

Implantationsstörungen – Diagnostik und Therapie

Teil 4 der Serie „Schwanger werden und schwanger bleiben“

Christian Gnoth, Peter Mallmann

Die perikonzeptionelle Frauenheilkunde beschäftigt sich mit den Problemen beim Schwangerwerden und Schwangerbleiben. Wesentliche Zusammenhänge dafür sind Reproduktionsgenetik und Reproduktionsimmunologie. Kenntnisse dazu helfen bei einer guten Beratung besonders von Frauen, die von Implantationsversagen und wiederholten Aborten betroffen sind. Im vierten Teil der Serie geht es um die spezielle Diagnostik und Therapie von Implantationsstörungen.

Die Ursachen von Implantationsstörungen sind vielfältig, einen Überblick zeigt **Abb. 1**. Genetische Störungen betreffen den Embryo mit der Folge eines Frühabortes (siehe Teil 1 und Teil 2 dieser Serie). Bei den endometrialen Faktoren, die sich eher durch Störungen im weiteren Schwan-

gerschaftsverlauf äußern, stehen oft immunologische Probleme im Vordergrund. Dass die Immunreaktionen in der Schwangerschaft, insbesondere in verschiedenen Abschnitten einer Gravidität so komplex sind, lässt sich unter anderem auf die Tatsache zurückführen, dass alles doppelt abgesichert ist. Nicht

eine einzelne Störung oder Dysfunktion in einem zellulären Kompartiment ist verantwortlich für einen Abort. Aus Untersuchungen bei Mäusen weiß man zum Beispiel, dass einzelne Störungen im Komplex der Immunregulationen zu unterschiedlicher Wurfgröße sowie unterschiedlichen Gewichten oder Größen der Tiere eines Wurfes führen.

Andere gravierende Ursachen einer frühen Implantationsstörung können auch die Gebärmutter betreffen, beispielsweise Fehlbildungen oder unzureichender Aufbau der Schleimhaut trotz hoher Östrogenspiegel, wie es etwa nach schweren Entzündungen oder brüsk ausgeführten Curettagen vorkommen kann (Asherman-Syndrom) [1].

Gerinnungsstörungen spielen nach neuesten Daten bei einer Implantationsstörung nur dann eine Rolle, wenn sie im Zusammenhang mit einem Antiphospholipid-Syndrom auftreten [2]. Deshalb ist ein Screening auf hereditäre Thrombophilien bei unauffälliger Eigen- und Familienanamnese nicht mehr indiziert [3]. Auch Schilddrüsenfunktionsstörungen, die immer noch sehr oft genannt werden, spielen nur dann eine wesentliche Rolle, wenn Thyreoperoxidase(TPO)-Antikörper als Surrogat für eine autoimmune Aktivierung nachgewiesen werden [4, 2]. Die oft gefundenen, niedrigtitrigen, antinukleären Antikörper bei ansonsten asymptomatischen Patientinnen sind für Implantationsstörungen ohne Bedeutung [5].

Infektionen (Bakterien, vielleicht auch Viren, Protozoen) spielen eine wichtige Rolle bei endometrialen Einnistungsstörungen – hier sind besonders chronische Chlamydieninfektionen zu beachten – sowie bei der Infektion des Embryos, was zu Abort oder Fehlbildung führen

