

Uterus und Kinderwunsch

Probleme des Uterus stehen unter den häufigsten Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches nicht im Vordergrund.

Ein Implantationsversagen von 30–40 % trotz „normalem“ (euploidem) Embryo rückt aber den Uterus als Ort der Implantation zunehmend in den Fokus des Interesses. Dies ist uns Anlass, einen kurzen Überblick zum heutigen Wissenstand über Uteruspathologien und Fertilität zu geben.

Myome

Diese sind generell häufig und kommen bei bis zu 30 % der Frauen im Reproduktionsalter vor. Viele Frauen mit Myomen sind fertil, trotzdem können diese die Fertilität negativ beeinflussen.

Ein guter Konsens besteht, dass *submuköse* Myome und *intramurale mit submuköser Komponente* die Implantationsrate und Schwangerschaft nach IVF reduzieren (Abb. 1) (Hart, R. et al. Hum. Reprod. 2001; 11:2411–

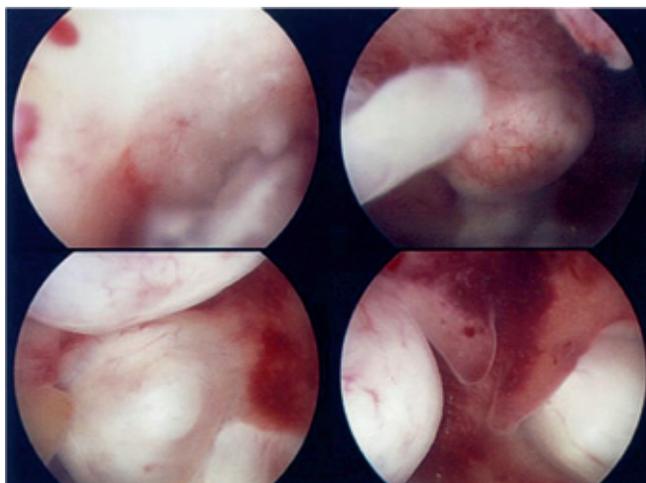


Abb. 1. Zahlreiche submuköse Myome

2417), diese aber durch eine Myomektomie verbessert werden können. (Surrey, E.S. et al. Fertil. Steril. 2005; 83:1473–1479).

Eine neue case control Studie zeigte, dass auch *grössere (> 3 cm) und mehrere (≥ 2) Myome* ebenfalls einen negativen Einfluss haben können (Christopoulos, G. et al. BJOG 2017; 124:615–621). *Subseröse* Myome hingegen spielen keine Rolle (Pritts E.A. et al. Fertil. Steril. 2009; 91:1215–1223).

Da subseröse Myome keinen Einfluss auf die Fertilität haben, sollte die sogenannte inzidentelle chirurgische Entfernung solcher Myome immer mit dem potenziellen Komplikationsrisiko (Adhäsionen, Beeinträchtigung der Stabilität des Uterus) abgewogen werden.

Wenig, was Myome und Sterilität betrifft, ist durch höchste Evidenzlevel (Level A) abgesichert. Dies widerspiegelt die sehr zurückhaltende jüngste Leitlinie der ASRM (Fertil. Steril. 2017; 108:416–22):

- Bei asymptomatischen Patientinnen mit submukösen Myomen kann eine Operation empfohlen werden
- Bei asymptomatischen Myomen wird ein grosser Ermessensspielraum offen gelassen

Kommentar und Empfehlung

Basierend auf der vorhandenen Evidenz und einer langjährigen Erfahrung mit Myomen und Sterilität halten wir folgendes Vorgehen für sinnvoll:

1. Wann soll operiert werden?

- Bei eindeutig symptomatischen Myomen (Blutungsstörungen, Schmerzen, etc.) und vorhandenem Kinderwunsch besteht eine klare Operationsindikation.
- Bei submukösen Myomen und signifikanten intramuralen (> 3 cm, > 2 Myome) erachten wir eine Operation vor allem auch vor einer IVF-Behandlung als gegeben an.
- Das Myom sollte aber nie isoliert, sondern immer im Kontext der Gesamtsituation betrachtet werden.

