

A detailed illustration of a petri dish containing a light blue liquid medium with numerous small, grey, spherical particles. A glass pipette tip is shown on the left, with a red, segmented, worm-like structure emerging from it. The background is white.

# KONZEPT FÜR IVF-ZENTREN

VON

## ZOTZ|KLIMAS - DAS INTERDISZIPLINÄRE EINSENDELABOR

LABORATORIUMSMEDIZIN  
HÄMOSTASEOLOGIE  
MEDIZINISCHE GENETIK  
ZYTOLOGIE UND PATHOLOGIE



## LIEBE KOLLEGIN, LIEBER KOLLEGE

ZOTZ|KLIMAS verfügt über ein breites Spektrum der Diagnostik für IVF-Zentren durch unsere Expertise in den Bereichen Genetik, Pathologie und Labor - unter einem Dach. Ergänzt wird dies durch den Bereich der Polkörperdiagnostik (Polaris - Institut für Polkörper-Analytik).

Bereits seit vielen Jahren sind wir in diesen Bereichen spezialisiert und verfügen über modernste diagnostische Verfahren.

Zur Verbesserung der Erfolgsquote können wir umfassende Diagnostik aus einer Hand zur Verfügung stellen und individuelle Konzepte des IVF-Zentrums begleiten.

Verstärkt wird unser Team jetzt durch Dr. med. Benjamin Rösing, der lange Zeit in der Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universität Aachen leitend tätig war.

Gerne können wir in einem gemeinsamen Gespräch die für Ihr Institut gewünschten diagnostischen Abläufe abstimmen sowie Therapieempfehlungen optimieren. Die Abrechnungsmodalitäten können, so gewünscht, angepasst werden.

Unser Ziel ist es, die Anstrengungen zur Erhöhung der Erfolgsquote beim Kinderwunsch unserer Patientinnen so optimal wie möglich zu unterstützen.

Gerne wollen wir dies in einem persönlichen Dialog mit Ihnen besprechen.



PD Dr. med. Rainer B. Zotz



Dr. med. Dietmar Klimas



Dr. med. Benjamin Rösing

## UNSER LEISTUNGSSPEKTRUM AUF EINEN BLICK

### LABORDIAGNOSTIK

- ▶ Breites humangenetisches Laborspektrum mit umfassenden speziellen Panels zur Abklärung weiblicher und männlicher Infertilität
- ▶ KIR-Typisierung - Analyse zur Präzision des embryo-maternalen Crosstalks
- ▶ Carrier-Screening zur Abklärung der Anlageträgerschaft rezessiver Erkrankungen
- ▶ Einzelgenanalyse bis zur vollständigen Exomanalyse - auch zur Qualitätsverbesserung von Samenbanken
- ▶ Polkörperdiagnostik  
im kryokonservierten Zyklus mit sehr attraktivem Preis
  - ▶ in 36 Stunden beim Frischzyklus - siehe Preisliste
  - ▶ für € 220,00 pro Eizelle im kryokonservierten Zyklus
- ▶ Endometriumdiagnostik zur Erfassung der endometrialen Rezeptivität
- ▶ Mikrobiomdiagnostik mit NGS ( next generation sequencing )  
und Therapieempfehlung in Zusammenarbeit mit dus.ana-Düsseldorf.Analytik
- ▶ Reproduktive Endokrinologie mit Therapieempfehlung
- ▶ Diagnostik von Hämostasestörungen bei Implantationsversagen, Abort und Präeklampsie

## UNSERE EXPERTEN

### HUMANGENETIK

**Dr. med. Diana Mitter**

Fachärztin für Humangenetik  
Ärztliche Leitung Medizinische Genetik

**Dr. med. Robert Maiwald**

Facharzt für Humangenetik  
ABMG certified Specialist Clinical Molecular Genetics | Clinical Cytogenetics

**Claudia Behrend**

Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe - Medizinische Genetik  
Ärztliche Leitung der Zytogenetik

**Dr. rer. nat. Bärbel Überlackner**

Diplom-Biologin  
Bereichsleitung Molekulargenetik

### REPRODUKTIVE ENDOKRINOLOGIE

**Dr. med. Benjamin Rösing**

Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Schwerpunkt Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