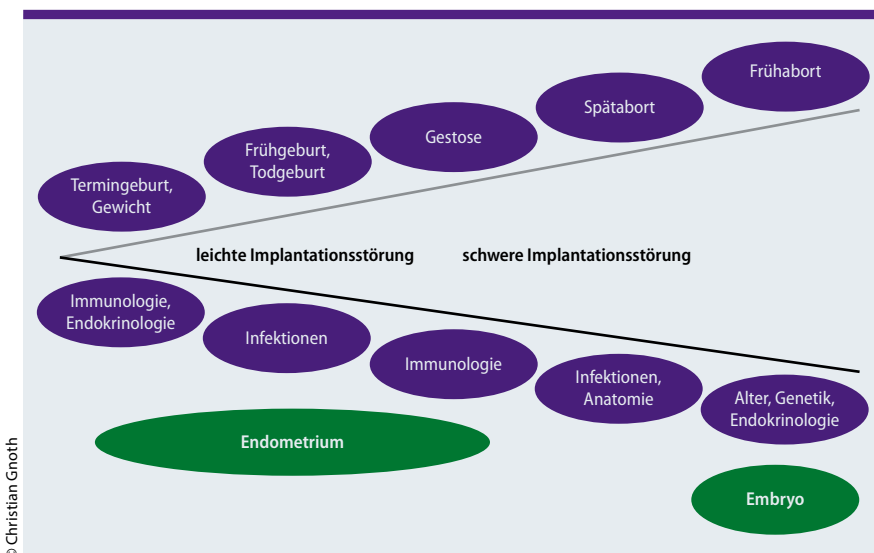


Abb. 1: Crescendo der Implantationsstörungen: Die schwerste Form ist der Frühabort, dessen Ursachen sehr oft genetisch sind. Anders bedingte Störungen der Einnistung betreffen eher den weiteren Schwangerschaftsverlauf und zeigen unterschiedliche Schweregrade, vom Abort über eine Gestose bis hin zur Lebendgeburt eines untergewichtigen Small-for-Gestational-Age(SGA)-Kindes.

kann. Infektionen sind aber selten die Ursache für wiederholte Aborte [6, 7].

Eine weitere, mögliche Ursache von Implantationsstörungen ist mittlerweile in den Fokus des Interesses gerückt. Es handelt sich hierbei um ein gestörtes, intrauterines Mikrobiom. Erst durch den Einsatz neuerer molekulargenetischer Techniken („next generation sequencing“, NGS) konnten Keimfehlbesiedlungen im Endometrium nachgewiesen werden, wie Bakterien, Chlamydien und Viren, 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, was mit einer Vermehrung von Plasmazellen verbunden ist. Diese Entzündung macht das Endometrium zunehmend defensiv. Bezogen auf die Zellzahl von Immunzellen, Laktobazillen und der Blastozyste kann hier – hypothetisch, wie bei anderen Körperfunktionen auch – von einer symbiotischen Wirkung der Laktobazillen zusammen mit der Blastozyste bei der Implantation ausgegangen werden [8].

Vorgehen bei Verdacht auf eine Implantationsstörung

Immunhistochemischer

Rezeptivitätstest des Endometriums

Der Vergleich von gesunden, fertilen Frauen mit Patientinnen, die wiederholte Fehlgeburten erlitten haben, zeigt, dass ein Ungleichgewicht im Verhältnis der Immunzellen zu Entzündungsreaktionen führen. Dieses Ungleichgewicht kann die Ursache von wiederholten Spontanaborten oder einer Präeklampsie (Gestose) als Ausdruck einer Implantationsstörung sein [9]. Bei Verdacht auf eine Implantationsstörung führen wir daher in unserer Praxis green-ivf in der zweiten Zyklushälfte eines programmierten Phantomzyklus einen immunhistochemischen Rezeptivitätstest des Endometriums (IRE) mittels Endometriumbiopsie durch (**Abb. 5**). Nach der Vorbereitung des Endometriums mit mikronisiertem Östradiol (2 mg, vaginal gegeben, ca. zehn Tage) und der später ebenfalls vaginal applizierten, zusätzlichen Gabe von Progesteron (2×400 mg

Serie: „Schwanger werden und schwanger bleiben“

Unsere Serie von Prof. Christian Gnoth und Prof. Peter Mallmann vermittelt Basiswissen zur perikonzeptionellen Frauenheilkunde. Lesen Sie von den maßgeblichen Faktoren für eine erfolgreiche Implantation und für den guten Verlauf einer Schwangerschaft.

- Teil 1: Embryo und Endometrium – Ex ovo omnia: Grundlagen der Meiose
- Teil 2: Ovarielle Reifung und Alterung – Fertilisation und frühe Embryogenese
- Teil 3: Reproduktionsimmunologie – embryomaternaler Dialog
- Teil 4: Implantationsstörungen – Diagnostik und Therapie

über 120 Stunden) wird die Endometriumbiopsie durchgeführt.

Gegebenenfalls kann zusätzlich eine Endometriumbiopsie in der mittleren bis späten Proliferationsphase stattfinden, um eine unterwertige Proliferation nach definierter Hormongabe als Ursache einer Implantationsstörung zu entdecken, zum Beispiel nach einer En-

dometritis oder Curettage. Da sich die endometriale Besiedlung mit Immunzellen zyklusabhängig verändert, sollten solche festen Zykluszeitpunkte für eine verlässliche Diagnostik gewählt werden [10]. Ein anderes Vorgehen ist falsch.