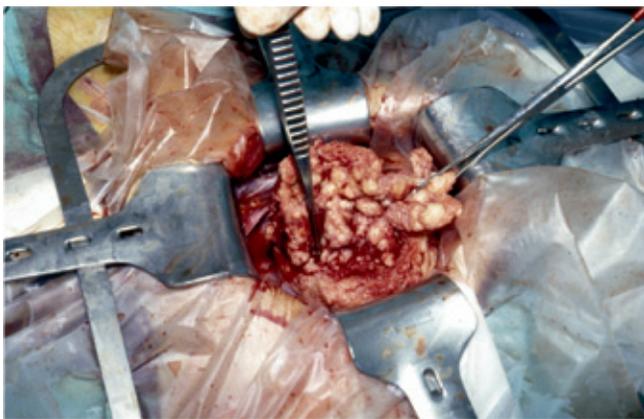


Abb. 2a. Miliärer Uterus-myomatosis (128 Myome). Die Patientin wurde nach der Operation durch ICSI-Therapie schwanger, dann Sectio mit einem gesunden Kind

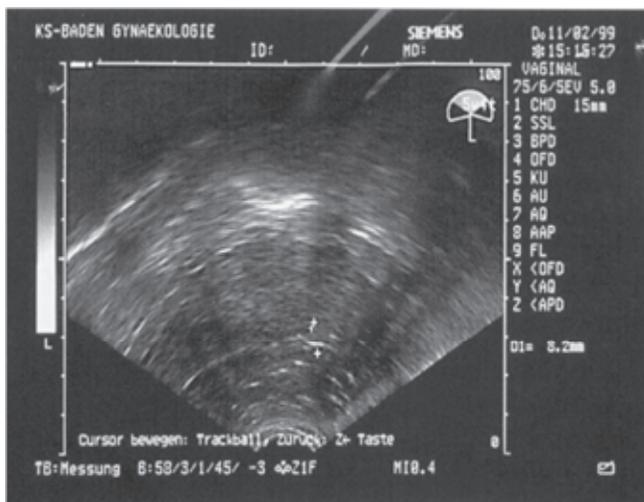


Abb. 2b. Ultraschallbild nach Myomenukleation

2. Wie operieren?

- Bei kleineren und wenigen Myomen stehen minimal invasive Verfahren (laparoskopisch, hysteroskopisch) ganz im Vordergrund. Ein Wort der Warnung gilt aber der hysteroskopischen Myom-Operation bei Sterilitätspatientinnen, da wir nicht selten vor allem nach hyste-

roskopischen Resektionen grösserer Myome Patientinnen mit weitgehend zerstörtem Endometrium sahen, was eine Katastrophe ist. Deshalb warnen wir vor einer hysteroskopischen Entfernung grösserer und zahlreicherer submuköser Myome wegen der Gefahr der Endometriumschädigung. In diesen Fällen beginnen wir laparoskopisch und erweitern nicht selten zu einer Mini-Laparotomie, um die Intaktheit der gesamten Endometriums kapsel und der sie umgebenden subendometrialen Muskulatur zu gewährleisten.

- Bei sehr grossen Myomen (> 10 cm auch > 20 cm) und zahlreichen (> 3 bis > 100) ist die Operation nicht einfach (Abb. 2a und b). Das Ziel, den Uterus auch in den schwierigsten Fällen **immer** zu erhalten, die Operation ohne wesentlichen Blutverlust und postoperative Komplikationen durchführen zu können, gewährleisten spezialisierte Zentren mit grösserer Erfahrung am ehesten.

3. Alternativen zur Operation

- In der Leitlinie der ASRM werden Embolisation, medikamentöse oder Ultraschall-Therapien gar nicht erwähnt, da es dafür keine Evidenz gibt. Insbesondere warnen wir vor Myomembolisationen, die gemäss unserer Erfahrung auch das Endometrium zerstören können.

Adenomyose

Hier verweisen wir auch auf die ausführliche Darstellung in dieser Zeitschrift (Mueller, M.D, Frauenheilkunde aktuell 2016; 25:3+4:4–9).

Wie häufig eine Adenomyose mit Sterilität assoziiert ist, ist nicht bekannt. Dies hängt sicher auch damit zusammen, dass die Diagnose nicht einfach ist (Ultraschall, MRI). In einer Metaanalyse von Vercellini, P. et al. (Hum. Reprod. 2014; 29:947–977) führte eine IVF-Behandlung bei Frauen mit unbehandelter Adenomyose zu einer signifikant erniedrigten Schwangerschaftsrate und deutlich erhöhte Abortrate.