### GERINNUNGSDIAGNOSTIK

**PD Dr. med. Rainer B. Zotz**

Facharzt für Laboratoriumsmedizin  
Transfusionsmedizin  
Hämostaseologie

**Dr. med. Dagmar Lammerting**

Fachärztin für Laboratoriumsmedizin

### ENDOMETRIUMDIAGNOSTIK

**Sibylle Spieth**

Fachärztin für Pathologie | MIAC

### MIKROBIOMDIAGNOSTIK

**PD Dr. Dr. med. Patrick Finzer**

Facharzt für Laboratoriumsmedizin | Mikrobiologie  
dus.ana - Düsseldorf.Analytik

## BERATUNG UND DIAGNOSTIK BEI KINDERWUNSCH

- ▶ **DÜSSELDORF**  
IMMERMANNSTR. 65 A | 40210 DÜSSELDORF
- ▶ **KÖLN**  
BONNER STRASSE 178 | 50968 KÖLN
- ▶ **AACHEN**  
THEATERPLATZ 6 - 12 | 52062 AACHEN

### ZWEIGSTELLEN

- ▶ **DUISBURG**  
KÖNIGSTR. 53 | 47051 DUISBURG
- ▶ **ESSEN**  
RÜTTENSCHIEDER STR. 14 | 45128 ESSEN
- ▶ **KREFELD**  
VIOLETTSTR. 92 | 47800 KREFELD
- ▶ **MÖNCHENGLADBACH**  
am ELISABETH-KRANKENHAUS  
HUBERTUSSTR. 100 | 41239 MÖNCHENGLADBACH

### KONTAKT

Tel.: 0211 27 101 117  
E-mail: [kinderwunsch@zotzklimas.de](mailto:kinderwunsch@zotzklimas.de)

Ihr zuständiger Ansprechpartner: Herr Jan Vogt | 0174 685 47 94

# DIE PREISSTRUKTUR UNSERER LEISTUNGEN

Humangenetische Beratung	Leistung der GKV   Leistung der PKV
Humangenetische Labordiagnostik	Leistung der GKV   Leistung der PKV
Labordiagnostik   Hämostaseologie	Leistung der GKV   Leistung der PKV
Polkörperdiagnostik	In der Regel Privatleistung siehe Preisliste*
KIR–Typisierung	In der Regel Privatleistung siehe Preisliste*
Endometriumdiagnostik	In der Regel Privatleistung siehe Preisliste*
Mikrobiomdiagnostik	In der Regel Privatleistung siehe Preisliste*
Carrier-Screening	In der Regel Privatleistung siehe Preisliste*

*\*Bei Privatpatienten können bei Bedarf Kostenvoranschläge für die KV erstellt werden*

## PREISLISTE

▶ <b>ENDOMETRIUMDIAGNOSTIK</b>	
ENDOMETRIALE REZEPTIVITÄT	
ANALYSE DES PROLIFERATIONSGRADES	
HE, PAS, ÖSTROGEN, PROGESTERON, KI-67	€ 168,46
MONITORING   ZWEI UNTERSUCHUNGEN	€ 298
PLASMAZELLMARKER	€ 40
▶ <b>KIR-TYPISIERUNG</b>	€ 167,67
▶ <b>MIKROBIOM (ENDOMETRIAL/VAGINAL)</b>	€ 198,17
▶ <b>CARRIER-SCREENING</b>	
ABHÄNGIG VON ANZAHL DER GENE	€ 300 - 1.400
EXOM AUF ANFRAGE	



# POLKÖRPER-DIAGNOSTIK

## ARRAY-CGH ODER NGS

### FÜR UMFASSENDE ERGEBNISSE

Frischtransfer				Kryokonservierung
Anzahl der Eizellen	Preis	Anzahl der Eizellen	Preis	Preis
1 - 2	€ 1.000	8	€ 2.250	€ 220 / Eizelle*
3	€ 1.400	9	€ 2.420	
4	€ 1.570	10	€ 2.590	
5	€ 1.740	11	€ 2.760	
6	€ 1.910	12	€ 2.930	
7	€ 2.080			

\* Die o. g. Preise sind Preise/ Probe. D.h. sie beziehen sich auf den Ansatz von gepoolten Polkörpern (1. und 2. Polkörper einer Eizelle in einem Reaktionsansatz). Auf Wunsch kann jeder Polkörper einzeln untersucht werden. Der Preis wird entsprechend angepasst. Sollte mit dem eingesandten Material keine Array-CGH-Analyse möglich sein (z.B. fragmentierte Polkörper), berechnen wir lediglich eine Aufwandspauschale von € 175,-.