Mit dem IRE kann nach einer definierten Hormongabe der regelrechte, endometriale Umbau (Transformation)

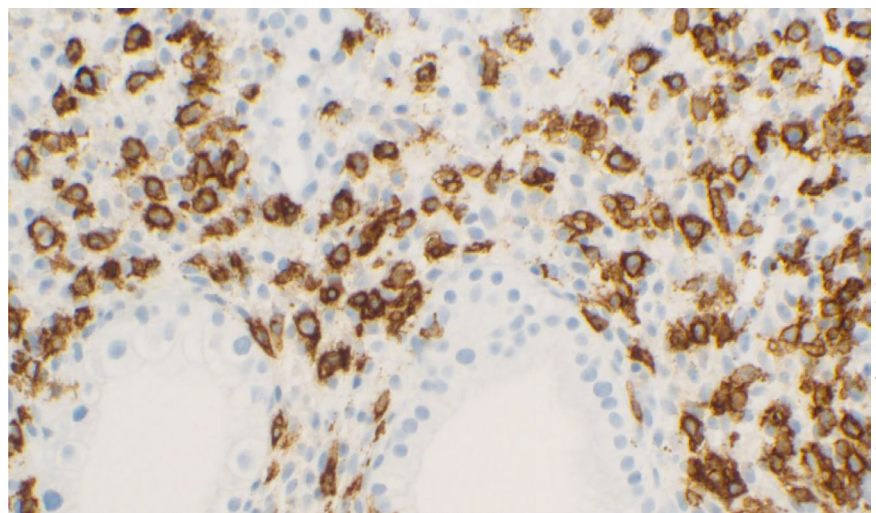
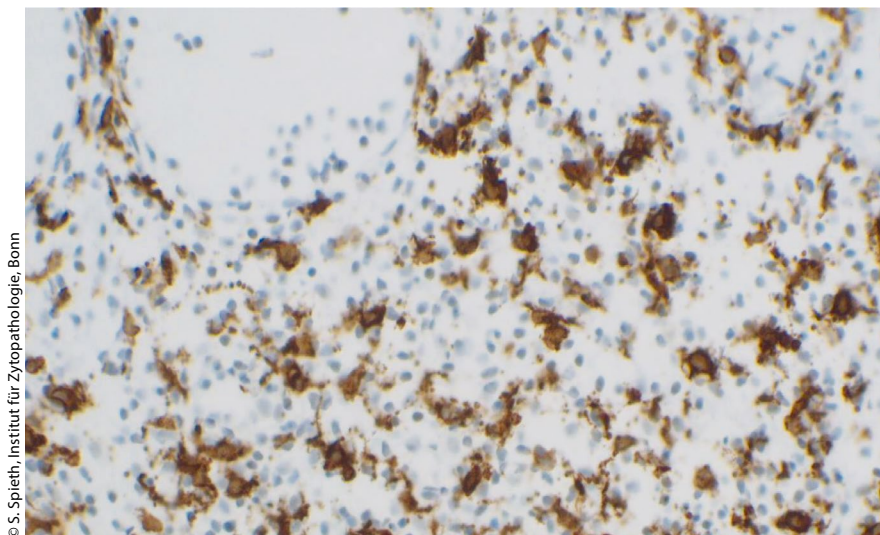
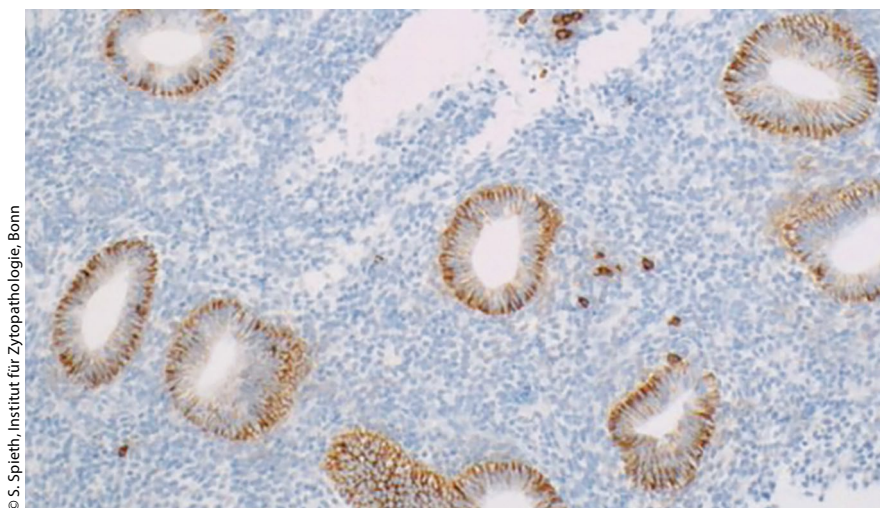