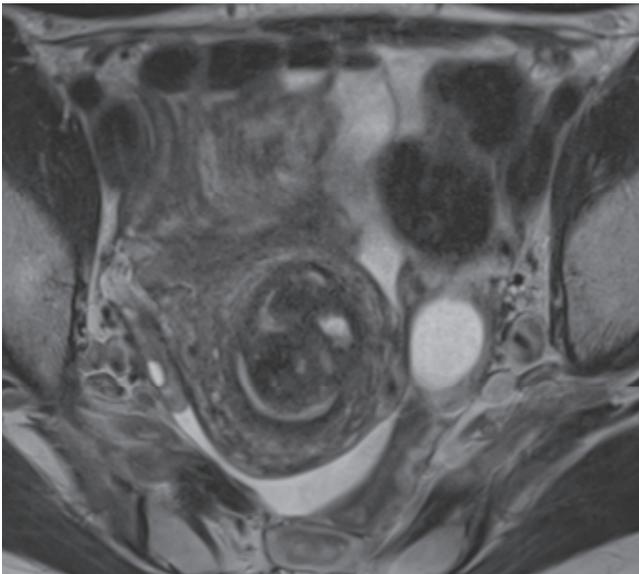


Abb. 3. Fokales Adenomyom (könnte fälschlicherweise als Myom interpretiert werden)

Kommentar und Empfehlung

Operation: ja oder nein?

- Nicht selten wird ein isolierter Adenomyoseknoten als Myom fehlinterpretiert (Abb. 3). Die Indikation zur Operation stellt sich in diesen Fällen ähnlich wie beim Myom (endometriumnah, Grösse > 2 cm). Das Vorgehen ist technisch schwieriger, da eine Adenomyose das Myometrium zerstört und nicht nur verdrängt (Myom). Die Rekonstruktion der Uteruswand ist deshalb technisch anspruchsvoller, aber möglich.
- Bei diffus vergrössertem Uterus klären wir die Situation immer mittels MRI (Adenomyosis oder andere Ursachen). Auch bei diffuser Adenomyose (Abb. 4) ist eine chirurgische Sanierung möglich.
- Sowohl nach kompletter Resektion (z.B. dann Rekonstruktion mit der von Grimbizis, G.F. et al. (Fertil. Steril. 2014; 101:4272–87) angegebenen „triple flap Technik“ (Abb. 5), wie auch nach einer Zytoreduktionschirurgie (partielle Resektion) wurden Schwangerschaften in 40–60% der Fälle beobachtet.

