



Krankheitsüberblick Nr. 6: Immunologie der weiblichen Infertilität

Definitionen

Für die Pathologien der natürlichen Zeugung werden unterschiedliche Begriffe verwendet: **Infertilität** bezeichnet das Unvermögen, trotz regulären ungeschützten Sexualverkehrs für mindesten 12 Monate ein lebendes Kind zu gebären. Es betrifft 10-15% aller Ehepaare. **Sterilität** ist hingegen das Unvermögen, über diesen Zeitraum hinweg überhaupt schwanger zu werden. (Sterilität ist somit ein Unterbegriff der Infertilität.) Gelingt eine Geburt bzw. Schwangerschaft nie, spricht man von primärer, gelingt sie mindestens einmal (und dann für 12 Monate nicht mehr) von sekundärer Infertilität bzw. Sterilität. Cave: Der Begriff **Unfruchtbarkeit** wird im deutschen Sprachgebrauch als Synonym für verwendet!

Von diesen Begrifflichkeiten sind Pathologien zu unterscheiden, die im Zusammenhang mit assistierter Reproduktionsbehandlungen (v.a. der In Vitro Fertilisation) auftreten: Eine wesentliche Pathologie ist hierbei das **rekurrente Implantationsversagen** (engl. *recurrent implanatation failure*, RIF), das trotz dreimaligen Transfers morphologisch intakter Embryonen zu keiner klinischen Schwangerschaft führt; somit in gewisser Weise eine Sterilität unter künstlichen Bedingungen.

Bleibt eine Geburt trotz zweier aufeinanderfolgender Schwangerschaften in derselben Paarbeziehung aus -d.h. infertil, aber nicht steril-, liegt ein **wiederholter Abort** (1-3% aller Paare), bei drei Schwangerschaften ein **habitueLLer Abort** vor.¹ Die Klassifikation gilt unabhängig davon, ob eine natürliche oder assistierte Reproduktionsanamnese besteht. Auch die Aborte können primär (also ohne jemalige Lebendgeburt) und sekundär (zumindest eine stattgehabte Lebendgeburt) auftreten. Als Kriterien werden der Zeitraum zwischen Konzeption und 24. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. das Gewicht des Fetus < 500g herangezogen. Die detaillierte Diagnostik der Infertilität sollte (aus meiner Sicht) nach zwei (≥ 40. Lebensjahr) bzw. drei (< 40. Lj) Aborten angeboten werden.

Tabelle 1. Kodierungen der Infertilitätspathologien nach ICD-11.

Primäre weibliche Infertilität	GA 31.0
Sekundäre weibliche Infertilität	GA 31.1
Wiederholter Abort	GA 33
Spontaner Abort	JA00.3
Komplikationen im Zuge einer assistierten Reproduktionsbehandlung	GA 32.3

Ätiologie

Weibliche Infertilität (bei konstantem männlichen Partner) wird zu 40% auf Pathologien der Frau selbst zurückgeführt. Unter diesen werden folgende ätiologische Themenbereiche definiert: anatomische Störungen, internistische Erkrankungen, Infektionen, endokrinologische Störungen, immunologische Störungen und genetische Defekte, wobei vor allem Infektionen und immunologische Störungen sowie immunologische Störungen und genetische Variabilitäten pathophysiologisch zusammengehören. Ein ätiologischer Faktor für die Immunpathologie ist zumeist nicht identifizierbar.

Pathophysiologie der immunologisch bedingten weiblichen Infertilität

Als zentraler Mechanismus gilt -abseits einer Infektion als Folge einer relativen Immunschwäche- die pathologische lokale Entzündung, die pathologische Autoimmunreaktion (gegen sich selbst) und die pathologische Alloreaktion (gegen den immunologisch ja fremden) Partner. Diese fertilitätsrelevanten Immunpathologien der Frau können Ovar und Endometrium betreffen und lokalisierte oder systemische Ursachen haben.

¹ Unterschiedliche Fachgesellschaften ziehen zwei oder drei Aborte als Abgrenzung heran.



Tabelle 2. Ausprägungen von fertilitätsrelevanten entzündlichen Pathologien der Frau

	Unspezifisch	Spezifisch
Systemisch	Jegliche weitreichende entzündliche Erkrankung	Systemische Autoimmunerkrankung
Lokalisiert	Akute Endometritis	Organ-spezifische Autoimmunerkrankung Organ-spezifische Alloreaktion

Im Folgenden werden diese Ausprägungen Punkt für Punkt mit Bezug auf das 1. Trimenon besprochen.

