragen, weitgehend ohne Nebenwirkungen.

Obgleich diese Befunde in weiteren Studien erhellt werden müssen, ist dennoch der erste Nachweis gelungen, dass

ein gesundes vaginales Mikrobiom eine bakterielle Vaginose heilen kann. Das bedeutet, dass dem Mikrobiom in der Entstehung beziehungsweise Rückbildung von Erkrankungen eine wesentliche – nämlich ursächliche – Rolle zukommt. Das bedeutet auch, dass eine dysbiotische Störung des Mikrobioms der entscheidende Dreh- und Angelpunkt bei der Entstehung einer Erkrankung im Genitaltrakt ist und damit auch für die zahlreichen Folgeerkrankungen, die sich daraus ergeben. Die Normalisierung des Mikrobioms führt offensichtlich zur Heilung von Erkrankungen beziehungsweise Funktionsstörungen.

Neue methodische und technische Grundlagen

Den Perspektivwechsel und die Feststellung einer Dysbiose hat einen technologischen Hintergrund, der die Kompositions-Analyse mikrobiologischer Gemeinschaften ermöglicht. Um den damit errungenen Fortschritt einschätzen zu können, ist zunächst ein Blick auf die gängige medizinische Mikrobiologie hilfreich.

Die klassische mikrobiologische Diagnostik versucht Erkrankungen auf einen Mikroorganismus beziehungsweise einen pathogenen Keim zurückzuführen. Dabei blendet sie alle anderen nicht pathogenen Keime aus, indem sie klinische Proben auf selektiven Medien kultiviert. Am Ende des diagnostischen Prozesses wird damit möglichst ein Keim als Reinkultur sichtbar. Die übrige Standortflora interessiert bei diesem Vorgehen nicht.

Einschränkend kommt hinzu, dass sich nicht alle Keime durch Anzucht identifizieren lassen. Deswegen findet man relevante Keime der bakteriellen Vaginose üblicherweise nicht mit diesen Nachweisverfahren – zum Beispiel *Atopobium* oder *Mobiluncus* – und muss die diagnostische Suche durch molekulare Analysetechniken ergänzen, etwa eine Polymerase-Kettenreaktion („polymerase chain reaction“, PCR) auf Chlamydien.

Die Erfassung des Mikrobioms als der Gesamtheit der Mikroorganismen eines Organsystems überwindet diese Einschränkungen und hat dabei ganz wesentlich eine technische Grundlage: Das

„next generation sequencing“ (NGS) erlaubt es, gleichzeitig – also parallel – und massenhaft DNA-Sequenzen aus einer Probe zu bestimmen. Dadurch lassen sich die Bakterien auf Spezies-Ebene – nach dem Abgleich mit entsprechenden Datenbanken – bestimmen und ihr prozentualer Anteil (Abundanz) im Abstrich quantifizieren.

Eine weitere Berechnungsgröße im Rahmen dieser Analyse bestimmt, ob eine Dysbiose vorliegt, nämlich die Vielfalt (Diversität) der nachgewiesenen Mikroorganismen. Wird fast ausschließlich eine einzige Laktobazillen-Spezies gefunden, ist die Diversität gering. Werden darüber hinaus weitere Keime wie *Gardnerellen*, *Atopobium* und andere gefunden, nimmt die Diversität zu (Shannon-Index, der sowohl die Artenzahl als auch deren Häufigkeitsverteilung mathematisch erfasst).

„Microbiota continuum“ und Fertilität

In einer großen Studie an über 100 Frauen konnte gezeigt werden, dass der gesamte Geschlechtstrakt mikrobiell besiedelt ist [2]. Dabei wurde den Frauen im Rahmen von operativen Eingriffen (z. B. bei Adenomyose, Endometriose etc.) mikrobiologische Proben der Vagina, dem Zervikalkanal, dem Uterus, den Eileitern und aus dem Douglas-Raum des Peritoneums entnommen. Die Frauen waren alle im gebärfähigen Alter, hatten keine Infektionskrankheiten oder Behandlungen durch Antibiotika, Hormone oder dergleichen.