## FISH-METHODE

### ZUR DIFFERENZIERUNG KOMPLEXER FRAGESTELLUNGEN BEI TRANSLOKATIONEN

Anzahl der Eizellen	Preis
Nach Vorabsprache	Nach Vorabsprache

## FISH-METHODE

### Aneuploidiediagnostik zu 6 Chromosomen 13,16,18,21,22 , X

Anzahl der Eizellen	Preis
1-8	€ 390
9-16	€ 540

Transportkosten werden nach Aufwand berechnet und können vorab erfragt werden.

## GENETIK

### WELCHE GENETISCHEN UNTERSUCHUNGEN WERDEN VON UNS ANGEBOTEN?

- ▶ Chromosomenanalyse bei beiden Partnern
- ▶ Chromosomenanalyse am Abortgewebe
- ▶ Spezifische genetische Analysen zur Abklärung einer Infertilität bei der Frau
  - bei Verdacht auf eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz (FraX-Prämutation, Genpanel\*)
  - bei Verdacht auf ein Adrenogenitales Syndrom (AGS) (Genpanel\*\*)
- ▶ Spezifische genetische Analysen zur Abklärung einer Infertilität bei dem Mann
  - Analyse der AZF-Region auf dem Y-Chromosom
  - Analyse des CFTR-Gens bei Verdacht auf CAVD
  - Genpanel bei männlicher Infertilität\*\*\*
- ▶ Analyse zur Abklärung einer Anlageträgerschaft für eine Cystische Fibrose und erweitertes Carrier-Screening für schwere, genetisch bedingte Erkrankungen bei Kindern

### WARUM IST EINE GENETISCHE DIAGNOSTIK EMPFEHLENSWERT?

Die Abklärung der Ursachen für einen unerfüllten Kinderwunsch ist entscheidend für die weitere Kinderwunschbehandlung und Therapie. Sofern eine genetische Ursache für die Unfruchtbarkeit bzw. die wiederholten Fehlgeburten nachgewiesen wurde, können die weiteren Schritte entsprechend angepasst und geplant werden.