1) Unspezifische systemische Entzündung mit Auswirkungen auf die Fertilität

Die Grundannahme ist, dass eine zumeist ungeklärte unspezifische Entzündung in einem ebenfalls aus unklaren Gründen prädisponierten Zielorgan zu einer Immunreaktion führt. Ein solcher proinflammatorischer Zustand kann auch Auswirkungen auf die Funktionalität von Ovar und Endometrium besitzen, wobei der genaue pathophysiologische Hergang unklar ist.

Ovar: Man geht von einer physiologischen Ausstattung des Ovars mit Immunzellen aus, die früh in der Embryogenese aus für das Ovar determinierten Knochenmarkszellen generiert werden. Die Erniedrigung von TH4 gegenüber TH8-Lymphozyten -gleichbedeutend mit einer Abnahme von regulatorischen T Zellen und/oder einer Vermehrung von cytotoxischen CD8+ T Lymphozyten- führt zu einer Erniedrigung von Östrogenspiegeln im Blut. Somit lässt sich eine Zyklusunregelmäßigkeit begründen. Gleichzeitig sind CD5+ CD19+ B Lymphozyten, die Vorläufer von Antikörperproduzierenden Plasmazellen, erhöht, was mit einer Vermehrung von Autoantikörpern -zum Beispiel gegen Ovarialgewebe- einhergehen könnte. Letztlich vermutet man zum einen eine verminderte Differenzierungskapazität von Monozyten des peripheren Bluts zu dendritischen Zellen, auf der anderen Seite aber eine verstärkte Umverteilung der dennoch aktivierbaren dendritischen Zellen in die Zielorgane, zum Beispiel das Ovar. Auch das Zytokinprofil spielt eine Rolle: Tumor Nekrose Faktor (TNF) alpha wird lokal physiologisch im Ovar von folliculären Zellen produziert. Sowohl ein Überschuss als auch ein Mangel an TNF alpha scheinen mit einer Insuffizienz assoziiert zu sein. Passend zu den erhöhten CD8+ Zellen (siehe oben) kann man eine Steigerung des Interferon (IFN) gamma sowie der Interleukine 1 und 6 im peripheren Blut feststellen. Man kann davon ausgehen, dass diese systemische Proinflammation nicht ausschließlich das Ovar betrifft, sondern auch andere Organe, wie zum Beispiel das Endometrium. Schädigungen werden zum Beispiel über freie Sauerstoffradikale vermittelt.

Endometrium: Eine Entzündung im Endometrium scheint u.a. durch den Transkriptionsfaktor Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) mediiert zu werden.² Es induziert in den epithelialen Zellen Toll-Like Rezeptor 4 (TLR4), die Interleukine 6 und 8 (IL-6 und 8) sowie Monocyte Chemotactic Protein -1 (MCP-1); in den stromalen Zellen zusätzlich TNF alpha (TNF α), IL-1 und IL-18. Interessant ist die Tatsache, dass Progesteron (über den Progesteron Rezeptor A) proinflammatorische Gene inhibiert und so die Infektionsresistenz des Endometriums schwächt. Zudem inhibiert es die Östrogen-induzierte epitheliale Proliferation.

Östrogen wiederum minimiert die Infektionsanfälligkeit des Uterus über den Östrogen Rezeptor α und steigert die Expression von implantationsrelevanten Genen. Somit ist das Absinken von Progesteron und der Anstieg von Östrogen für die Peri-Implantationsphase sehr wichtig. In dieser Zeit beobachtet man auch einen Anstieg der Prostaglandine E2 (PGE2) und PGF2α in der Uterushöhle. Dabei fördert PGE2 die Dezidualisierung und Trophoblasteninvasion, während PGF2α durch Konstriktion der Spiralarteriolen und Kontraktion von Myometrium und *Tubae uterinae* prinzipiell in die entgegengesetzte Richtung wirkt. Dies führt zur reaktiven Neoangiogenese sowie zu einer Veränderung des Na⁺/K⁺-Transports. Abnormale Spermienmigration und Follikeltransport sind die Folge. PGF2α zeigt -sekundär zu einer Induktion von IL-6- seine höchste Konzentration vor der Implantation und vor der Menstruation. Wichtig ist jedoch das Konzept, dass die PGE2 Signalkaskade während der Implantation gestärkt, jene von PGF2α jedoch „gebändigt“ wird. Im Falle einer