Die Mikrobiota der Vagina/Zervix sind fast ausschließlich von Laktobazillen dominiert und zeigen die größte bakterielle Besiedlungsdichte im gesamten Genitaltrakt (**Abb. 1**). Im Endometrium hingegen nimmt der Anteil der Laktobazillen ab und weitere Bakterien wie *Pseudomonas*, *Acinetobacter* und andere, kommen hinzu. Der Anteil der Nicht-Laktobazillen nimmt in den Eileitern und im Douglas-Raum weiter zu, wobei die Laktobazillen nur noch vereinzelt vorkommen. Die mikrobiologischen Profile, die an den unterschiedlichen anatomischen Orten einer Person gefunden werden, korrelieren sehr hoch. Offensichtlich interagieren die bakteriellen Besiedlungsmuster innerhalb einer

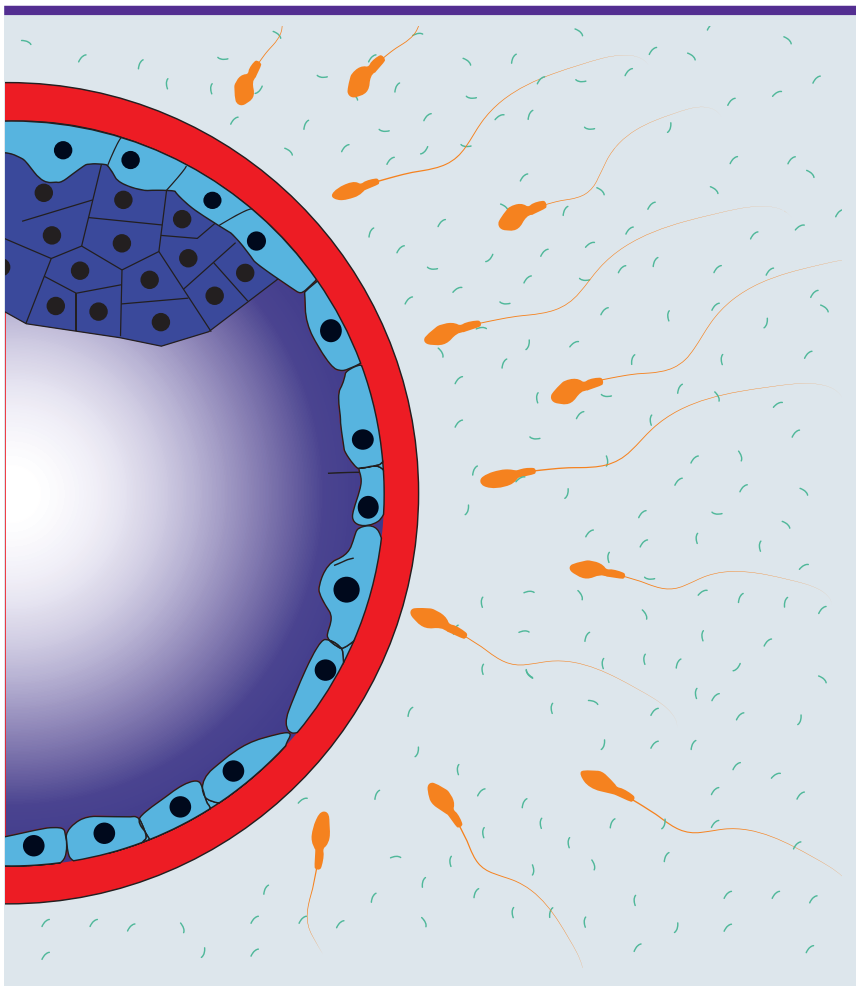


Abb. 1: Es ist nach neuesten Vorstellungen von einer Symbiose des uterinen Mikrobioms und des Embryos bei seiner Implantation auszugehen. Das machen auch die Größenverhältnisse und die Anzahl der „fremden“ Zellen (Spermien, Bakterien, Embryozellen) plausibel. Mit jedem neuen Zyklus kommt es nämlich zu einer neuen, immunologischen Konditionierung auf den Partner durch Geschlechtsverkehr und damit einer Keimspektrumverschiebung als Voraussetzung für eine spätere, erfolgreiche semiallogene Transplantation (Implantation des Embryos).

Frau sehr stark, was die Autoren der Studie als „microbiota continuum“ bezeichnen.