Abb. 2: Endometriumbiopsat mit mehr als 700 CD56-positiven Killerzellen/mm² und damit weit über dem derzeitigen oberen Referenzwert als Ausdruck eines defensiven Endometriums



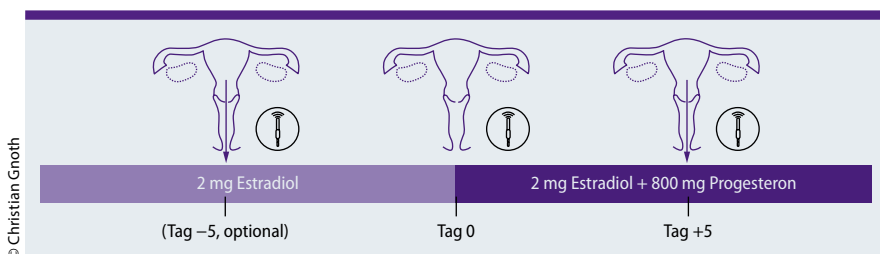
© S. Splieth, Institut für Zytopathologie, Bonn

Abb. 3: Endometriumbiopsat mit sehr vielen CD16-positiven Killerzellen/mm² als Ausdruck einer erhöhten zytotoxischen Aktivität



© S. Splieth, Institut für Zytopathologie, Bonn

Abb. 4: Endometriumbiopsat vom 19. Zyklustag im Phantomzyklus mit > 5 CD138-positiven Plasmazellen/mm² als Ausdruck einer Plasmazellendometritis



© Christian Gnoth

Abb. 5: Ablauf des immunhistochemischen Rezeptivitätstests (IRE) im Phantomzyklus; durch definierte Hormongaben wird es möglich, die endometriale Proliferation zu beurteilen, zu einem genau definierten Zeitpunkt (Implantationsoptimum) die Zahlen verschiedener Immunzellen zu bestimmen und die Antwort des Endometriums auf die Progesterongabe zu beurteilen („endometrial dating“); Kreis-Symbol = vaginaler Ultraschall; Pfeil = Biopsie-Entnahme

in der sekretorischen Zytoarchitektur überprüft werden („endometrial dating“ [11]), sodass sich zahlenmäßige Veränderungen im Verhältnis verschiedener Subpopulationen immunkompetenter Zellen feststellen lassen (CD138, CD16+, CD57+, CD56 bright, zusätzlich gegebenenfalls Östrogenrezeptoren, Progesteronrezeptoren und Ki67). Für eine chronische Endometritis spricht eine Plasmazellichte (CD138) über 5/mm². Nach derzeitiger Datenlage muss von einem pathologischen Befund im Sinne eines erhöht defensiven Endometriums mit erhöhter zytotoxischer Aktivität der Immunzellen ausgegangen werden (**Abb. 2, Abb. 3, Abb. 4**), wenn

- die Zahl der CD56+-Zellen oberhalb von 300/mm² liegt,
- das Verhältnis der CD16+-Zellen/CD56+-Zellen über 30 % liegt und/oder
- das Verhältnis der CD57+-Zellen/CD56+-Zellen über 60 % liegt [9].

Ein neuer Parameter ist die Bestimmung von „oncogene B-cell lymphoma 6“ (BCL 6) im Endometriumbiopsat als Biomarker für eine Endometriose (Zellinvasion, Zellteilung) und Progesteron-Resistenz (Blockade der Zelldifferenzierung) [12]. Eine gesteigerte Expression von BCL 6 wird daher mit geringeren Erfolgchancen einer Kinderwunschtherapie, wiederkehrenden Fehlgeburten und Implantationsversagen in Verbindung gebracht [12].