² Es wirkt über die Transkriptionsfaktoren Rel A / p50 und Rel B/p52.



erfolgreichen Befruchtung besteht im ersten Trimenon die NF- κ B medierte Proinflammation fort.³ Es kommt zu einer Anreicherung an NK Zellen, Makrophagen und dendritischen Zellen, nicht jedoch an neutrophilen Granulozyten. (Der Trophoblast selbst scheint die uterinen NK Zellen und Makrophagen zu rekrutieren.) Sie hat das Ziel, eine Infektion zu vermeiden und eine Schutzhülle um den Embryo aufzubauen. Mütterliche und fetale Mechanismen greifen hier ineinander.

Am Ende des ersten Trimenons steigen die Konzentrationen von Progesteron und Östradiol und erreichen durch Einbremsen der Inflammation eine Immunsuppression, welche die maternale Toleranz bewahrt.

II) Spezifische systemische (Auto-) Immunreaktion mit Auswirkungen auf die Fertilität

Prinzipiell führt auch die systemische Entzündung, zum Beispiel im Rahmen eines systemischen Lupus erythematosus (SLE), zu den o.a. proinflammatorischen Problemen im weiblichen Genitaltrakt. Darüber hinaus können aber systemische rheumatische Erkrankungen (Kollagenosen), ANCA-assoziierte Vasculitiden oder Anti-Phospholipid Syndrom Auswirkungen, wie auch die rheumatoide Arthritis (RA) aufgrund ihrer anatomischen „Reichweite“ auf Ovar und Endometrium einwirken. Als pathologisch relevant ist vor allem das Endometrium zu bedenken, dessen Gefäßarchitektur während des weiblichen Zyklus' sowie in der Schwangerschaft laufend umstrukturiert wird. Autoantigene werden dabei exponiert und können eine Autoimmunreaktion „erlauben“, von der man eine funktionelle Störung der Durchblutung annimmt. Doch auch die ovarielle Funktion kann direkt oder über die hypothalamische-hypophysäre Achse unter der systemischen Entzündung eines SLE oder RA leiden.

III.a) Spezifische lokalisierte (Auto-) Immunreaktion mit Auswirkungen auf die Infertilität

Ovar: Die negative Beeinflussung einer Autoimmunreaktion ist für das Ovar als autoimmune Oophoritis beschrieben und präsentiert sich klinisch als primäre oder sekundäre Ovarialinsuffizienz (POI, im sekundären Fall auch als prämatüre Ovarialinsuffizienz bezeichnet). Sie äußert sich als verminderte ovarielle Reserve und als verminderte Responsivität auf eine ovarielle Stimulation; noch ohne Beurteilung der Follikelqualität. FSH kann dennoch einzelne Oocyten in die Meiose treiben, auch wenn die Aneuploidierate erhöht ist. Andererseits bemerkt man Qualitätsverluste der Follikel. Dabei sind spezifische humorale und -noch wichtiger- zelluläre Autoimmunreaktion gegen unterschiedliche Bestandteile des Sekundärfollikels beschrieben:

1. Humorale (Auto-)immunreaktionen:
 - a. Zellen, welche Enzyme der Steroidsynthese herstellen, können Autoantigene für Antikörper enthalten. Die Ähnlichkeit zu gleichartigen Zellen in der Nebennierenrinde bedingt die Koexistenz der POI zu jeweils 10% mit einer autoimmunen Adrenalitis (M. Addison) und dem autoimmunen polyglandulären Syndrom (APS). Man kennt Autoantikörper gegen Steroid-produzierenden Zellen (SCA) der Theca interna und des Corpus luteum. Zielautoantigene sind vor allem die 17 α -Hydroxylase und das Cytochrom p450 Seitenketten spaltendes Enzym (P450_{scc}), nicht hingegen die adrenal-spezifischen 21 α -Hydroxylase und 3 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase (3 β -HSD).
 - b. Autoantikörper sind ebenfalls gegen Proteine von Zona pellucida, NACHT Protein, α -Enolase sowie FSH und LH Rezeptoren gerichtet.
 - c. Interessant ist die Tatsache, dass TNF α von Oozyten und Granulosazellen physiologischerweise produziert wird und dass TNF α Promoterpolymorphismen mit POI in Verbindung gebracht worden sind.
2. Zelluläre Autoimmunreaktionen
 - a. CD4+ CD25+ regulatorische T Zellen werden als permissiv für eine korrekte Ovulation angesehen, indem sie antiovarielle Autoimmunreaktionen unterdrücken.