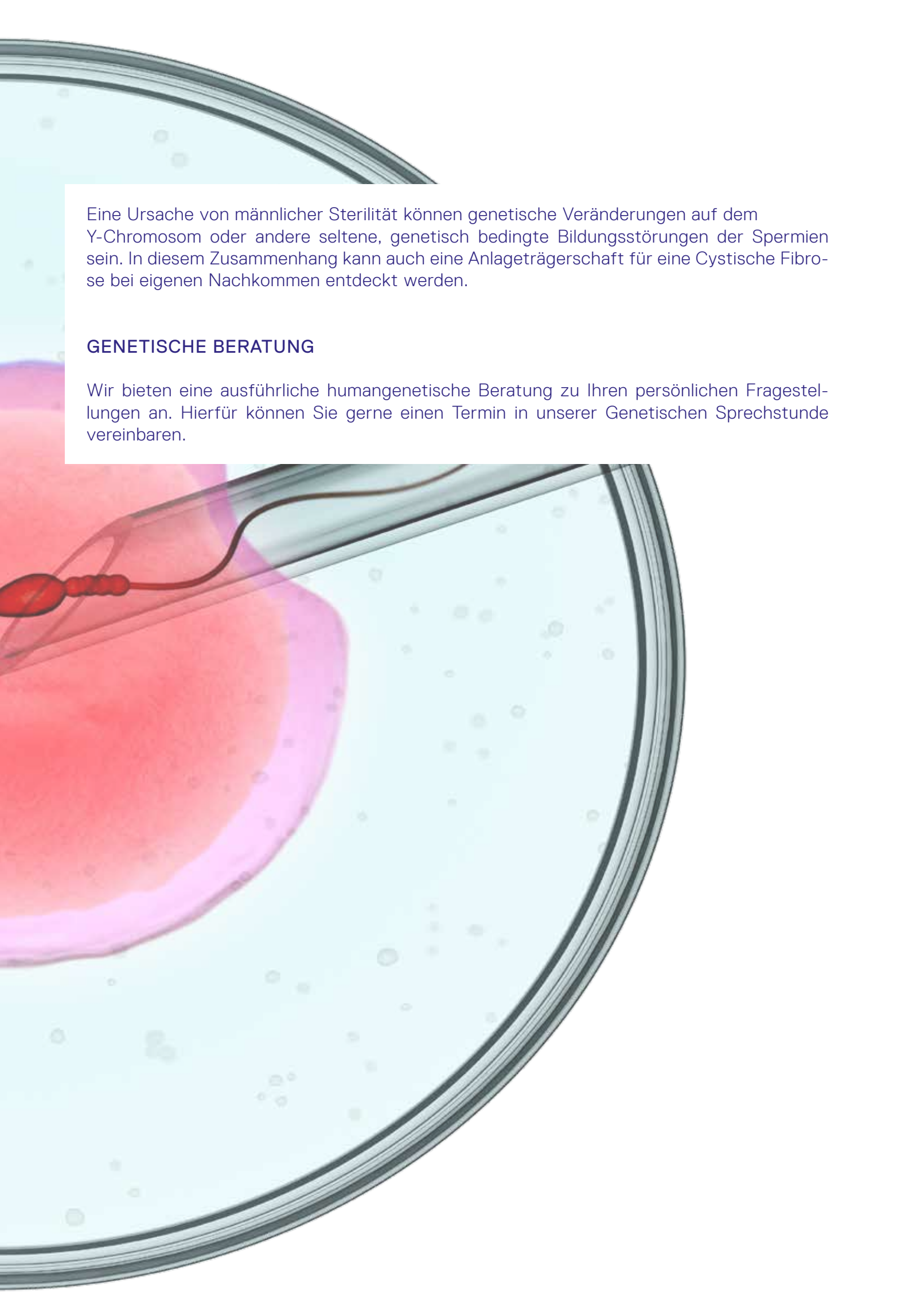
- ▶ Der Nachweis einer familiären Translokation bei einem Elternteil ermöglicht die gezielte Testung im Rahmen einer künstlichen Befruchtung oder in einer Schwangerschaft.
- ▶ Der Nachweis einer neu entstandenen Chromosomenveränderung im Abortgewebe ermöglicht eine genaue Angabe des Wiederholungsrisikos in einer weiteren Schwangerschaft und eine optimale Schwangerschaftsplanung.
- ▶ Bei Nachweis einer erblichen Störung der Spermienbildung kann ein genaues Wiederholungsrisiko für eigene Kinder sowie eine bessere Auswahl der Methoden der künstlichen Befruchtung ermöglicht werden.
- ▶ Der Nachweis einer Anlageträgerschaft für Cystische Fibrose erlaubt eine genaue Risikoangabe für eine Erkrankung bei gemeinsamen Kindern und ggf. frühzeitige Vorsorgemaßnahmen.

\* BMP15 | DIAPH1 | ESR1 | FIGLA | FOXL2 | FSHR | GDF9 | INHA | LHCGR | NOBOX | NR5A1 | SOHLH1 | SOHLH2 | STAG3

\*\* CYP21A2 | CYP11B1 | CYP17A1 | HSD3B2

\*\*\* AR | AURKC | CATSPER1 | CATSPER2 | CFTR | DAZL | DDX25 | DPY19L2 | FSHB | FSHR | LHB | LHCGR | NR5A1 | SRY | USP9Y



A stylized illustration of a petri dish containing a light blue liquid medium with small grey particles. A red pipette tip is shown on the left, with a thin red line representing a liquid drop or pipette tip. The petri dish has a grey rim.

Eine Ursache von männlicher Sterilität können genetische Veränderungen auf dem Y-Chromosom oder andere seltene, genetisch bedingte Bildungsstörungen der Spermien sein. In diesem Zusammenhang kann auch eine Anlageträgerschaft für eine Cystische Fibrose bei eigenen Nachkommen entdeckt werden.

## GENETISCHE BERATUNG

Wir bieten eine ausführliche humangenetische Beratung zu Ihren persönlichen Fragestellungen an. Hierfür können Sie gerne einen Termin in unserer Genetischen Sprechstunde vereinbaren.

