

Reproduktionsimmunologie – embryomaternaler Dialog

Teil 3 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 dritten Teil der Serie geht es um Menstruation, Implantation und den embryomaternalen Dialog.

Die klinischen Beobachtungen und das Wissen um genetische Faktoren in der oozytären Meiose und der embryonalen Mitose lenken den Blick neben dem Eizellfaktor auf immunologische Faktoren einer erfolgreichen oder einer gestörten Implantation. Ein wichtiges Bindeglied zwischen der Follikelreifung und der Implantation ist dabei die postovulatorische Progesteronsynthese im Corpus luteum. Ist die Progesteronbildung durch eine fehlerhafte Follikelentwicklung (Eizellfaktor)

beeinträchtigt, so führt dies zusätzlich zu einer Implantationsstörung, bedingt durch eine beeinträchtigte Transformation und Immunadaptation [1].

Implantation

Optimale Einnistungsbedingungen bestehen beim Menschen in einem engen Fenster von etwa vier bis fünf Tagen [2]. Aber sowohl davor als auch danach sind Implantationen möglich, dann jedoch mit verringerten Chancen auf eine Schwangerschaft oder einem erhöhten

Risiko für eine gestörte Implantation mit Folgen für den Gestationsverlauf [2]. Der Prozess der Einnistung wird in Apposition, Adhäsion und Invasion unterteilt und von sehr vielen Faktoren gesteuert [3]. Dazu zählen Hormone (vorwiegend Progesteron und vasoaktive Substanzen aus dem Corpus luteum: „vascular endothelial growth factor“ [VEGF], Relaxin) und vom Trophoblasten sezernierte Faktoren, etwa Wachstumsfaktoren und natürlich humanes Choriongonadotropin (hCG) [4, 5]. Die Adhäsion des Embryos erfolgt über spezielle Brückenproteine an der luminalen Seite der endometrialen Epithelzellen. Das Endometrium besteht im Wesentlichen aus vier Zellarten:

- Epithelzellen,
- endometriale Stromazellen,
- Endothelzellen und
- immunkompetente Zellen [6].

Unter dem Einfluss von Östrogenen proliferiert das Endometrium nach der Menstruationsblutung. Es besteht am Ende der Proliferationsphase aus langgestreckten, epithelialen Drüsenschläuchen, gestreckten Gefäßen und einem stromalen Gewebeverband (vorwiegend Fibroblasten; wenige, verschiedene Immunzellen). Erst unter dem Einfluss von Progesteron wird das Endometrium transformiert. Die Drüsenschläuche erscheinen spiralförmig und die Zellen sezernieren Zytokine in das Cavum uteri (Sekretionsphase). Auch die Gefäße entwickeln sich spiralförmig. Diese endometriale Zytoarchitektur bleibt nur unter ständigem Progesteroneinfluss erhalten. Im natürlichen Zyklus fällt durch Apoptose der Zellen des Corpus luteum der Progesteronspiegel ab und die Menstruationsblutung findet statt [7].

Im Falle einer Schwangerschaft wird das Corpus luteum durch hCG am

Tab. 1: Immunakteure vor und in der Schwangerschaft*

Immunzellen/ Hormone	follikuläre Phase	Lutealphase	frühe Schwangerschaft	fetales Wachstum	Geburt
uNK-Zellen CD56-bright	(+)	++++	++++	++	+
T-Zellen	(+)	+	+	++	+++
antigenpräsen- tierende Zellen	+	+	+	+	+
extrazelluläre Vesikel	(+)	+	++	+++	++++
Progesteron/ Estradiol/ Glukokortikoide	-/+++/-	+++/>+++/-	++++/>+++/>+	++++/>+++/>+	+/>+/>++
hCG	-	-/>++	++++	+	+

* unterschiedliche Besiedlung von Endometrium/Dezidua mit Immunzellen/immunogen wirkenden Hormonen; uNK-Zellen = uterine natürliche Killerzellen; hCG = humanes Choriongonadotropin; nach einer Idee von [17]