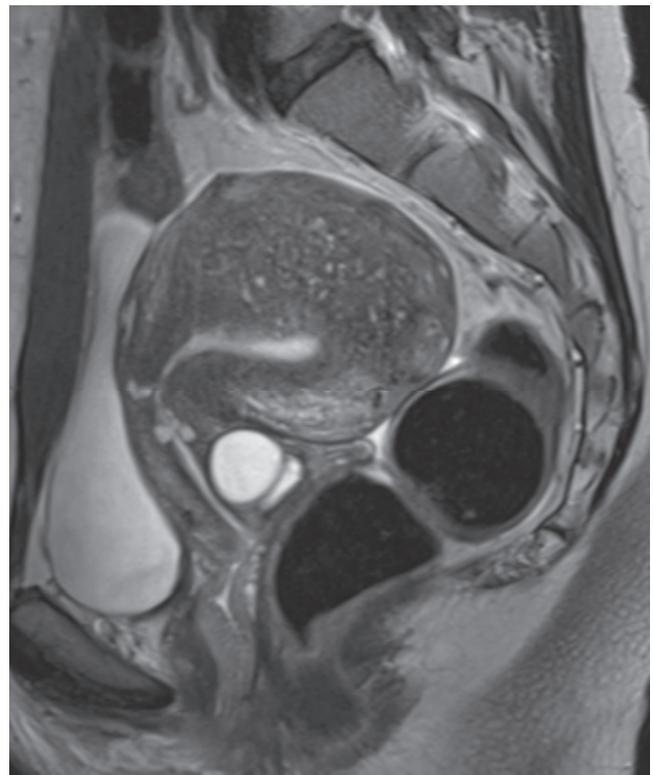


Abb. 4. Diffuse Adenomyosis der Uterusvorderwand, die Patientin wurde operiert



Abb. 5. Rekonstruktion des Uterus bei Adenomyosis nach Grimbizis, GF et al. 2014

- Über **medikamentöse Therapien** (GnRH Analoga) gibt es nur sehr wenige Daten. Hier war eine Kombinationstherapie (GnRH Therapie) gefolgt von Chirurgie besser, als die alleinige GnRH-Therapie (Wang, P.H. et al. Fertil. Steril. 2000; 73:1061–62).

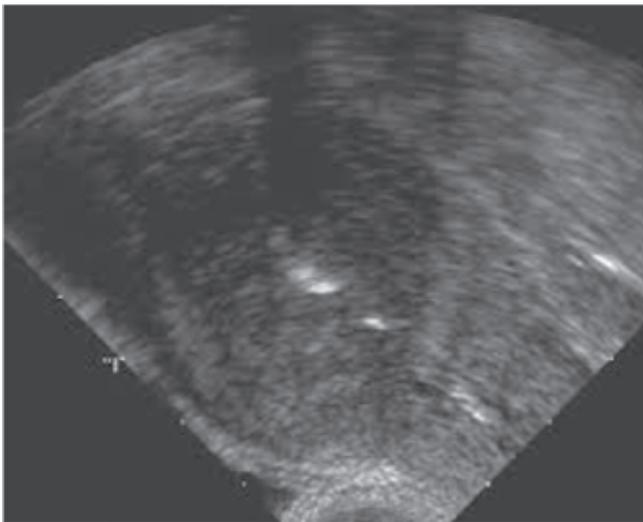


Abb. 6a. Partielle Obliteration des Cavum uteri, Adhäsionen (Ultraschall)

Intrauterine Adhäsionen und Asherman-Syndrom

Auch über dieses Thema wurde in dieser Zeitschrift schon berichtet (Mueller, M.D., Frauenheilkunde aktuell 2014; 23:2:4–12). Es besteht eine starke Assoziation mit Kinderlosigkeit und erhöhtem Abortrisiko. Sind die typischen Symptome (Hypo- und Amenorrhoe) vorhanden, führen Ultraschall, evtl. HSG oder Hysteroskopie rasch zur Diagnose (Abb. 6a und 6b).

In einer ART-Population fand man bei der Hysteroskopie vor IVF bei den symptomlosen Patientinnen intrauterine Adhäsionen bei 16% (De Sa Rosa de Silva, A.C. et al., J. Reprod. Med. 2005; 50:501–506). Die Inzidenz ist stark abhängig von der Vorgeschichte (St. n. Curettagen, intrauteriner Chirurgie, z.B. hysteroskopische Resektion von Myomen).

Kommentar und Empfehlung

- An diese Entität muss man denken, vor allem bei entsprechender Vorgeschichte. Die Hysteroskopie ist aussagekräftiger als die Sonographie.

