Das Implantationsfenster: Zellbiologische Grundlagen der Invasivität des Trophoblasten und der Rezeptivität des Endometriums

H.-W. Denker, Essen

An der Aufdeckung der zellbiologischen Mechanismen der Embryoimplantation besteht gesteigertes Interesse, seit deutlich geworden ist, daß Implantationsstörungen nach In-vitro-Fertilisierung und Embryotransfer zum guten Teil für die immer noch unbefriedigenden Erfolgsraten dieses Verfahrens verantwortlich zu sein scheinen. Auch besteht in zunehmendem Maß das Bedürfnis, zum besseren Verständnis der hohen Rate von frühembryonalem Fruchttod beim Menschen zellbiologische Daten über wahrscheinlich daran beteiligte Implantationsstörungen beizusteuern. Die klassischen Konzepte über die Physiologie der Implantation beruhen vor allem auf deskriptiven morphologischen und auf endokrinologischen Untersuchungen. Sie haben wenig Ansätze für therapeutisches Eingreifen geliefert. In jüngster Zeit wird in einer Reihe von Untersuchungen die Anwendung moderner Konzepte der Zellbiologie auf den Implantationsvorgang versucht; es steht dahinter die Hoffnung, auf diesem Weg nicht nur zu neuen experimentellen Ansätzen, sondern auch zu neuen therapeutischen Konzepten kommen zu können. Diese neue zellbiologische Sicht wird im Mittelpunkt des Vortrags stehen.

Die **klassischen Konzepte** zur Implantationsphysiologie postulieren, daß die Implantation eingeleitet wird, wenn 1) der Trophoblast (bzw. Subpopulationen von ihm) ein Stadium der „Invasivität" erreicht hat und 2) das Endometrium sich im Zustand der „Rezeptivität" befindet (**„Implantationsfenster"**). Der „rezeptive" Zustand des Endometriums wird durch Steroidhormone eingestellt, wobei viele Fragen der Feinmodulation unklar geblieben sind (insbesondere für alle anderen Arten außer den Laboratoriumsnagern). Die zellbiologische Basis sowohl der Invasivität als auch der Rezeptivität blieb dabei weitgehend unverstanden. Das Konzept der endometrialen „Rezeptivität" ist für den Menschen weitgehend ein Postulat geblieben; es beruht im wesentlichen auf Versuchen zum asynchronen Embryo-Transfer bei Nagetieren und beim Kaninchen. Die tierexperimentellen Arbeiten weisen darauf hin, daß die Einleitungsphase des komplexen Implantationsvorgangs besonders kritisch zu sein scheint.

Zellbiologisch betrachtet steht im Mittelpunkt der Einleitungsphase der Implantation die Interaktion zwischen zwei Epithelien, Trophoblast und Uterusepithel, über ihre apikalen Zellpole. Die apikalen Plasmamembranen beider Partner adhärieren aneinander, was bei den invasiven Implantationstypen von einer Penetration des Trophoblasten durch das Uterusepithel in das endometriale Stroma gefolgt wird. Daß die apikalen Plasmamembranen von Trophoblast und Uterusepithel die Fähigkeit zur gegenseitigen Adhäsion entwickeln, scheint ein kritischer Schritt bei der Implantationseinleitung zu sein. Dieses Phänomen kann als ein zellbiologisches Paradoxon bezeichnet werden, da die apikalen Plasmamembranen von Epithelien normalerweise nicht adhäsiv sind (*Denker*, 1986, 1988, 1990). Obwohl zellbiologisch ungewöhnlich, so ist dieser Vorgang doch nicht ohne Beispiel in der Embryonalentwicklung: Ein Blick auf Vorgänge der Embryogenese wie den Neuralrohrschluß und die Bildung des sekundären Gaumens zeigt, daß Epithelien durchaus Zustände annehmen können, in denen sie vermittels ihrer apikalen Plasmamembran zelluläre Kontakte aufnehmen können. Der Seitenblick auf solche embryologischen Vorgänge erweist sich als sehr hilfreich bei der Entwicklung einer neuen Sicht der Zellbiologie der Implantationsvorgänge.

Differenzierungsphysiologisch können in erster Näherung grob zwei Zustandsformen von Zellen definiert werden: 1) der fibroblastoide/mesenchymale Phänotyp, der keine stabile Zellpolarität zeigt (z. B. keine größeren, in ihrer Unterschiedlichkeit stabil aufrechterhaltenen Membrandomänen), und der die individuelle Motilität von Zellen prinzipiell zuläßt; 2) der epitheloide Phänotyp, für den eine polare Organisationsform der Zellen charakteristisch ist (apikale und

basolaterale Membrandomänen unterschiedlicher Zusammensetzung sowie Junktionen mit Nachbarzellen und eine bestimmte Organisationsform des Zytoskeletts bleiben relativ stabil aufrechterhalten; die Zellen können sich als Zellverband verformen, z. B. bei der Wundheilung, doch kaum als Einzelzellen mobil werden). Die Anwendung dieses zellbiologischen Konzepts auf die Embryoimplantation führt zu dem Postulat, daß der Trophoblast der Blastozyste, wenn er invasiv wird, einen Teil seiner typisch epithelialen Organisationsform aufgeben muß: Er muß z. B. an seiner apikalen Plasmamembran untypischerweise Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle oder Zell-Matrix-Adhäsionsmoleküle exprimieren und die Motilitätseigenschaften seines Zytoskeletts ändern. Ähnliches gilt für das Uterusepithel, wenn es in die „rezeptive Phase" eintritt. Interessant erscheint nun, daß entsprechend den in der letzten Zeit erhobenen Befunden nicht etwa nur gezielt Adhäsionsmoleküle in diesen Membranen exprimiert werden, sondern daß in konzertierter Aktion eine große Zahl von Differenzierungsmarkern dieser Zellen geändert werden. Das Programm wird offenbar in der Weise geändert, daß ein Teil des Epithel-typischen Programms aufgegeben wird. Die Änderungen umfassen sowohl Eigenschaften der Plasmamembran (apikal, lateral, basal) als auch die Organisationsform des Zytoskeletts und die Aktivität des intrazellulären/transzellulären Transports.
Aus diesen Untersuchungen ergibt sich einerseits eine rationale Basis für die Eingrenzung bei der Suche nach den an der Embryoimplantation beteiligten Adhäsionsmolekülen. Andererseits fördern sie einen interessanten neuen Aspekt bezüglich der Steroidhormonwirkung am Endometrium zutage: Die Möglichkeit, daß es sich zumindest zum Teil um einen Angriff an Schlüsselgenen für Differenzierungsvorgänge handelt, die auch in der Embryonalentwicklung für „Schalterstellungen" von Bedeutung sind.

Dreiländertagung Fertilität und Sterilität

Zusammenfassender Bericht

p. 36 - 38

29. Mai bis 1. Juni 1991
Goslar, Kongreßzentrum
„Der Achtermann"

Dreiländertagung „Fertilität und Sterilität" der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität, gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft zum Studium der Sterilität und Fertilität und der Schweizerischen Gesellschaft für Fertilität und Sterilität.