Leben erhalten und die Progesteronproduktion setzt sich fort. Findet eine Einnistung statt, so dezidualisiert das Endometrium. Die Zellen des Trophoblasten durchbrechen die Basalmembran der endometrialen Drüsen und bilden den extravillösen Anteil des Trophoblasten (Ort der Immunmodulation). Andere Anteile des Trophoblasten invadieren zwischen die Endothelzellen und bekommen so Kontakt zur mütterlichen Blutversorgung (villöser Trophoblast, später Zotten mit synzytialen Überzug, Ort des Stoffaustausches). Die Aktivität der Invasion ist überwiegend von der Vitalität (Zellteilungsrate, Metabolismus) des Trophoblasten abhängig [8]. Der Prozess der Invasion der Trophoblastzellen in das endometriale Stroma und in die mütterlichen Gefäße wird unterstützt durch die Produktion von Proteasen, sogenannter Matrix-Metalloproteasen (MMP). Der Implantationsprozess ist genetisch sehr komplex verankert. Ein kommerzieller Rezeptivitätsassay (z. B. ERA®-Test) untersucht beispielsweise 238 Gene, die möglicherweise mit der Rezeptivität des Endometriums assoziiert sind [9].

Aus klinischen Studien wissen wir, dass die Proliferationsphase zwar wichtig ist, um eine gute Gebärmutter-schleimhaut aufzubauen, es jedoch für eine erfolgreiche Implantation keine Rolle spielt, wie lange diese Proliferationsphase dauert [10]. Mit wahrscheinlich gewissen Grenzen überaltert das Endometrium auch in sehr langen Proliferationsphasen nicht [11]. Erst mit der Ovulation und der Progesteronbildung beginnt sich das Implantationsfenster zu öffnen und erreicht sein Maximum nach etwa 120 Stunden [12].

Immunologische Adaptation

Wir wissen heute, dass sich mit der Ovulation die Population an immunkompetenten Zellen im sekretorischen Endometrium erheblich verändert. Dies mag auch der Grund dafür sein, dass Störungen zum Zeitpunkt des Eisprungs einen größeren, sogar günstigen Effekt auf die Wahrscheinlichkeit einer Konzeption haben als zum Zeitpunkt der mutmaßlichen Implantation (Hazard Ratio 1,47 gegenüber 1,31) [13]. Im transformierten, sekretorischen Endometrium erhöht

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

© VioletaStoimenova / Getty Images / iStockphoto (Symbolbild mit Fotomodell)



sich gegenüber der Proliferationsphase die Zahl der CD45-positiven Immunzellen (Leukozyten). In der mittleren Sekretionsphase beträgt ihr Anteil fast 30% aller Zellen im endometrialen Stroma (Prädezidua) und etwa 70% aller dieser Leukozyten sind uterine natürliche Killerzellen (CD56-bright) [14]. Die Expression des Oberflächenmarkers CD56 ist bei den uterinen natürlichen Killerzellen 20× höher als bei den peripheren uterinen Killerzellen und diese Differenzierungslinie der natürlichen Killerzellen ist deutlich weniger zytotoxisch als die peripherer Killerzellen [15]. Ihre immunogenen Eigenschaften werden über aktivierende und inhibierende Rezeptoren reguliert.

T- und B-Zellen kommen im sekretorischen Endometrium zunächst verhältnismäßig selten vor. Plasmazellen im Endometrium (CD138 positive Leukozyten) beziehungsweise CD16-positive und CD57-positive Zellen sollten im Endometrium nur in sehr geringer Anzahl vorhanden sein, da sie vorwiegend zytotoxische Funktionen haben und Ausdruck eines überwiegend defensiven Endometriums oder einer Endometritis sind (**Tab. 1**) [16, 14, 17]. Die Immunzellen im sekretorischen Endometrium

können von extern über das Blut aber auch durch Teilung von gewebsständigen Immunzellen rekrutiert werden. Somit kann sich die Immunitätslage in einer Schwangerschaft durchaus auf die immunologischen Reaktionen in Folgeschwangerschaften auswirken [18].

Menstruation und Endometriose

Das mittlere, sekretorische Endometrium (Prädezidua) mit seinen vielen unterschiedlichen Immunzellen ist ein immunologisch komplexes Organ. Mit jeder Menstruationsblutung werden alte Immunzellen abgestoßen, und mit dem neuen Zyklus findet eine neue, immunologische Konditionierung, auf möglicherweise neue Partner, statt. Nur weniger als 1% der Säugetiere haben einen mit dem Menschen vergleichbaren Menstruationszyklus [19, 20]. Andere Säugetiere haben einen Brunstzyklus oder Östrus. Es gibt keine Blutungen (Ausnahme Hund). Die Dauer schwankt zwischen einer Woche (viele Nagetiere) über sechs Monate (z. B. Hund) bis zu einem Jahr (z. B. Reh). Im Gegensatz zu fast allen anderen Säugetieren ist damit eine Frau jeden Zyklus (Monat) fruchtbar. Die Fruchtbarkeit wird nicht durch externe Faktoren wie beim Östrus