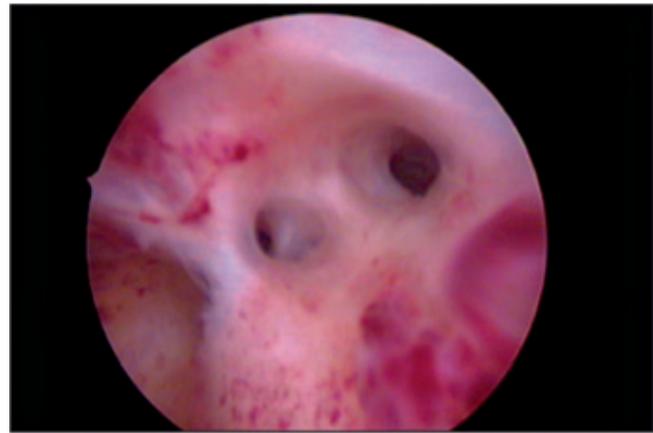


Abb. 6b. Adhäsionen, hysteroskopisch

- Die beste Therapie ist eindeutig die Prophylaxe (Vermeidung unnötiger Curettagen, Biopsie statt Curettage, keine hysteroskopische Resektion grosser submuköser Myome bei Kinderwunschpatientinnen).
- Einzelne Adhäsionsstränge sind hysteroskopisch einfach zu durchtrennen. Bei breitflächigen Adhäsionen ist das Rezidivrisiko hoch (evtl. Verwendung von intrauterinen Ballons nach Adhäsionolyse).
- Eine intrauterine Stammzelltherapie ist noch experimentell (Santamaria X. et al. Hum.Reprod 2016;31, 1087–96).
- Bei vollständiger Obliteration – leider keine Rarität (!) – gibt es derzeit keine Therapie. (Leihmutterchaft oder Uterustransplantation als Ausweg).

Angeborene Fehlbildungen

Aplasia/Hypoplasie

Der hypoplastische Uterus ist nicht therapierbar (typisch beim Turner und Swyer-Syndrom (46XY, Gonadendysgenese). Die Eizellspende ist die einzige Option. Spezifische Risiken sind typische Schwangerschaftskomplikationen (Hypertension, etc.).

Bei fehlendem Uterus (MRKH-Syndrom) ist eine Leihmutterschaft heute die zielführende Methode, um zu eigenen Kindern zu kommen. Eine Uterustransplantation ist praktisch noch nicht relevant.

Fusionsdefekte

Ein Uterus bicornis oder didelphys (vollständig getrennte Uteri) sind keine Sterilitätsfaktoren. Erhöhte Risiken ergeben sich in einer Schwangerschaft (Spätaborte, Frühgeburtsrisiko). Falls eine IVF nötig ist, sollte nur ein single embryo transfer durchgeführt werden.

Resorptionsdefekte

Vollständige und partielle Septen sind die häufigsten Müller'sche Anomalien bei ART-Patientinnen. Es gibt zur Frage der Resektion der Septen vor IFV keine prospektiv randomisierten Studien. Zahlreiche Untersuchungen zeigen aber ein erhöhtes Abortrisiko (missed abortion) nach IVF bei nicht operierten Patientinnen (wahrscheinlich durch Implantation im weitgehend bindegewebigen Septum). Durch eine Resektion kann die Abort- und Frühgeburtsrate gesenkt werden (Brugger S.Y. et al., Semin. Reprod. Med. 2011; 29:100–112).

Kommentar und Empfehlung

Wir empfehlen die hysteroskopische Durchtrennung von Septen im Rahmen einer Sterilitätsabklärung oder falls diagnostiziert vor einer IVF-Behandlung. Postoperativ unterstützen wir die Regeneration des Endometriums durch Östrogen.

Uteruswanddefekte (Nischen, Dehiszenzen)

Uteruswanddefekte nach Sectio caesarea kommen wesentlich häufiger vor als bisher vermutet (bei 60–100%). Am häufigsten sind kleine Nischenbildungen bzw. eine Verdünnung der Uteruswand am Ort der Sectionarbe. Dem kommt vermutlich wenig Bedeutung zu.



Abb. 7. Ausgeprägte Sectionarben-Dehiszenz mit Nischenbildung, mit ausgeprägter Retroflexio uteri, die zu Schmerzen, Blutungen und sekundärer Sterilität geführt hat. Nach „Reparatur“ ist die Patientin schwanger

Aber auch grössere Defekte inkl. Nischenbildungen werden heute noch zu wenig erkannt und beachtet. Neben signifikanten typischen Symptomen, wie postmenstruellem Spotting, Blutungen in der zweiten Zyklushälfte, Dysmenorrhoe, chronischen Unterbauchschmerzen und Dyspareunie können diese auch zu sekundärer Sterilität führen (4–19% sekundäre Sterilität bei post CS Nischen!) (Guroi-Urganci, I. et al. Hum. Reprod. 2013; 28:1943–52, Hum. Reprod. 2014; 29:1320–26).

Mucus, Débris und älteres Blut in der Nische könnten die Implantation behindern (Abb. 7).