³ Im zweiten Trimenon herrscht eine anti-inflammatorische Grundlage vor, im dritten wird erneut NF- κ B induziert, um die Uteruskontraktion zu erzeugen.



- b. Man weiß allerdings um systemische Veränderungen der Immunzellprofile bei POI: So sind im peripheren Blut CD4+ und -noch mehr- die CD8+ Zellen vermehrt, hingegen Treg Zellen vermindert. Eine verminderte CD4/CD8 Ratio ist mit einem Östrogenmangel vergesellschaftet. Dazu passend besteht eine Erhöhung von IFN γ , IL-6 und IL-21 bei POI. Letztlich kommt es zu einer Erhöhung CD5+ CD19+ B Lymphozyten.

3. Weitere Autoimmunreaktionen

Darüber hinaus sind zahlreiche solide Korrelationen zwischen Organ-spezifischen (nicht-ovariellen) Autoimmunerkrankungen und POI bekannt: So ist das Anti-Müller Hormon (AMH), welches von prä-antralen und antralen Follikeln produziert wird, bei erhöhten Autoantikörpern gegen Thyreoida Peroxidase (TPO) reduziert; während die Anzahl antraler Follikel unbeeinflusst bleibt. Ähnliches gilt für T1DM, welcher zu einem Anstieg von FSH und LH und konsekutiv zu einer Abnahme von Anzahl und AMH Produktion antraler Follikel führt.

Endometrium: Mit Endometriose, Hydrosalpinx und chronischer Endometritis gibt es drei Indikationen mit chronischen Entzündungsreaktionen (keine Autoimmunreaktion!). Bei der Endometriose führen die im Gewebe erhöhten Östrogene und Androgene zu einer Erhöhung der Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen, Eicosanoiden und Metalloproteinasen sowie zu einer Veränderung der Zusammensetzung mononukleärer Entzündungszellen. Interessant ist die Beobachtung der Progesteronresistenz, die ihrerseits zu Proinflammation führen soll. Beide führen zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eines Implantationsversagens. Die infektiöse chronische Endometritis ist eine Reaktion auf eine Besiedlung der epithelialen Oberfläche mit Mikroorganismen und die darauf folgende Immunreaktion im uterinen Stroma. Bis zu 50% der Frauen mit Infertilität, rekurrentem Implantationsversagen oder rekurrentem Abort weisen diese Pathologie auf. Oft besteht eine Mischinfektion aus *Streptococcus spp*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* und *Myco-* bzw. *Ureaplasma spp*. Die Diagnose erfolgt histopathologisch. Bei der Hydrosalpinx-assoziierten chronischen Endometritis tritt Flüssigkeit der Tuba uterina in das Uteruslumen ein und kann dort zum einen Inflammation hervorrufen, zum anderen auch direkte embryotoxische Effekte erzielen. Erstere äußert sich als chronische Entzündung des Endometriums mit einer Erhöhung von Lymphozyten und Plasmazellen sowie einer gesteigerten Produktion von IL-2 im endometrialen Stroma.

III.b) Spezifische lokalisierte Alloreaktionen mit Auswirkungen auf die Infertilität

Die Fähigkeit des Immunsystems, zwischen Selbst und Nicht-Selbst zu unterscheiden, ist die Grundlage für die Infektionsabwehr. Dabei werden nicht nur pathogene Erreger, sondern auch Bestandteile von anderen (griech. *allo*) Menschen als Nicht-Selbst erkannt. Dies ist die Grundlage der Abstoßung von Transplantaten, zum Beispiel der Niere. Ein physiologischer Sonderfall eines Transplantats ist der Embryo, der ja 50% der Merkmale vom Vater erhält und Gefahr läuft, vom mütterlichen Immunsystem als Nicht-Selbst erkannt und –ähnlich einem Organtransplantat- abgestoßen zu werden. Die pathophysiologischen Mechanismen, die die zugrunde liegende Schädigung verursachen, sind nicht vollständig geklärt. Aus anatomischer Sicht sind nur das Cavum uteri und das Endometrium als jene Regionen, die den Embryo beherbergen, betroffen.