Zusätzlich empfiehlt sich beim IRE-Test die Bestimmung von Progesteron am Tag der Biopsie. Da 25 % der Patientinnen Progesteron vaginal nicht ausreichend resorbieren, kann so eine Resorptionsstörung bei vaginaler Gabe frühzeitig erkannt werden, bevor diese in einem späteren Therapiezyklus zum Problem wird [13] (**Abb. 5**).

Molekulargenetischer Rezeptivitätstest des Endometriums

Neben der immunhistochemischen Untersuchung von Endometriumbiopsien gibt es kommerziell erhältliche, molekulargenetische Rezeptivitätstest des Endometriums („endometrial receptivity arrays“, ERAs) [14]. Mit solchen Arrays wird mittels NGS die endometriale Rezeptivität, auch in einem Phantomzyklus, nach 120 Stunden Progesteron-

gabe ermittelt. In einer mRNA-Panelanalyse (Transskriptomanalyse mittels NGS in den letzten Evolutionsstufen des Tests) werden die Werte von 238 Genen untersucht, von denen man annimmt, dass sie eine Bedeutung beim Implantationsgeschehen haben. Viele davon betreffen Killerzellfunktionen.

Auf die Stunde genau wird das Implantationsoptimum angegeben. Ist dieses zeitlich verschoben, sollte nach Einfrieren der Embryonen im frischen Zyklus in einem „personalisiertem Embryotransfer“ im Folgezyklus dieser zeitlich verschobenen Rezeptivität Rechnung getragen werden. Bisher sind die Studienergebnisse widersprüchlich [15]. Metaanalysen konnten keinen signifikanten Benefit hinsichtlich der Lebendgeburtsrate nach einem personalisiertem Embryotransfer feststellen. Hier müssen also in Zukunft noch viele Fragen beantwortet werden. Fragwürdig ist sicherlich, dass das Implantationsoptimum stundengenau festgelegt wird, was grundsätzlichen Erwägungen zur Größe des Implantationsfensters beim Menschen entgegensteht. Auch die hohen Kosten der Tests sowie für die Kryokonservierung und den nachfolgenden Kryozyklus müssen berücksichtigt werden, was eine sehr strenge Kosten-Nutzen-Abwägung nötig macht.

Der ERA- und der IRE-Test kommen hinsichtlich des endometrialen Datings gelegentlich zu unterschiedlichen Ergebnissen [16]. Der IRE-Test geht jedoch weit über das Dating hinaus, da er zusätzlich Immunzellpopulationen differenziert.

Therapeutische Perspektiven

Paare mit unerfülltem Kinderwunsch können meistens nicht so lange warten, bis zweifelsfreie Evidenz für einzelne Therapiestrategien vorliegen [17]. Gerade bei wiederholten Fehlgeburten zeichnet sich trotz der Zurückhaltung in den Leitlinien zunehmend ab, den Paaren Therapieoption nicht vorzuhalten, weil die „strong recommendation“ fehlt [18].

Die Einführung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) in die Therapie des unerfüllten Kinderwunsches 1992 hat sehr eindrucksvoll vor Augen geführt, welcher große Gewinn für Tausende von Paaren die frühe Methodeneinführung bedeutet hat, bevor evidenzbasierte Ergebnisse hinsichtlich der Anwendung und Sicherheit dieser Methode vorlagen [19]. Hier unterscheidet sich möglicherweise die Einführung neuer reproduktionsmedizinischer Therapieprinzipien grundlegend von der Situation in anderen Bereichen der klinischen Medizin.

... bei beeinträchtigter Eizell- und Embryoqualität

Die Eizellqualität ist von außen nur schwer zu beeinflussen, da weder die biologische Uhr zurückgedreht werden kann, noch schädigende Einflüsse, die schon über viele Jahre gewirkt haben, rückgängig zu machen sind. Mittelfristig positiv wirken sich die Gewichtsabnahme und der Verzicht auf das Rauchen aus. Ob eine antioxidative Ernährung eine Rolle spielt, ist mehr als fraglich.