# POLKÖRPERDIAGNOSTIK

## FÜR WEN IST EINE POLKÖRPERDIAGNOSTIK (PKD) SINNVOLL?

Aneuploidien, das heißt Abweichungen von der regulären Chromosomenzahl, entstehen überwiegend durch Fehlverteilungen der Chromosomen während der Meiose. Die Häufigkeit von Aneuploidien in Eizellen steigt nach dem 35. Lebensjahr stark an. Bei einer 40-Jährigen sind schätzungsweise 50–70 % der reifen Eizellen von einer Chromosomenanomalie betroffen. Dies erklärt das steigende Abortrisiko bei Patientinnen mit höherem mütterlichem Alter.

Generell können alle Frauen von einer PKD profitieren. Neuere Daten belegen jedoch auch bei jungen Frauen erhebliche individuelle Unterschiede bezüglich der Zahl chromosomal auffälliger Eizellen. Über 90 % der embryonalen Chromosomenanomalien sind maternalen Ursprungs. Daher kann eine Einbindung der Polkörperdiagnostik in allen Fällen eine höhere Erfolgsquote nach sich ziehen. Fehlerhafte Embryonen werden nicht mehr transferiert.

Um mehr Frauen die Möglichkeit der PKD zu ermöglichen, haben wir für kryokonservierte Zyklen das Preiskonzept optimiert.

Der kryokonservierte Zyklus bietet auch folgende Möglichkeit:

- Gewinnung und Fertilisation von möglichst vielen Eizellen
- Kryotransfer in einem Behandlungszyklus, mit optimierter endometrialer Rezeptivität.

## EMPFEHLUNGEN ZUR DURCHFÜHRUNG EINER PKD:

- ▶ Frauen ab 35 Jahren, da die Anzahl von Eizellen mit fehlerhafter Erbinformation deutlich erhöht ist
- ▶ Frauen, die bereits zwei oder mehrere erfolglose IVF-oder ICSI-Versuche haben durchführen lassen
- ▶ Anlageträgerinnen einer bekannten balancierten Translokation
- ▶ Anlageträgerinnen einer bekannten pathogenen Variante, die beim Kind ggf. zu einer schweren Erkrankung führen würde.

## WELCHE METHODEN ZUR PKD BIETEN WIR AN?

- ▶ **ARRAY-CGH: Array Comparative Genomic Hybridisation**
- ▶ **NGS: Next Generation Sequencing**
- ▶ **FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung**

## ARRAY-CGH | NGS

Mit mehreren Methoden (Array-CGH; NGS) werden alle Chromosomen (Chromosom 1-22, X) der Polkörper-DNA parallel auf Aneuploidien analysiert und untersucht. Auch bei bekannter balancierter Translokation bei der Frau sind diese Methoden **schnell anwendbar und liefern umfassende Ergebnisse**.

## FISH

Bei dieser Methode werden die Chromosomen durch eine spezifische Technik „sichtbar“ gemacht und unter dem Mikroskop untersucht. Sechs Chromosomen (13, 16, 18, 21, 22, X), die am häufigsten Fehler aufweisen und zum Beispiel für das Auftreten des Down-Syndroms (Trisomie 21) verantwortlich sind, werden untersucht.

Die FISH-Methode ist in der Anzahl der analysierten Chromosomen limitiert. Mögliche Aneuploidien aller anderen Chromosomen werden nicht detektiert. Auch bei nachgewiesener Translokation bei der Frau ist diese Methode anwendbar.

## GENETISCHE BERATUNG

Die Entscheidung zu einer Polkörper-Analytik ist eine sehr persönliche Frage, die mit den behandelnden Ärzten in den IVF-Praxen besprochen werden kann.

Bei weiteren Fragen bieten wir eine ausführliche Humangenetische Beratung zu ihren persönlichen Fragestellungen an. Hierfür können gerne Termine in einer unserer Genetischen Sprechstunde vereinbart werden.