1. Humorale Alloreaktionen

- a. Schon lange bekannt sind Antikörper der Frau gegen Spermatozoen des Partners. Sie können vom Typ IgA, IgG und IgM sein und ihre Wirkung somit sowohl im Lumen von Tuba uterina und im Cavum uteri als auch im Endometrium entfalten. Rein mechanistisch glaubt man, dass sie durch Kreuzvernetzung der Spermatozoen an Caput oder Cauda die Beweglichkeit und Befruchtungsfähigkeit einschränken. Zudem könnten sie hypothetisch männliche Merkmale innerhalb der Zygote oder der freien bzw. nidierten Blastozyste erkennen und als Ausgangspunkt für eine Immunreaktion der Mutter gegen diese auslösen.
- b. Nicht unähnlich dazu sind IgE Antikörper gegen Spermatozoen, die über eine Mastzellaktivierung zu allergischen Symptomen im Vaginaltrakt führen sollten und somit den Geschlechtsverkehr unangenehm machen.

Der tatsächliche Beitrag der Antikörper von a. und b. ist jedoch nicht geklärt. Sie könnten auch nur eine Begleitreaktion des Immunsystems neben Leukozyten sein, welche die Merkmale des Partners in der Zygote oder der Blastozyste erkennen und sie eliminieren bzw. deren Weiterentwicklung hemmen.



2. Zelluläre Alloreaktionen

Unter den Leukozyten sind so genannte Natürliche Killerzellen, Innate Lymphoid Cells (ILC) Typ I, cytotoxische T-Zellen und T-Helferzellen vom Typ I, sowie NK-T-Zellen in die Alloreaktion involviert. Sie erkennen Oberflächenproteine des implantierten Embryos als fremd und leiten eine Abstoßung ein. Von der Mutter müssen also im Laufe der Frühschwangerschaft einige dieser Alloreaktionen außer Kraft gesetzt werden, um eine derartige Elimination eines Embryos zu verhindern. Postulierte Mechanismen betreffen immundämpfende lösliche Proteine (Zytokine), welche regulatorische T-Zellen anreichern, die die Funktionsfähigkeit und Menge der o.a. pathogenen Immunzellen begrenzen. Gelingt das dem mütterlichen Immunsystem nicht, so nimmt man an, könnte es zu einem Abort kommen. Wichtig ist es jedoch, festzuhalten, dass die Grundausstattung der Mutter mit Immunzellen und somit der biologische Umgang mit dem Embryo individuell ausgebildet ist, was zu unterschiedlicher Prädisposition der Mutter für eine Abstoßungsreaktion führt. Zwei Zellpopulationen sind herauszugreifen:

Natürliche Killerzellen (NK Zellen) gehören formal dem unspezifischen Schenkel des Immunsystem an. Trotz ihrer nahen Verwandtschaft zu B- und T-Lymphozyten, erkennen sie anders als diese kein bestimmtes Antigen. Dennoch gelingt es ihnen, Tumorzellen und virusinfizierte Zellen sowie -als iatrogene Situation- Zellen eines Allo-Transplantats zu identifizieren und zu eliminieren. (Sie gelten somit als Schnittstelle zwischen spezifischem und unspezifischem Immunsystem.) Ihre Funktionalität verdanken sie u.a. der Produktion von in unmittelbarer räumlicher Nähe wirksamen cytotoxischen sowie von löslichen Substanzen (Zytokinen, Chemokinen) von größerer Reichweite. Die Aktivierung (aber auch Inhibierung) dieser Funktionalität wird v.a. über Rezeptoren an der Oberfläche der Zellmembran gesteuert. Darunter sind der Rezeptor für Immunglobuline (*Fc Rezeptor*) und die (transient exprimierten) *Scavenger Rezeptoren* für Lipide relevant.

Eine ähnliche Subpopulation stellen die NK T Zellen dar. Sie überlappen sich in ihrer Funktion mit den NK Zellen. Auf ihnen befindet sich ein anderes Oberflächenmolekül namens CD1a, das Lipide binden kann.