Therapeutisch steht im Falle einer Endometriose und eines chronisch erhöhten Tonus des luteinisierenden Hormons (LH) bei einem Polyzystisches-Ovarialsyndrom(PCO)-like-Syndrom die Gabe eines Ovulationshemmers oder eine Downregulation als Möglichkeit zur Verfügung, um die endometriale Aktivität

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

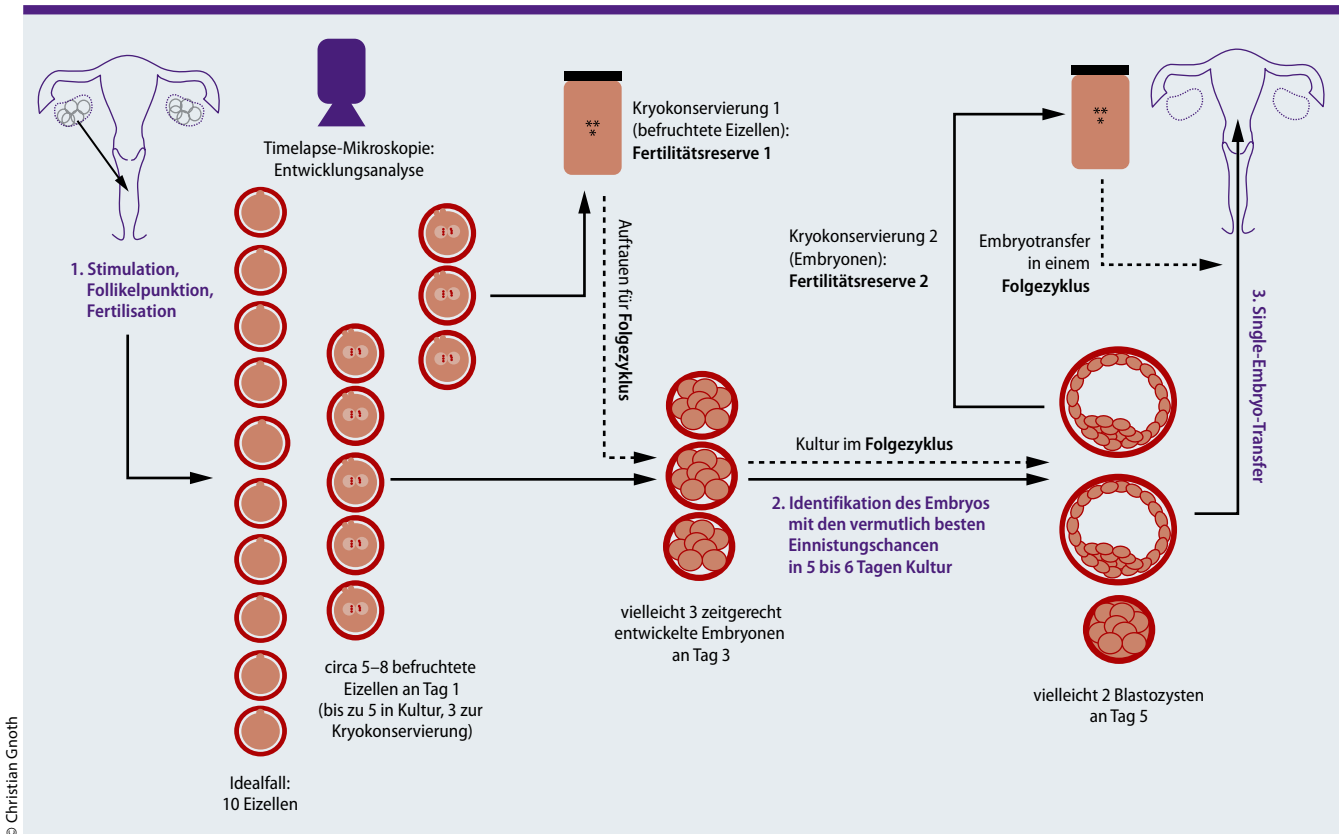
Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.