Kommentar und Empfehlung

– Wichtig ist, an diese Entität im Rahmen einer Abklä-

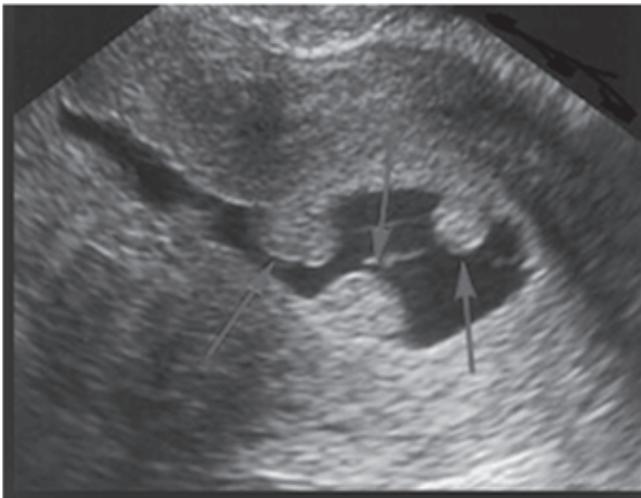


Abb. 8. Signifikante Endometrium-Polypen

– *Während wir uns bei kleinen Nischen abwartend verhalten, führen wir bei deutlicheren Befunden (Isthmozele), insbesondere bei Zusatzsymptomen (Blutungen, Schmerzen), die Rekonstruktion durch (immer laparoskopisch nie hysteroskopisch, evtl. per Minilaparotomie, falls die schlecht durchblutete derbe Zervixnarbe laparoskopisch nicht reseziert werden kann).*

- *Während wir uns bei kleinen Nischen abwartend verhalten, führen wir bei deutlicheren Befunden (Isthmozele), insbesondere bei Zusatzsymptomen (Blutungen, Schmerzen), die Rekonstruktion durch (immer laparoskopisch nie hysteroskopisch, evtl. per Minilaparotomie, falls die schlecht durchblutete derbe Zervixnarbe laparoskopisch nicht reseziert werden kann).*

Polypen

Endometriumpolypen (EP) (Abb. 8) findet man gehäuft bei Frauen mit unerklärter Kinderlosigkeit (in 15–32%; Hataska, H. Clin. Obstet. Gynecol. 2011; 45:696–704). In einer prospektiv randomisierten Studie (Evidenz Level A) fand man nach Entfernung grösserer Polypen (Durchschnittlich 16 mm) eine signifikant höhere Schwangerschaftsrate nach intrauteriner Insemination (63% Schwangerschaften gegenüber 28% ohne Polypektomie).

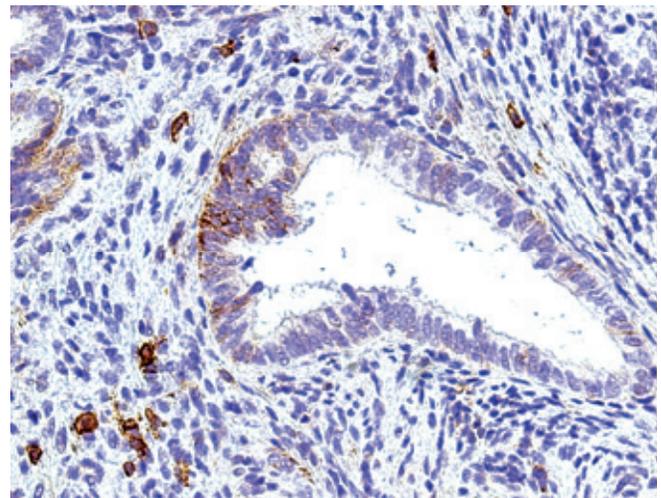


Abb. 9. Chronische Endometritis: Immunhistochemischer Nachweis von Plasmazellen(CD-138) im Endometrium

Kommentar und Empfehlung

- *Kleine Polypen verschwinden oft nach einer Menstruation (Lieng, P. et al., J. Minim. Invas. Gynecol. 2009; 16:465–471).*
- *Wir empfehlen ansonsten die hysteroskopische Entfernung grösserer Polypen (Elektroschlinge **ohne Strom**, evtl. mit dem „Shaver“) insbesondere vor einer ART.*

Chronische Endometritis

Eine chronische Endometritis (CE) ist meist asymptomatisch und spielt deshalb in der gynäkologischen Praxis eine geringe Rolle. Die Diagnose basiert auf dem histologischen Nachweis von Plasmazellen im Stroma des Endometriums (heute immunhistochemischer Nachweis, (IHC) von Syndecan 1 (CD 138), einem Proteoglycan das auf der Oberfläche von Plasmazellen exprimiert wird (Abb. 9).