Vaginales Mikrobiom und Fertilität

Die bakterielle Besiedelung der Vagina ist seit den Untersuchungen von Albert Döderlein im letzten Jahrhundert bekannt. Auf Grundlage der neuen molekularen Sequenzieranalysen lässt sich die bakterielle Zusammensetzung der vaginalen Flora bei Frauen im gebärfähigen Alter fünf verschiedenen Typen zuordnen – sogenannten „community state types“ (CST) [3]. Vier CST (I, II, III und V) sind dabei von Laktobazillen do-

miniert. Eine weitere CST (IV) enthält neben einem Anteil an Laktobazillen eine Mischung unterschiedlicher, zumeist anaerober Bakterien wie *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Prevotella* und zahlreiche weitere.

Longitudinale Untersuchungen des vaginalen Mikrobioms zeigen, dass der Besiedelungstyp über die Zeit variieren kann. Besonders häufig kommt es dabei zum Wechsel in oder aus CST IV. Die häufigste Ursache für eine Mikrobiomveränderung ist die Menstruation, wobei auch innerhalb des Zyklus die Stabilität schwanken kann. Während der Ovulation ist die Stabilität am größten, wohin-

gegen sie mit der Menstruation deutlich abnimmt. Eine weitere häufige Ursache für eine Änderung der Besiedelung ist sexuelle Aktivität, wobei vielfach die Ursache für eine Mikrobiomveränderung im Unklaren bleibt.

CST IV zeigt die höchste Diversität aller vaginalen Besiedelungstypen und ist mit der Entstehung der bakteriellen Vaginose eng vergesellschaftet. Die bakterielle Vaginose stellt die häufigste vaginale Dysbiose dar und ist charakterisiert durch den deutlichen Rückgang des Anteils von Laktobazillen. Die vaginale Besiedelung mit Keimen, die mit einer bakteriellen Vaginose assoziiert sind, beziehungsweise der Verlust der Laktobazillus-Dominanz (LD, CST IV), gehen mit reduzierten Schwangerschaftsraten einher. Dabei finden sich offensichtlich *Ureaplasma spp.* und *Gardnerella vaginalis* vermehrt in der Gruppe der unfruchtbaren Frauen. Umgekehrt zeigten Frauen, die Schwanger wurden, einen größeren Anteil an Laktobazillen im vaginalen Abstrich [4].

Die Bedeutung der Laktobazillen für die Fruchtbarkeit liegt möglicherweise in der Aufrechterhaltung eines sauren Milieus, das das Einwandern von pathogenen Erregern verhindert (Matrix-Metalloproteinase-Downregulation, Auto-phagiestergerung). Darüber hinaus produzieren Laktobazillen die antibakteriellen Proteine Bacteriocin und Lipocalin, welche ebenfalls gegen potenziell pathogene Keime gerichtet sind. So verhindern die Laktobazillen offensichtlich genitale Infektionen und damit Entzündungen, die Befruchtung und Implantation behindern könnten. Damit bilden die Laktobazillen einen Bioschutzfilm auf den genitalen Epithelien.

Kommt es zur Abnahme des Laktobazillus-Anteils nimmt gleichzeitig die Vielfalt an unterschiedlichen Bakterien im Vaginalabstrich zu. Die Diversität steigt. In einer Studie an 130 Frauen eines In-vitro-Fertilisation(IVF)-Zentrums in Dänemark sagte die mikrobielle Diversität voraus, ob es zu einer Schwangerschaft kommt oder nicht [5].

Der Zusammenhang der LD mit der IVF-Erfolgsrate kann heute als gesichert gelten. Dies gilt umgekehrt für den Zusammenhang von erhöhter Diversität beziehungsweise Nicht-Laktobazillus-

Dominanz (NLD) im vaginalen Mikrobiom und einer verminderten IVF-Erfolgsrate.

Endometriales Mikrobiom und Fertilität

Die Gebärmutter galt lange Zeit, methodisch bedingt, als steril. Keime an den Embryotransferkathetern im Rahmen einer IVF wurden zumeist als Kontaminationen gewertet. Die molekularen Nachweisverfahren belegen allerdings ein Mikrobiom im Uterus nach. Dies ist von besonderer Bedeutung, da IVF-Behandlungen das vaginale Mikrobiom umgehen, indem der Embryo direkt in den Uterus transferiert wird. Das endometriale Mikrobiom hingegen lässt sich am Ort der Implantation nicht ausschalten.