## ZUSAMMENFASSUNG

### Die PKD ermöglicht eine indirekte Analyse der Eizelle auf

- Numerische Chromosomenstörungen (Aneuploidien)
- Strukturelle Chromosomenstörungen (Translokationen)
- Vorliegen einer bekannten pathogenen Sequenzvariante, die zu einer schwerwiegenden monogenen Erkrankung führt (V.a. bei X-chromosomal rezessiven Erkrankungen wie Hämophilie A/ B)

### Ziele der PKD

- Erhöhung der Einnistungswahrscheinlichkeit
- Senkung des Fehlgeburtsrisikos
- Erhöhung der Rate an Lebendgeburten

# POLKÖRPERDIAGNOSTIK

## WAS KOSTET DIE UNTERSUCHUNG?

Hier ist zu unterscheiden:

- ▶ Diagnostik, die sofort durchgeführt wird, bei Frischtransfer
- ▶ Diagnostik bei geplantem Kryozyklus

## FRISCH- VS. KRYOEMBRYOTRANSFER (ET)

Embryonen können für eine spätere Verwendung kryokonserviert werden, wenn ein Frischtransfer nicht sicher möglich ist. Mit Vitrifikationsmethoden werden Überlebensraten aufgetauter PN Stadien/Embryonen von über 90 Prozent erzielt.

In einer aktuellen Metaanalyse von vier Studien mit fast 1.900 Frauen, die die Ergebnisse der Kryostrategie mit konventionellen IVF/ICSI-Strategien mit frischen Embryonen verglichen, waren die Lebendgeburtenraten für beide Ansätze ohne signifikanten Unterschied (odds ratio 1,09, 95% CI 0,91-1,31) (*Wong KM et al. Cochrane Database Syst Rev. 2017*).

Zwar steigt nach einem Kryotransfer das Risiko für eine Präeklampsie, gleichzeitig zeigen systematische Reviews von Beobachtungsstudien allerdings geringere Risiken für Kinder nach Kryotransfer.

Das perinatales Outcome ist im Hinblick auf das Risiko für Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht bei diesen Schwangerschaften geringer. Ein möglicher Grund für bessere Ergebnisse nach Kryokonservierung könnte mit Möglichkeiten zur optimierten Steuerung der endometrialen Rezeptivität bei einem Kryo-ET zusammenhängen.

In jedem Fall erlaubt die Kryokonservierung von PN/Embryonen einen Zeitgewinn zur Durchführung von Diagnostik an der Eizelle oder dem Embryo, ohne eine Reduktion der kumulativen Geburtenrate durch den Kryovorgang.

# CARRIER-SCREENING MITTELS INDIVIDUELLER PANELS ODER HORIZON™-TEST

Der **horizon™ -Test** untersucht Gene darauf, ob eine Trägerschaft für bis zu 274 autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbte schwerwiegende Erkrankungen besteht. Diese genetischen Veränderungen können zu einer schweren Erkrankung des Kindes führen, wenn der Partner ebenfalls Anlageträger ist, auch wenn beide Eltern gesund sind.

## WANN SOLLTE EIN HORIZON™ -TRÄGER-SCREENING DURCHGEFÜHRT WERDEN?

**horizon™** kann jederzeit vor oder während der Schwangerschaft durchgeführt werden. Es gibt Menschen, die ihren Trägerstatus vor einer Schwangerschaft kennen möchten, um für Entscheidungen in puncto Familienplanung informiert zu sein.

## WAS SAGEN MIR DIE HORIZON™-ERGEBNISSE UND WANN?

Die Ergebnisse werden in etwa 2 bis 3 Wochen an Ihren Arzt/Ihre Ärztin gesendet. Ein auffälliges Ergebnis bedeutet, dass eine krankheitsverursachende genetische Veränderung nachgewiesen wurde. In diesem Fall ist es wichtig, auch den Trägerstatus des Partners zu ermitteln, um zu wissen, wie groß die Wahrscheinlichkeit für eine erbliche Erkrankung bei gemeinsamen Kindern ist. Ein unauffälliges Ergebnis bedeutet, dass zu den untersuchten Krankheiten keine krankheitsverursachenden genetischen Veränderungen nachgewiesen wurden. Auch wenn ein unauffälliges Ergebnis auf eine deutlich geringere Wahrscheinlichkeit hinweist, Anlageträger zu sein, kann das Träger-Screening nicht alle krankheitsverursachenden Varianten ermitteln.

## WAS KOSTET DIE UNTERSUCHUNG?

Der **horizon™**-Test ist keine Kassenleistung. Die Kosten sind abhängig vom gewählten Umfang der Analyse, bei Privatpatienten ist ein Kostenvoranschlag empfehlenswert. Siehe Preisliste.