Man wies eine CE in 10% von Hysterektomiepräparaten nach (Kitaya, F. et al. Am. J. Reprod. Immunol. 2011; 66:410–415).

Die Prävalenz bei Frauen mit Kinderwunsch ist unklar und variiert stark (3–15% bei Frauen vor IVF-Behandlung, Kasius, J.K. et al., *Fertil. Steril.* 2011; 96:1451–1456; Romero, R. et al., *Fertil. Steril.* 2004; 82:799–8049).

Bei Frauen mit wiederholten Aborten und wiederholtem Implantationsversagen fand sich eine histologisch nachgewiesene CE häufiger, d.h. bei 27%, beziehungsweise 14%. Das typische Hysteroskopie-Bild (hyperämisches Endometrium mit weisser Punktierung, sogenanntes „Erdbeerenmuster“) fand man nur bei 24%. (Bouet, P.E. et al. *Fertil. Steril.* 2016; 105:106–110). In einer Studie, bei der der Erregernachweis häufig gelang (Vaginalflora, Mykoplasmen, Ureaplasmen und Chlamydien), wurde die Schwangerschaftsrate nach spezifischer Antibiotikatherapie verbessert (Ciccinielli, E. et al. *Hum. Reprod.* 2015; 30:323–330).

Oft gelingt ein Erregernachweis aber nicht. Ob eine „blinde“ Antibiotikatherapie in solchen Fällen etwas bringt, ist nicht belegt.

Es ist wichtig, immer auch an eine Genital-Tbc (vor allem bei Frauen aus dem Mittelmeerraum und östlich davon) zu denken, welche das Endometrium unter Umständen vollständig zerstören kann (typische Befunde bei einer HSG (Abb. 10) der Hysteroskopie, Laparoskopie, Diagnose dann durch die Histologie plus PCR). Eine Genital-Tbc muss in jedem Fall spezifisch behandelt werden. Nach der Therapie erweist es sich dann, ob das Endometrium noch funktional ist.

Kommentar und Empfehlung

Wird nach Implantationsversagen genauer abgeklärt, empfehlen wir anlässlich einer Hysteroskopie 2 separate Biopsien. 1 für Histologie incl. Immunhistochemie (CD 138), 1 für den ERA-test (s. unten).



Abb. 10. Endometritis –Tbc im Hysterosalpingogramm

Das Mikrobiom

Völlig neue Gesichtspunkte ergeben sich heute durch Erkenntnisse der Mikrobiomforschung. Seit der Lancierung des „Human Mikrobiome Project“ durch das NIH im Jahre 2007 hat sich das Wissen, um die mikrobielle Besiedelung des menschlichen Körpers, exponentiell vermehrt. Nicht durch Bakterienkulturen (die meisten der vorhandenen Bakterien lassen sich gar nicht züchten), sondern durch die Sequenzierung des 16 S rRNA Gens, lassen sich Bakterien bis zur Genus und Spezies Stufe identifizieren. Bei 250 gesunden Probandinnen wurde im Rahmen des Genprojekts die mikrobielle Besiedelung der Vagina untersucht.

Ausserdem wies man in „sterilen“ Hysterektomiepräparaten bei 95% eine Besiedelung des Endometriums durch *Lactobacillus species* nach (Mitchell, C.M. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212:611, e1–9).

Heute geht man davon aus, dass das Endometrium nicht „steril“ ist!

In einer Pionierstudie fand die IVI Forschungsgruppe um Carlos Simon („Report of Major Impact“ Moreno, I. et al, Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 215:684–703) in der endometrialen Flüssigkeit (EF) bis zu 191 taxonomische Einheiten, die einerseits Lactobacillus dominiert waren (mehr als 90% Lactobacillus spezie), andererseits nicht L. dominiert waren (< 90% Lactobacillus species, mehr als 10% andere species). Ein nicht Lactobacillus dominiertes Mikrobiom führte bei rezeptivem Endometrium (ERA Test) zu einer signifikant niedrigeren Implantationsrate (23,1% gegenüber 60,7%; $p = 0,02$), die Lebendgeburtenraten unterschieden sich noch stärker (59% bei Lactobacillus dominiertem Endometrium versus 7% bei nicht L. dominierter EF!! ($p = 0.001$).