Die Probengewinnung hat offensichtlich einen Einfluss auf die endometrialen Analyseergebnisse: Die Abnahme mittels Katheter durch den Gebärmuttermund zeigt ein anderes Bild als die Probengewinnung nach Hysterektomie mit nachfolgender Öffnung des Uterus. Hinzu kommt eine mögliche Selektion unterschiedlicher Mikrobiome, da die Probengewinnung mittels Katheter eher bei IVF-Patientinnen durchgeführt wird, die Hysterektomie hingegen bei Patientinnen mit entsprechenden Erkrankungen der Gebärmutter. Die transzervikale Probengewinnung steht unter dem Verdacht, durch vaginales Material kontaminiert zu sein, jedoch wurden sowohl LD- als auch hochdiverse NLD-Mikrobiome in beiden Verfahren gefunden.

Die transzervikale Abnahme hat jedoch im Rahmen von IVF-Behandlungen verblüffende Resultate gezeigt. Die Arbeit von Moreno et al. untersuchte vaginale und endometriale Mikrobiota in der präzeptiven und rezeptiven Phase innerhalb des menstruellen Zyklus subfertiler Frauen [6]. Das endometriale Mikrobiom zeigt sich in dieser Zeit stabil und offensichtlich zyklusunabhängig. Es lässt sich nachweisen, dass das vaginale Mikrobiom die Zusammensetzung der endometrialen Besiedelung nicht vollständig widerspiegelt und dass das endometriale Mikrobiom mit dem IVF-Erfolg signifikant zusammenhängt. In der LD-Gruppe kam es zu einer Lebendge-

burtsrate pro Transfer von 58,8 %, in der NLD-Gruppe nur zu 6,7 %.

Eine japanische Gruppe publizierte drei Jahre später eine ähnliche Studie und verglich dabei IVF- und Nicht-IVF-Patientinnen beziehungsweise gesunde Freiwillige [7]. Die infertilen IVF-Patientinnen zeigen dabei in über 60 % der Fälle ein dysbiotisches endometriales Mikrobiom (NLD), wohingegen die gesunden Freiwilligen dies in nur 15 % aufweisen. Ebenfalls zeigt sich, dass eine endometriale LD die Implantation begünstigt, auch wenn es bei NLD-Patientinnen zu Schwangerschaften kommt.

Es ist davon auszugehen, dass die Funktion der Laktobazillen im Uterus darin besteht, immunregulatorische Vorgänge durch die Produktion von Laktat zu beeinflussen. Die Dominanz von Laktobazillen begünstigt dabei offensichtlich die Implantation, scheint aber keine *Conditio sine qua non* zu sein, da auch andere Bakterien, wie Bifidobakterien, bei der Entstehung von Schwangerschaften vorherrschend sein können. Es ist somit von einer Symbiose des uterinen Mikrobioms und des Embryos bei seiner Implantation auszugehen.

Mit jedem neuen Zyklus kommt es zu einer neuen, immunologischen Konditi-

onierung auf den Partner als Voraussetzung für eine spätere, erfolgreiche semi-allogene Transplantation (Implantation des Embryos). Vor allem lokale Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen. Mit der Ovulation wandern immunkompetente Zellen, in erster Linie uterine Killerzellen, in das Endometrium ein. Immunologische Störungen, zum Beispiel auch grippale Infekte, zum Zeitpunkt der Ovulation erhöhen die Konzeptionschancen. Besonders der Geschlechtsverkehr beeinflusst die mikrobiologische Aktivität und die maternale immunologische Abwehrreaktion. Im Zuge dieser Ablenkung kann sich der semi-allogene Embryo besser implantieren. Das haben inzwischen mindestens zwei Studien an natürlichen Konzeptionen deutlich gezeigt; dieses Zusammenspiel der Faktoren ist natürlich auch physiologisch sehr plausibel.