# KIR-TYPISIERUNG (KILLER CELL IMMUNOGLOBULINE-LIKE RECEPTORS)

## WAS IST DAS UND WANN IST DIE UNTERSUCHUNG SINNVOLL?

KIR werden auf natürlichen Killerzellen (NK) exprimiert, binden bestimmte HLA-Moleküle und haben die Aufgabe, Zellen mit fehlender oder herunter-regulierter HLA-Expression zu erkennen.

Bisher wurden 16 KIR-Gene charakterisiert, die ähnlich wie die HLA-Gene sind. Es wurde eine Assoziation bestimmter KIR-Typen mit Implantationsversagen, Präeklampsie und habituellen Aborten beschrieben. So konnten bei Frauen mit habituellen Aborten bestimmte Gene für mehrere aktivierende KIR nicht nachgewiesen werden.

Beispielsweise werden bei Frauen mit Fertilitätsstörungen die aktivierenden Rezeptoren KIR-2DS1, -2DS5 und -3DS1 signifikant seltener gefunden als bei Frauen ohne Fertilitätsstörungen. Damit sind KIR-abhängige immunologische Prozesse als möglicher Grund für eine Implantationsstörung und andere Schwangerschaftskomplikationen anzunehmen. Die Befundung erfolgt nach Indikation.

### ► WAS MUSS EINGESENET WERDEN?

2 ml EDTA, Antrag auf Kostenübernahme und Einwilligungserklärung nach Gendiagnostikgesetz

### ► WIE LANGE DAUERT DIE UNTERSUCHUNG?

1–2 Wochen

### ► WAS KOSTET DIE UNTERSUCHUNG?

siehe Preisliste



# ENDOMETRIUMDIAGNOSTIK

## WARUM ENDOMETRIUMDIAGNOSTIK?

Die endometriale Rezeptivität ist für einen Embryo nur in einem vergleichsweise kurzen Zeitfenster von ca. 72 h im Zyklusgeschehen gegeben. Diese Phase des „window of implantation“ (WOI) zeichnet sich durch morphologische, immunologische, mikrobielle, molekulare und genetische Aspekte des tissue remodeling aus. Eine Identifikation des WOI bietet in der Kinderwunschbehandlung eine Präzision des Behandlungstimings.

Wir realisieren die WOI-Diagnostik in einem interdisziplinären Ansatz.

Neben der differenzierten Befundmitteilung geben wir gezielte Therapievorschläge, die hormonelle Therapie, abgestimmte Antibiotikatherapie, Ernhrungsanpassung und Empfehlungen zur Stoffwechselmodulation enthalten können. Behandlungsziel ist die Optimierung der Implantationsumgebung und des Schwangerschaftsverlaufs.

Für die Gewebeentnahme mit einer Pipelle gibt es zwei diagnostische Szenarien.

Die Biopsie kann 1.) im Spotanzklus, oder 2.) nach gezielter hormoneller Vorbereitung des Endometriums erfolgen.

1.) Bei den Endometriumbiopsien im Spotanzklus ist eine Beurteilung auf Homogenität der Entwicklung der einzelnen Zellkompartimente (luminale und glanduläre Epithelien, Sekretionsmuster, Stromazellen, Dezidualisierungsreaktion, Vaskularisation, Immunzellen) im Vordergrund. Zusätzlich kann eine Überprüfung auf Hinweise für eine Endometritis erfolgen.

Die chronische Endometritis tritt bei etwa 10–20 % der Patientinnen mit ungeklärten wiederholten Aborten und wiederholtem Implantationsversagen auf.

2.) Die spezifische Diagnostik des WOI erfolgt nach gezielter hormoneller Vorbereitung des Endometriums. Hier kann neben den oben genannten Aspekten zusätzlich die Präzision des zeitlichen Musters der Gewebeumwandlung zum Implantationsfenster geprüft werden.

Diese Beurteilung hilft bei der Synchronisation von Embryo und Endometrium für einen Kryotransfer.

# ENDOMETRIUMDIAGNOSTIK

## UNTERSUCHUNGSABLAUF

Die Probenentnahme über eine Pipelle erfolgt wie bei einer regulären gynäkologischen Untersuchung mit Abstrichentnahme. Durch das Einbringen des Entnahmekatheters in die Gebärmutter kann gleichzeitig der Zugangsweg über den Gebärmutterhalskanal getestet werden. Hier ist die freie Passage für den Embryotransfer zu einem späteren Behandlungszeitpunkt nötig.