NK Zellen und NK-T Zellen exprimieren an ihrer Oberfläche die Moleküle CD56 und CD16, die sowohl im Blut als auch im Uterus zu deren Identifikation herangezogen werden.

Mit zunehmender Forschung wird allerdings klar, dass auch unter den NK Zellen Subgruppen existieren, die z.B. an unterschiedlichen Lokalisationen vorkommen (periphere *versus* uterine NK Zellen)⁴ oder unterschiedliche Oberflächendichte des CD56 Moleküls tragen.⁵

Klinik

Die POI betrifft 1% aller Frauen. Es kommt zu einer Amenorrhoe vor dem 40. Lebensjahr, die von einer Erhöhung des FSH Serumspiegels (> 40 IU/l) und einem Abfall des Öströgenpiegels begleitet wird. Es treten also bereits früh menopausale Symptome auf. Nur gelegentlich kommt es zu einer spontanen Ovulation mit einer spontanen Schwangerschaftsrate von 5%.

Die chronische Endometritis präsentiert sich mit chronischen Unterbauchbeschwerden, Dyspareunie, eine abnorme vaginale Blutung oder vaginalen Ausfluss. Die Therapie erfolgt mit Antibiotika (Doxycyclin 100 mg 2 mal täglich über 14 Tage). Ein Antibiotogramm gehört (interessanterweise) nicht zur Routineabklärung. Spezifische Symptome fehlen.

Alloreaktion sind Teil der klinischen Abort-Symptomatik.

⁴ Im Endometrium kommen NK Zellen vor allem im Stroma, also zwischen den Drüsen, vor.

⁵ Aufgrund ihrer Leuchtkraft in der Fluoreszenzanregung werden sie als CD56^{bright} *versus* CD56^{dim} bezeichnet.



Histopathologische Diagnostik

Primäre Ovarialinsuffizienz: Makroskopisch zeigt sich eine gefältelte ovarielle Oberfläche. Im Sinne der autoimmunen Oophoritis kommt es zu einer Infiltration von mononukleären Zellen, wie Makrophagen, NK Zellen oder anderen Lymphozytenpopulationen, in die Theca interna heranreifender Follikel, was zu einer Depletion der Follikel (und somit auch der Autoantigene) führt. Die Immunzellendichte nimmt mit Fortschritt der Follikelreifung zu, wobei Plasmazellen überhand nehmen. Parallel dazu kommt es zur Karyopyknose und Karyorrhesis der Granulosazellen, die letztlich in eine Desorganisation der Granulosarchitektur münden. Abseits der Follikel besteht im Cortex ovarii keine leukozytäre Infiltration. Allerdings fallen am ovariellen Hilus perineurale Lymphozyten und Plasmazellen auf, was aufgrund der dortigen Existenz von Leydig^{schen} Zellen signifikant erscheint.

Endometrium: Die *unspezifische suppurative Endometritis* mit Infiltration von neutrophilen Granulozyten und T Zellen als Reaktion auf eine bakterielle Infektion fällt klinisch durch eine akute Entzündung auf. Die *chronische Endometritis der Endometriose* ist nur insofern spezifisch, als ihre Zusammensetzung aus Lymphozyten und Plasmazellen sowie CD56 positiven uterinen NK Zellen im uterinen Stroma mit Endometrioseherden einhergeht. Hingegen kann die Dominanz der CD138+c BCL6+ Plasmazellen als spezifisches Merkmal der *infektiösen (nicht suppurativen) chronischen Endometritis* gewertet werden. Alle drei genannten Pathologien können sowohl außer- als auch innerhalb der Schwangerschaft auftreten. Eine histologische Analyse einer Endometriumbiopsie ist angezeigt, um eine *chronische Endometritis* auszuschließen. Im Rahmen dessen ist eine Beurteilung der Immunzellausstattung des Endometriums möglich. Insbesondere relevant ist das mikroskopische Kriterium von ≥ 5 CD138 positiven (Plasma-)Zellen pro 20 Blickfelder bei höchster Vergrößerung (400x).