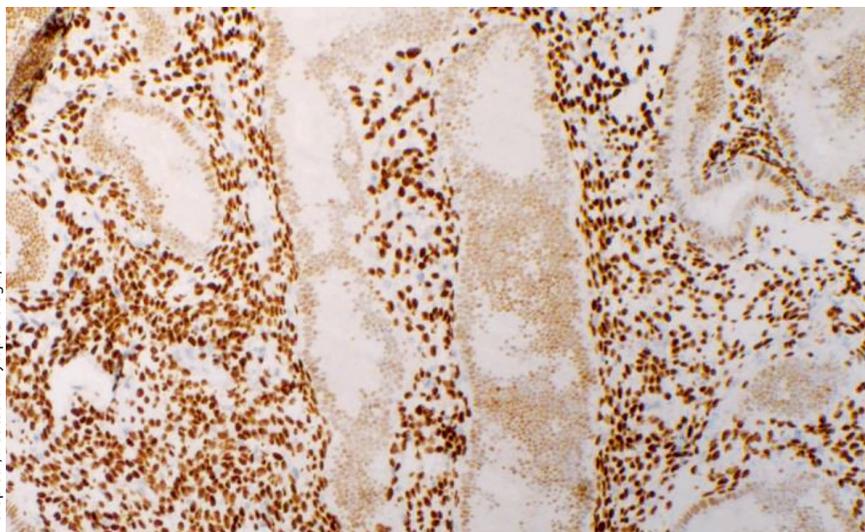


Abb. 1: Endometriumbiopsat vom 19. Zyklustag; Hohe Progesteronrezeptordichte im Stroma auf den immunkompetenten Zellen und damit deutlich höher als in den Drüsenzellen

gesteuert. Das späte, sekretorische Endometrium bei Frauen, ohne Eintritt einer Schwangerschaft, könnte man als entzündliches Gewebe betrachten [20]. Zytokine der endometrialen Immunzellen können systemisch wirksam werden [20]. Das würde entsprechende klinische Beobachtungen in der späten Lutealphase vielleicht erklären (prämenstruelles Syndrom, Schmerzen, Leistungstief, Infektanfälligkeit u. ä.). Fehlfunktionen im Endometrium und der menstruellen Abstoßung, möglicherweise auch durch Infekte getriggert, können Ursache der Endometriose sein [21, 22].

Embryomaternaler Dialog – HLA-System und Killerzellen

Es ist eine enorme Leistung des Endometriums, zwischen unerwünschten pathogenen Zellen (z. B. Bakterien und Chlamydien, vielleicht auch Viren) und erwünschten Zellen wie semiallogenen oder holoallogenen Embryozellen (bei Eizellspende) zu unterscheiden [23]. Das gelingt dem Endometrium nur im Einnistungsfenster. Spermien im präovulatorischen Genitaltrakt könnten eine immunkonditionierende Wirkung haben. Die menschliche Blastozyste, die am fünften bis sechsten Tag nach der Befruchtung aus der Eizellhülle schlüpft, besteht aus 200–400 Zellen. Im Endometrium stehen ihr hier viele 1.000 Drüsen-, Stroma- und Immunzellen gegenüber.

Bei Letzteren handelt es sich hauptsächlich um uterine Killerzellen. Die von den uterinen Killerzellen produzierten Zytokine helfen dem menschlichen Embryo bei seiner Implantation: Trophoblasteninvasion durch zelluläre Proliferationssteigerung, Sekretion von unter anderem „granulocyte-colony stimulating factor“ (G-CSF), „transforming growth factor“ (TGF), Interleukine, Tumornekrosefaktor (TNF)- α , der Stimulierung der Neuvaskularisation durch die Bildung von Spiralarterien unter anderem durch VEGF und der Stimulation regulatorischer T-Zellen (lokale Immunsuppression durch vor allem G-CSF) [24, 25]. Vor dem Schlüpfen der Blastozyste versteckt sich der Embryo, der aus wenigen Zellen besteht, in der Zona pellucida, die das mütterliche Immunsystem für eine eigene Zelle halten muss. Erst mit dem Schlüpfen wird der fremde Embryo dem mütterlichen Immunsystem bekannt.