Diese allerdings auf nur auf 32 Patientinnen beruhenden ersten Ergebnisse werfen einige Fragen auf:

- Gibt es tatsächlich eine die Implantation fördernde Bakterienpopulation im Endometrium?
- Ist das Endometrium tatsächlich immer bakteriell besiedelt?
- Frage der Kontamination? „Artefakte“?
- Kann eine ungünstige Bakterienpopulation erfolgreich „vertrieben“ werden (Antibiotika)?

Kommentar

Die genetische Analyse der Endometriumflüssigkeit ist derzeit noch als experimentell zu betrachten. Die neuen Erkenntnisse könnten aber unser diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in den kommenden Jahren beeinflussen. „Affaire à suivre!“

Das „normale“ Endometrium

Wenn ein euploider Embryo trotz „normalem“ Endometrium wiederholt nicht implantiert (RIF, Repeated Implantation Failure), stellt sich die Frage nach den Ursachen. Heute steht die molekulare Diagnostik der Endometrium-

funktion im Zentrum des Interesses. So lässt sich z.B. die Rezeptivität des Endometriums (Endometriumphase, in welcher der Embryo implantieren kann) durch eine transkriptomische Signatur von 238 Genen in einer Endometriumbiopsie definieren (Endometrial Receptivity Array, ERA; Diaz-Gimeno, P. et al., Fertil. Steril 2011; 95:50–60).

Man stellte fest, dass das sogenannte „Window of Implantation“ (WOI) nicht bei allen Frauen gleich, aber für jede Frau in jedem Zyklus konstant ist (Diaz-Grimeno, F. et al. Fertil. Steril. 2013; 99:508–5017).

Bei 75% der Frauen soll der optimale Zeitpunkt genau 120 Std. nach Beginn der Progesteronunterstützung sein, und das WOI etwa drei Tage (P+4 bis P+6) betragen (Ruiz-Allonso, M. et al. Fertil. Steril. 2013; 100:818–824). Dies gilt für einen künstlichen Zyklus mit Östrogenstimulation ohne Eizellentwicklung.

Bei 25% der Frauen sei dieses jedoch entweder früher, später oder verkürzt und könnte in diesen Fällen ursächlich für ein Implantationsversagen sein.

Kernaussagen

- Probleme des Uterus können die Fertilität negativ beeinflussen.
- Bei vielen Fragen gibt es keine „Level-A“ Evidenz. Trotzdem sind vernünftige Therapieentscheide möglich.
- Gewisse Entitäten (Adenomyosis, intrauterine Adhäsionen, Uteruswanddefekte, chronische Endometritis) werden nicht selten unterdiagnostiziert. Man sollte danach suchen.
- Genetische Analysen des Endometriums sind derzeit noch experimentell, haben aber ein grosses Zukunftspotential.

So empfiehlt man heute, einen sogenannten „ERA-Test“, um das individuelle WOI festzustellen. Der folgende Embryotransfer geschieht dann entsprechend der Vorgabe. Erste Ergebnisse waren ermutigend (Ruiz-Allonso, M. et al. Hum. Reprod. 2014; 29:44–47), eine derzeit laufende prospektiv randomisierte Studie wird den Wert des ERA Test definitiv klären.

Kommentar und Empfehlung

- *Wir empfehlen einen ERA bei Frauen mit ausbleibender Implantation nach 3 Transfers von qualitativ „schönen“ Embryos. Dabei erhält die Patientin eine Oestrogenstimulation für ca. 2 Wochen. Dann zusätzlich vaginales Progesteron. Die Endometriumbiopsie wird auf 120 Std. nach P-Beginn geplant.*
- *Die Ergebnisse liegen nach etwa 2 Wochen vor.*
- *Heute muss die Probe nach Spanien versandt werden, die Kosten betragen ca. Fr 900.*

Wir danken Frau Prof. Rahel Kubik-Huch (Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden) und Herrn Prof. Gad Singer, (Institut für Pathologie, Kantonsspital Baden) für die Überlassung der MRI- und Histologiebilder.