© Christian Gnöth

Abb. 6: Identifikation eines Embryos mit dem vermutlich höchsten Implantationspotenzial nach morphokinetischen Kriterien; der Algorithmus sieht nach dem deutschen Mittelweg eine individuelle Festlegung der Anzahl von Eizellen vor, die wahrscheinlich benötigt werden, um nach fünf- bis sechstägiger Kultur die eine ideale Blastozyste mit der vermutlich besten Vitalität für den Embryotransfer zu haben. Gegebenenfalls überzählige befruchtete Eizellen oder Embryonen werden kryokonserviert. Timelapse-Systeme geben mit Hilfe von künstlicher Intelligenz Entscheidungshilfen. Die Analysen basieren wesentlich auf der Messung von Zellteilungsabständen, die etwa bei Störungen im Aufbau der Teilungsspindel mit nachfolgend aneuploiden Tochterzellen verändert sind [29].

zu unterdrücken, die Ovarialfunktion ruhigzustellen und damit das LH zu senken [20, 21, 22]. Es liegen auch tierexperimentelle Studien vor, die positive Effekte einer ruhiggestellten Ovarialfunktion nachweisen [23]. Aus der Physiologie der Follikelreifung (siehe Teil 2 dieser Serie) ergibt sich dabei, dass die Suppression nicht zu kurz sein darf, um wirksam zu sein: drei Monate mindestens [22, 24].

Die Strategie der In-vitro-Fertilisation (IVF) mit Gewinnung mehrerer Eizellen und der Möglichkeit zur Auswahl unter befruchteten Eizellen und Embryonen ist derzeit ein vielversprechender Ansatz, vor allem auch bei älteren Patientinnen [25, 26, 27, 28]. Voraussetzung ist hierfür allerdings, dass die ovarielle Reserve noch nicht zu stark abgenommen hat (Anti-Müller-Hormon > 1,4 ng/ml) und die Gewinnung von mindestens

fünf Eizellen für einen Single-Embryo-Transfer möglich erscheint (Abb. 6).

... bei Verdacht auf immunologisch bedingte Implantationsstörungen

Vor jeder therapeutischen Entscheidung muss nach eingehender Diagnostik festgestellt werden, welche Patientinnen-gruppe wirklich profitiert.

Jüngst haben hochrangig publizierte Übersichten gezeigt, dass der Progesterongabe, vor allem bei Aborten in der Vorgeschichte, eine wichtige Bedeutung zukommt [30, 31]. Das gilt auch für die Gabe von niedermolekularem Heparin und Acetylsalicylsäure 150 mg nach dem Nachweis von Antiphospholipidantikörpern [32]. Sehr zurückhaltend wird der Nutzen bewertet, eine latente Hypothyreose mit L-Thyroxin (ohne TPO-Antikörper) zu behandeln [33]. Die The-

rapie einer Insulinresistenz bei Übergewicht mit Metformin, auch in der Schwangerschaft, kann wahrscheinlich das Risiko einer frühen Fehlgeburt senken [34]. Eine Übersicht über die Vor- und Nachteile denkbarer Therapien bei Verdacht auf Implantationsstörungen findet sich bei Toth et al. [35].

Als gesichert gelten darf die Indikation zur antibiotischen Therapie inzwischen bei einer Plasmazellendometritis mit mehr als 3–5 Plasmazellen/mm² – dies mit einem großen Nutzen für Frauen, die von Implantationsversagen oder wiederholten frühen Fehlgeburten betroffen sind [36, 37]. Zusätzlich bietet sich die Therapie mit einem der verfügbaren Laktobazillenpräparaten als Lokalthherapie an. Bei einem Hinweis auf eine Dominanz zytotoxischer Killerzellen kann niedrig dosiert Prednisolon

gegeben werden (Übersicht bei [38]). Auch davon scheinen von wiederholten Fehlgeburten oder einem Implantationsversagen betroffene Patientinnen zu profitieren, wobei in entsprechenden Studien die Dosierungen der Kortikosteroide sehr unterschiedlich gewesen sind. Bei einem Überwiegen von zytotoxischen Killerzellen werden auch andere Therapieoptionen diskutiert, wie zum Beispiel die Infusion von immunaktiven Fettemulsionen (etwa Lipovenös® oder Intralipid®) oder die intravenöse Infusion von Immunglobulinen [39]. Hier sind die Studienergebnisse ebenfalls uneinheitlich und die weitere Entwicklung muss abgewartet werden bevor außerhalb von Studien diese Präparate in der Routine eingesetzt werden (Übersicht bei [38]).