Aufgrund vorwiegend genetischer Faktoren (Störungen der Meiose und der späteren Mitose, siehe Teil 2 der Serie) zeigen menschliche Embryonen oft ein schlechtes Entwicklungsverhalten. Im Gegensatz zu anderen Säugetierembryonen entwickeln sich nur etwa 50 % von ihnen zu Blastozysten. Diese Blastozyste ist bei der Invasion umgeben von den uterinen Killerzellen (CD56-bright), die viele Granula enthalten, sodass sie früher Körnchenzellen genannt wurden.

Diese Granula im Zytosol der uterinen Killerzellen enthalten unter anderem die oben genannten Wachstumsfaktoren. Sehr wichtige Co-Faktoren bei der Stimulation der uterinen Killerzellen sind hCG und Progesteron [26]. Deshalb finden wir eine hohe Progesteronrezeptordichte auf den Killerzellen im sekretorischen Endometrium (**Abb. 1**). Die uterinen Killerzellen sind nach heutiger Auffassung die „Bodyguards“ des Embryos. Sie interagieren mit ihm über seine HLA-C-Signatur (**Abb. 2**) [15].

Im System der humanen Leukozytenantigenen (HLA) unterscheidet man die klassischen (sehr polymorph, Klasse 1 [A,B,C] und Klasse 2 [DR, DQ, DP]) von den nicht klassischen Genen (wenig polymorph, HLA-E, HLA-F, HLA-G) auf dem Chromosom 6. HLA-Moleküle werden in der Zelle mit Antigenfragmenten beladen und präsentieren diese an der Zelloberfläche. Zytotoxische CD8-T-Lymphozyten erkennen nur HLA-Klasse-1-Moleküle, wodurch die klonale Vermehrung der CD8-T-Lymphozyten initiiert wird (zelluläre Immunantwort). CD4-Lymphozyten dagegen erkennen nur HLA-Klasse-2-Moleküle, die ihnen von antigenpräsentierenden Zellen dargeboten werden. CD4-T-Lymphozyten regen nach ihrer Aktivierung unter anderem B-Lymphozyten zur Differenzierung in Plasmazellen an (humorale Immunantwort). Somit werden auf HLA-Klasse-1-Antigenen vorrangig intrazellulär synthetisierte Proteinfragmente (wichtig: paternal codierte Peptide) präsentiert, während auf HLA-Klasse-2-Antigenen vor allem phagozytierte, zunächst extrazelluläre Proteine gebunden werden. Das erklärt auch, warum HLA-Klasse-1-Moleküle auf fast allen kernhaltigen Körperzellen vorkommen, denn potenziell kann jede Körperzelle von einem Erreger befallen werden. Die Expression von HLA-Klasse-2-Molekülen ist hingegen auf phagozytierende Zelltypen wie Monozyten, dendritische Zellen, Makrophagen sowie B-Lymphozyten beschränkt [17].

Der menschliche Embryo exprimiert von den klassischen HLA-Antigenen lediglich das polymorphe HLA-C sowie die nicht klassischen, oligomorphen HLA-E- und HLA-F- und HLA-G-Moleküle. Die regulären HLA-Moleküle A und B der klassischen, starken immuno-