Abseits der symptomatischen Entzündung können auch subklinische Veränderungen der leukozytären Ausstattung beobachtet werden: So ist bereits die Zunahme mononukleärer Entzündungszellen als *physiologischer Prozess* in der zweiten Zyklushälfte ein Kriterium für den Ausreifungsgrad des normalen Endometriums. Im Rahmen der Fertilitätsdiagnostik kann daraus u.a. der beste Implantationszeitpunkt definiert werden. Dieses Prinzip der Datierung kann man auch in die Histologie des *künstlich hormonell stimulierten Endometriums* übertragen. Dort zeigt sich jedoch ein etwas unregelmäßigeres Bild, das wohl eine Mischung der endogenen Pathologie und der Hormonbehandlung darstellt. Die Quantifizierung der Leukozyten *in situ* wird demnach weniger eindeutig. Auch die Angabe zur Implantationstauglichkeit ist etwas ungenauer.

Als Sonderfall ist in diesem Zusammenhang die *Alloreaktion gegen die nidierte Blastozyste* zu werten. Hier kommt es zur übermäßigen Infiltration des Stromas mit CD56 schwach positiven NK Zellen sowie CD25 positiven T Zellen. Die Abgrenzung zur physiologischen Ausstattung mit diesen Leukozyten ist fließend. Weiterhin schwierig bleibt somit der Brückenschlag zwischen der bloßen Zählung von NK Zellen, ohne diese in die Subpopulationen auftrennen zu können, und der therapeutischen Empfehlung einer intravenösen Gabe von Immunglobulinen.⁶ Denn ein solcher verlangt die Korrelation dieser Zählung mit der funktionellen Analyse der NK Zellen im frisch entnommenen Endometrium unter Beigabe von Immunglobulinen; ein im Routinefall meines Erachtens nicht umsetzbares Unterfangen.

Nota bene: Mit der Zunahme des Wissens zu Markermolekülen von einzelnen Leukozytenpopulationen im zirkulierenden Blut können diese auch im Endometrium analysiert werden. So können prinzipiell morphologisch all jene Zellpopulationen gemessen werden, die dem zellulären Immunstatus im Rahmen der IVF Diagnostik aus dem Blut entsprechen. In ähnlicher Weise wird man in Zukunft auch versuchen, funktionelle Aktivitäten von Blutzellpopulationen im Endometrium nachzuweisen. Doch auch bei der Zellidentifikation oder der Funktionsanalyse im Gewebe sind wie in der konventionellen Histologie Unregelmäßigkeiten im Falle einer IVF Vorbereitung gegenüber gesunden Personen zu erwarten.

Das grundlegende Problem ist jedoch die Tatsache, dass sich idente Zellen im Blut und im Gewebe anders verhalten und sich die Werte des Blutes nicht zwingend in Gewebseffekte übertragen lassen können. Das ist auch der Grund dafür, dass Leitlinien eine Reihe an zellbiologischen und genetischen Parameter aus dem Blut nicht als Surrogat für eine IVF Prognose zulassen.

⁶ Dies gelingt uns nur mithilfe einer anderen morphologischen Methode, der Immunfluoreszenz.



Labordiagnostik

POI: Am aussagekräftigsten ist die Bestimmung von AMH.

Endometrium: Die basale Labordiagnostik (jeglicher Endometriumpathologie) beinhaltet die Bestimmung der Zyklus-abhängigen Hormone Östradiol 17 beta, Progesteron, FSH und LH sowie von AMH. Der Verdacht auf Autoimmunerkrankungen, insbesondere Anti-Phospholipid Syndrom, SLE, M. Hashimoto, M. Addison und T1DM sollte bei Kinderwunsch zusätzliche Laboruntersuchungen auslösen.⁷

In explorativer Absicht bedient man sich also einiger Blutlaborparameter als mögliche indirekte Hinweise auf eine Inkompatibilität zwischen Mutter und Embryo. Die laboranalytische Abklärung von *Alloreaktivitäten* aus dem peripheren Blut ist aufgrund der noch unreifen Datenlage und ob der Tatsache allerdings schwierig, dass diese Prozesse auf die Plazenta beschränkt und somit nicht im peripheren Blut messbar sind. Die klinische Aussagekraft ist meines Erachtens, wie oben angeführt, jedoch schwächer als die der Gewebsanalyse.

⁷ Begleitend sind radiologische Untersuchungen (Anzahl antraler Follikel, ovarielles Volumen) mittels Ultraschalls sinnvoll.