Andere Therapieansätze betreffen die Gabe des Peptidhormons Granulozyten-Kolonie-stimulierender-Faktor (G-CSF) bei Patientinnen mit fehlenden Genen für die aktivierenden Killerzellrezeptoren [39, 40]. Bisher vorliegende Metaanalysen konnten zwar einen tendenziellen Nutzen feststellen, der aber statistisch nicht signifikant war [41]. Allerdings wurden in allen analysierten Studien die Patientinnen unabhängig vom Killerzellrezeptorstatus mit G-CSF behandelt. Bei green-ivf werden mit G-CSF nur ausgewählte Patientinnen behandelt, die entweder mehr als drei Aborte in Folge, mehr als vier Zyklen ohne Implantation oder einen Spätabort nach der 20. Schwangerschaftswoche hatten und dabei für die aktivierenden KIR negativ sind. Erste Resultate für dieses Kollektiv (mit G-CSF-Therapie) ergaben eine wahrscheinlich signifikant höhere Rate an fortlaufenden Schwangerschaften gegenüber dem Erwartungswert (ohne G-CSF). Diese Daten werden im Rahmen einer Dissertation umfassend weiter geprüft. Bei Eizell- 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 Implantationsprozess histologisch von der „normalen“ Nidation unterscheidet [42].

Fazit

Embryo oder Endometrium? Genetik oder Immunologie? Die genetische In-

tegrität und Vitalität eines Embryos entscheiden maßgeblich über die erfolgreiche Implantation und den Verlauf einer Schwangerschaft. Auch wenn sich das reproduktive Verhalten in den letzten Dekaden sehr verändert hat, die biologischen Determinanten sind unverändert geblieben. Hauptfaktor ist das Alter der Wunschkinder. Bagatellstörfaktoren spielen wissenschaftlich geprüft keine Rolle, und Paare müssen sich nicht in ein Korsett unnötiger Verhaltensregeln und „gesunder“ Lebensführung zwängen. Dieser Gedanke erscheint auch plausibel, wenn man sich vor Augen führt, unter welchen Bedingungen und wo weltweit die meisten Kinder geboren werden.

Die Situation ist aber nie ganz schwarz oder weiß. Auch ein weniger guter, weniger vitaler Embryo hat seine Chancen. In Grenzen können sogar genetische Fehler durch ihn selbst korrigiert werden. Seine Chancen und die Aussichten auf einen ungestörten, weiteren Schwangerschaftsverlauf sind umso größer, je besser die Implantationsbedingungen sind. Das Abortrisiko ist aber gegebenenfalls erhöht. Ein sehr vitaler Embryo kann erfolgreich auch bei eingeschränkten Bedingungen implantiert werden. Auch hier ist gegebenenfalls das Abortrisiko erhöht. Einer eventuell reduzierten Embryoqualität kann durch Auswahlverfahren im Rahmen einer IVF therapeutisch begegnet werden. Reduzierte Implantationsbedingungen können in Grenzen medikamentös verbessert wer-

den. Dazu ist eine gründliche Diagnostik im Vorfeld nötig.

Die Zusammenhänge zu erklären und damit auch eventuell vorhandene Schuldgefühle zu nehmen sowie die Therapieoptionen zu besprechen, ist sehr wichtig für Paare, die von Implantationsversagen und wiederholten Fehlgeburten betroffen sind. Das ist tender loving care.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15013-024-5945-3> in der Online-Version dieses Beitrags



Prof. Dr. med. Christian Gnoth

Praxisklinik für
Gynäkologische
Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin
green-ivf
Rheydter Str. 143
41515 Grevenbroich
christian.gnoth@
green-ivf.de



Prof. Dr. med. Peter Mallmann

Klinik und Poliklinik für
Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 34
50931 Köln
prof.mallmann@
googlemail.com

Der Springer Medizin Podcast

Krebsentstehung: Wie Viren unser Immunsystem austricksen

Die Erfolge der HPV-Impfung zeigen, wie medizinisch relevant der Zusammenhang zwischen Viren und Krebs ist. Neben humanen Papillomviren spielen noch weitere Viren eine Rolle bei der malignen Transformation von Zellen. Über diese Mechanismen und neue Ansätze, die das Immunsystem auf die richtige Spur bei der Bekämpfung entarteter Zellen führen, sprechen wir in dieser Folge des Springer Medizin Podcasts mit Virologe Dr. Rolf Kaiser.

<https://go.sn.pub/p0j98z>