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

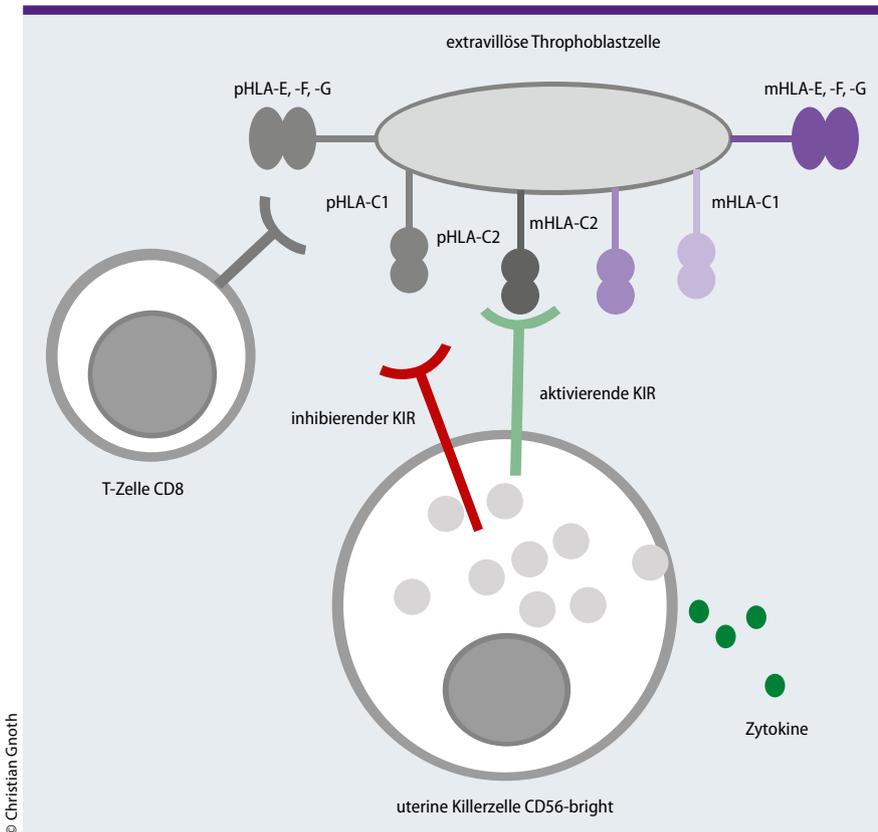
Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.



© Christian Gnoth

Abb. 2: Der zelluläre, lokale, embryomaternal Dialog ist eine Balance zwischen Förderung und Hemmung der trophoblastären Invasion: paternales humanes Leukozytenantigen(pHLA)-C2 aktiviert deziduale Killerzellen (schütten vermehrt Zytokine aus für optimale Trophoblasteninvasion) und zytotoxische CD8-T-Zellen (in Frühschwangerschaft nur wenige in Dezidua); Allotyp pHLA-C1 inhibiert vorwiegend uterine Killerzellen, daher suboptimale Invasion; HLA-E, -F und -G des extravillösen Trophoblasten haben durch Präsentation paternalen Antigene modulierende Einflüsse auf Aktivierung der Killer- und CD8-T-Zellen; mHLA = maternales HLA; KIR = „killer cell immunoglobulin-like receptors“ [28, 30, 31, 32].

logischen Signatur fast aller kernhaltigen Zellen fehlen ihm. Für die vom Embryo modulierte mütterliche Immunantwort ist insbesondere der Kontakt zwischen dem extravillösen Trophoblasten und den dezidualen natürlichen Killerzellen von großer Bedeutung. Sie sind, wie gesagt, die häufigste Immunzellpopulation in der Dezidua und machen 50–70 % aller Immunzellen aus. Sie haben nur eine schwache Zytotoxizität. Die Zahl der natürlichen Killerzellen nimmt im Verlauf der Schwangerschaft nach einem Maximum im ersten Trimenon wieder ab (Tab. 1). Die „killer cell immunoglobulin-like receptors“ (KIR) sind von besonderer Bedeutung, da sie die HLA-C-Moleküle auf dem fetalen Trophoblasten erkennen. Diese Interaktion mit den HLA-

C-Molekülen reguliert die Aktivität der Killerzellen. Wir kennen aktivierende und inhibierende KIR. Bisher wurden auf dem Chromosom 19 16 KIR-Gene charakterisiert, die aktivierende (6 Gene) oder inhibierende (10 Gene) Eigenschaften haben. Fehlen beide Allele der aktivierenden KIR-Gene (KIR AA Haplotyp), ist diese genetische Konstellation mit Fertilitätsstörungen assoziiert. Bisher gibt es aus populationsgenetischen Untersuchungen lediglich Daten für die aktivierenden KIR-Rezeptoren KIR2DS1, KIR2DS4, KIR2DS5 und KIR3DS1. Der Grund dafür ist, dass die anderen Gene für die aktivierenden KIR2DS2 und KIR2DS3 zentromernah außerhalb des Rekombinations-Hotspots auf dem Chromosom 19 liegen, so-

mit nicht sehr ungleichmäßig verteilt sind und folglich ihre Bedeutung nicht einfach zu charakterisieren ist [25, 15].

Gewisse HLA-C-Allele aktivieren die KIR weniger stark, vor allem dann, wenn sie bei beiden Elternteilen ähnlich vorkommen oder sogar vorwiegend inhibieren. Für den Implantationsprozess ist das offenbar vor allem dann nachteilig, wenn zusätzlich die aktivierenden KIR fehlen. Das hat eine gestörte Plazentation zur Folge [27].