Der Uterus mit seiner immunkompetenten Funktion und seinem Mikrobiom hat damit eine wichtige Funktion in der Implantationsselektion der vitalsten Embryonen, der ungestörten Schwangerschaft (Pathologie: Abort, Wachstumsretardierung) und der notwendigen Beendigung einer Schwangerschaft (Abb. 2). Es ist sehr lange bekannt, dass

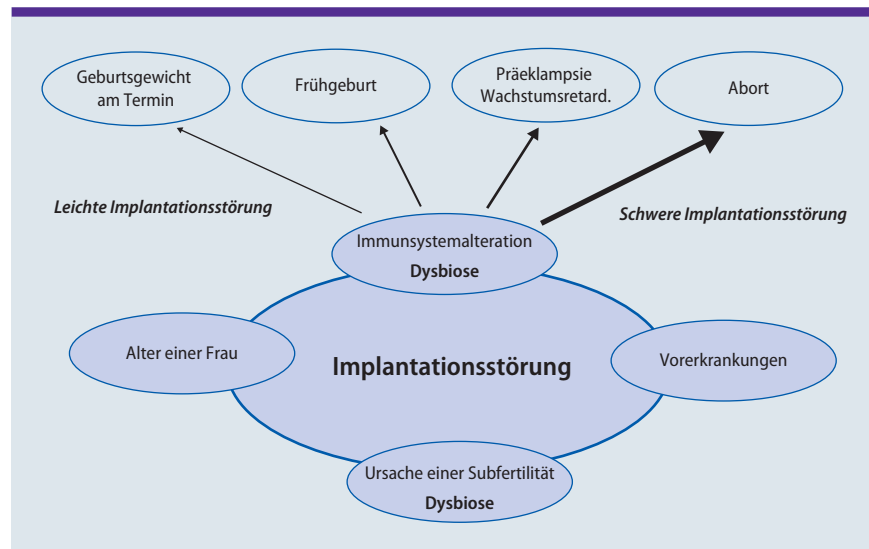


Abb. 2: Implantationsstörungen sind eine häufige Ursache von Subfertilität und Schwangerschaftskomplikationen. Dabei spielen neben dem Alter der Frau, Immunsystemalterationen, Ursachen einer eventuell bestehenden Subfertilität und unterschiedliche pathophysiologische Vorgänge bei verschiedenen Vorerkrankungen eine Rolle. Diese bekannten Zusammenhänge müssen nun um einen Faktor erweitert werden: Implantationsstörungen durch ein verändertes Mikrobiom (Dysbiose).

eine pathologische Keimbeseidung Ursache von vorzeitigen Wehen, vorzeitigem Blasensprung und schließlich einer Frühgeburt ist. Ein gesundes Vaginom kann hier schützen.

Therapie der dysbiotischen Subfertilität

Die Analyse des genitalen Mikrobioms erlaubt heute eine gezielte und wirksame Therapie der dysbiotischen Fertilitätsstörung. Diese setzt sich aus drei wesentlichen Elementen zusammen: den Antibiotika, den Probiotika und weiteren bioaktiven Molekülen.

Zunächst kann die Dysbiose antibiotisch angegangen werden, besonders wenn sich dahinter eine bakterielle Vaginose verbirgt. Die Behandlung der bakteriellen Vaginose erfolgt in der Regel entsprechend den klassischen Schemata mit Metronidazol beziehungsweise Clindamycin. Hohe Resistenzraten, gerade bei *Gardnerella*, führen jedoch zu hohen Redizivraten in der Behandlung: Etwa zwei Drittel der Frauen erleiden innerhalb von sechs Monaten nach Therapie einen Rückfall. Je nach nachgewiesenen Keimen kommen Amoxicillin oder Ciprofloxacin/Levofloxacin zum Einsatz. Auch Clindamycin ist – besonders gegen *Gardnerella* – wirksam.

Die begleitende Behandlung mit Probiotika hat sich in den letzten Jahren bewährt, die sowohl oral als auch lokal wirken. Üblicherweise finden unterschiedliche Laktobazillus-Präparate Anwendung, beispielsweise mit *L. crispatus* oder auch in Kombination von *L. rhamnosus* mit *L. gasseri* oder mit zahlreichen anderen Laktobazillus-Spezies. Deren klinische Wirksamkeit bei der Etablierung eines LD-Mikrobioms wurde auch in kontrollierten Studien gezeigt.