Wir kennen derzeit über 6.000 HLA-C-Allele. Diese werden zur besseren Übersicht in zwei molekulargenetisch definierte Hauptgruppen (C1 und C2) eingeteilt. Populationsgenetische Untersuchungen zeigen für C1 eine vorwiegend Killerzellinhibition mit gestörter Implantation und für C2 eine überwiegende Killerzellaktivierung. Ist beispielsweise der aktivierende Killerzellrezeptor KIR2DS1 homozygot vorhanden (BB-Genotyp), folgt eine normale bis sehr gute Aktivierung der Killerzellen, egal durch welche HLA-C-Allele [28] (Abb. 2). Insofern ist die Killerzellrezeptortypisierung bei der Wunschmutter wichtig und sticht die HLA-C-Typisierung bei Verdacht auf Implantationsstörungen der Wunscheltern [29, 30].

Immunologische Adaptation im Schwangerschaftsverlauf

Im Verlauf einer normalen Schwangerschaft steigt die Zahl der T-Zellen kontinuierlich an. Antigen produzierende dendritische Zellen bleiben weitgehend konstant. Die T-Lymphozyten gehören zur adaptiven Immunität und weisen an ihre Oberfläche die CD4- und CD8-Oberflächenmoleküle als Marker auf. Die CD4-Zellen lassen sich nach ihrem Zytokinexpressionsprofil in unterschiedliche, funktionelle Gruppen einteilen (T-Helferzellen, T-Suppressorzellen, regulatorische T-Zellen). Der Verlauf einer Schwangerschaft ist also von einer ganz spezifischen und besonderen Zusammensetzung dieser Immunzellen in der Dezidua charakterisiert und damit von einer unterschiedlichen Immunadaptation: von der zellulären Immunantwort im ersten Trimenon über eine mehr humorale Immunreaktion im zweiten und dritten Trimenon (Tab. 1). Antipaternale Antikörper tauchen daher erst nach der 14.–16. Schwan-

gerschaftswoche auf [33]. Das spielt eine Rolle bei wiederholten Aborten [34].

Ein weiterer, wichtiger Akteur der Immunreaktion in einer Schwangerschaft ist, wie gesagt, Progesteron [26]. Progesteron trägt durch vielfältige direkte und indirekte Wirkungen zu einem anti-inflammatorischen Milieu bei [1]. Auf zellulärer Ebene beeinflusst Progesteron die T-Zelldifferenzierung und Interleukin-Produktion. Zusätzlich wirkt Progesteron direkt am zytosolischen Glukokortikoidrezeptor. Die Glukokortikoide selbst und auch hCG und Östradiol beeinflussen die T-Zell-Subpopulationsdifferenzierung und Aktivierung von regulatorischen T-Zellen (**Tab. 1**). Daraus werden im Studiensetting durchaus klinische Konsequenzen abgeleitet [15].

Ein aktuelles Forschungsgebiet ist die Untersuchung von exzellulären Vesikeln (EV), die unter anderem Mikro-RNA enthalten. Diese EV sind Gegenstand

intensiver Forschung, da sie einen weiteren, immunogenen Kommunikationsweg darstellen (Chrosstalk zwischen Immun- und Trophoblastzellen) [17].

Jenseits dieser Immunregulationen kennen wir einen weiteren Akteur in der Schwangerschaftsimmunologie: In sehr geringer Anzahl gehen fetale Stammzellen auf die Mutter über (Mikrochimären). Auch Zellen der Mutter können auf den fetalen Organismus übergehen. Diese genetisch fremden Zellen können über viele Jahre persistieren. Es wird postuliert, dass der schwangerschafts-assoziierte Mikrochimärismus ein erhöhtes Risiko für spätere Autoimmunerkrankungen der Mutter in sich birgt [35].

Implantationsstörungen können näher diagnostiziert werden und sind im gewissen Maße auch einer allerdings oft mehr empirischen Therapie zugänglich. Darauf wird im vierten Teil dieser Serie eingegangen werden.

Literatur



als Zusatzmaterial unter <https://doi.org/10.1007/s15013-024-5917-7> in der Online-Version dieses Beitrags



Prof. Dr. med. Christian Gnoth

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



Prof. Dr. med. Peter Mallmann

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Universitätsklinik Köln
peter.mallmann@uk-koeln.de

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.