Bioaktive Moleküle haben zum Ziel, das Wachstum und/oder die Aktivität einer oder mehrerer Bakterienarten gezielt anzuregen beziehungsweise zu hemmen. Bei der dysbiotischen Subfertilität gilt es, das Wachstum der Laktobazillen durch Hemmung kompetitiver Keime zu fördern. Dabei hat sich Lactoferrin als geeignet erwiesen, dessen klinische Wirksamkeit in zahlreichen Publikationen beschrieben wurde. Dies wird nach Beendigung der Antibiotikatherapie gegeben.

Inzwischen wurde gezeigt, dass eine solche Dreier-Behandlung auch bei der endometrialen Dysbiose erfolgreich ist. Die kombinierte Behandlung mit Antibiotika, Probiotika und Lactoferrin führt zur Herstellung eines LD-Mikrobioms in der Gebärmutter. Die LD-Gruppe zeigt dabei auch eine höhere, wenn auch nicht signifikante, Rate an Schwangerschaften im Vergleich zur NLD-Gruppe [8].

Ausblick

Der Zusammenhang von Mikrobiom und Fertilität ist durch zahlreiche Studien belegt. Einschränkend gilt, dass die größte Anzahl der publizierten Daten aus dem Kontext von IVF-Behandlungen stammt. Es wird sich in weiteren Untersuchungen zeigen müssen, ob auch die natürliche Empfängnis nach diesen Prinzipien erfolgt.

Viele Fragen bleiben offen beziehungsweise stellen sich jetzt erst. Welche Rolle spielt das endometriale Mikrobiom bei der Entstehung einer ektopen Implantation, die fast nur beim Menschen und sehr wenigen Haustieren (z. B. Schafen) vorkommt und bei der die beteiligten Embryonen fast immer euploid und damit sehr vital sind. Welche Rolle spielen Laktobazillen bei der Regulation der Killerzellaktivität, neben den paternalen humanen Leukozytenantigenen (HLA)-C-Allelen?

Die vaginale und endometriale Mikrobiomanalyse erlaubt ein deutliches, detaillierteres Verständnis der mikrobiellen Prozesse im Genitaltrakt und bildet die Grundlage für eine gezielte und effektive Therapie. Neue Sequenzier-technologien („next-next generation“) werden das Mikrobiom noch besser auflösen und nicht nur den viralen Anteil sichtbar machen, sondern auch Toxin- und Resistenzgene der einzelnen Bakterien identifizieren helfen.

Das fachärztliche Interesse und Verständnis dieser neuen technischen Möglichkeiten ist die Grundlage für die weiteren klinischen Fortschritte in der Diagnose und Therapie der dysbiotischen Subfertilität.

Literatur

1. Lev-Sagie A et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019;25:1500-4

2. Chen C et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017;8:875
3. Ravel J et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4680-7
4. Bernabeu A et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2111-9
5. Haahr T et al. Vaginal Microbiota and In Vitro Fertilization Outcomes: Development of a Simple Diagnostic Tool to Predict Patients at Risk of a Poor Reproductive Outcome. *J Infect Dis* 2019;219:1809-17
6. Moreno I et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:684-703
7. Kyono K et al. Analysis of endometrial microbiota by 16S ribosomal RNA gene sequencing among infertile patients: A single-center pilot study. *Reprod Med Biol* 2018;17:297-306
8. Kyono K et al. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. *Reprod Med Biol* 2019;18:72-82

Weitere Literatur beim Autor



PD Dr. Dr. med. Patrick Finzer

dus.ana Düsseldorf
Analytik
Praxis für medizinische
Mikrobiologie und
Laboratoriumsmedizin
Immermannstraße 65 A
40479 Düsseldorf
und Institut für Medizinische
Mikrobiologie und
Krankenhaushygiene
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
E-Mail: gyn@dus-ana.de



Prof. Dr. med. Christian Gnoth

green-ivf, Grevenbroicher
Endokrinologie- und IVF-
Zentrum
Rheydter Straße 143
41515 Grevenbroich
und Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universitätsfrauenklinik
Köln
Kerpener Straße 34
50931 Köln