Der Untersuchungszeitpunkt richtet sich nach dem gewünschten Untersuchungspanel. Im Spontanzyklus wird meist eine Biopsie in der zweiten Zyklushälfte gewünscht sein, ist aber grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt möglich.

Zur WOI Diagnostik ist die präzise Hormonwirkzeit zu beachten. Die Patientin erhält dabei eine Progesterongabe wie im Kryo-Transferzyklus. Vor Beginn der Progesterongabe sollte der endogene Progesteronserumwert  $< 1,5\text{ng/ml}$  gemessen werden. Nach 137h (5d+17h) Progesteronsubstitution im üblichen Vorbereitungsalgorithmus eines Kryo-ET Zyklus (z.B.  $3 \times 200\text{ mg/d}$  Progesteron vaginal) wird die Pipellenbiopsie entnommen. Das entspricht dem Zeitpunkt des embryonalen hatching in einem Transferzyklus. Wir beurteilen die Biopsie funktional für den Zeitbereich der ersten Kontaktaufnahme der Trophoblasten mit dem luminalen Epithel des Endometriums.

Klinische Angaben wie die sonografische Höhe des Endometriums (in mm) und der Struktur- aufbau (trilaminar pattern), aber auch Hinweise auf bereits erfolgte Untersuchungen oder durchgeführte Therapien unterstützen die histologische Diagnostik.

## TECHNIK

Eingesetzte Färbungen und Marker

Untersucht wird das endometriale Gewebe mit der Standardfärbung (HE). Darüber hinaus setzen wir Östrogen- und Progesteronmarker und Ki-67 (Proliferationsmarker) ein. Zur Untersuchung, ob eine chronische Endometritis vorliegt, verwenden wir den Plasmazellmarker CD138. Eine typenspezifische Erregerdiagnostik kann hieran angeschlossen werden, um den Erfolg einer antibiotischen Therapie zu erhöhen. Als weiteren Immunzellparameter führen wir die numerische Analyse der uterinen natürlichen Killerzellen (uNK-Zellen) mit Hilfe des Markers CD56 durch.

Der Eingriff zur Endometriumbiopsie erfolgt ohne Narkose bei der gynäkologischen Untersuchung und wird von den Patientinnen im Allgemeinen gut toleriert. Das gewonnene Material wird in ein Versandtöpfchen überführt und zur Analyse versendet

Von uns erhalten Sie auf Wunsch:

- Pipelle
- Versandmaterial (Auftragsschein und Versandtasche) für den Versand per Post oder Fahrdienst
- Versandtöpfchen (10-20 ml große) Gefäße befüllt mit 4%igem gepufferten Formalin

# MIKROBIOM UND IVF-ERFOLG (REPRODUCTIVITY OUTCOME)

## WEIBLICHES GENITALES MIKROBIOM BEEINFLUSST STARK FRUCHTBARKEIT UND IVF-ERFOLG

- Bakterielle Vaginose (BV)-Keime in der Vagina gehen mit verminderter Schwangerschaftsrate einher.
- Hohe Diversität des vaginalen Mikrobioms am Tag des Embryo Transfers (IVF) korreliert negativ mit resultierenden Lebendgeburten ("resultant live birth").
- Schwangerschaftsrate besonders hoch, wenn vaginales Mikrobiom *Lactobacillus* dominiert.
- *Lactobacillus*-Anteil im Endometrium bestimmend für Schwangerschaftsrate.
- Behandlung der genitalen Fehlbesiedelung („Dysbiose“) bei Unfruchtbarkeit erhöht Schwangerschaftsrate signifikant.

## VERBESSERUNG DES IVF-ERFOLGES DURCH

- Vaginale / endometriale Mikrobiomdiagnostik
- Steuerung der mikrobiellen IVF-Bedingungen
- Fachärztliche mikrobiologische und labormedizinische Befundung
- hohe Expertise in molekularer / innovativer Diagnostik
- mit gezielter antibiotischer und probiotischer Therapieberatung

**Abnahmematerial:** Abstrichtupfer (z. B. eNAT)

**Abnahmezeitpunkt:** jederzeit im Zyklus möglich  
Angabe des Zyklustages auf Auftragsschein vermerken

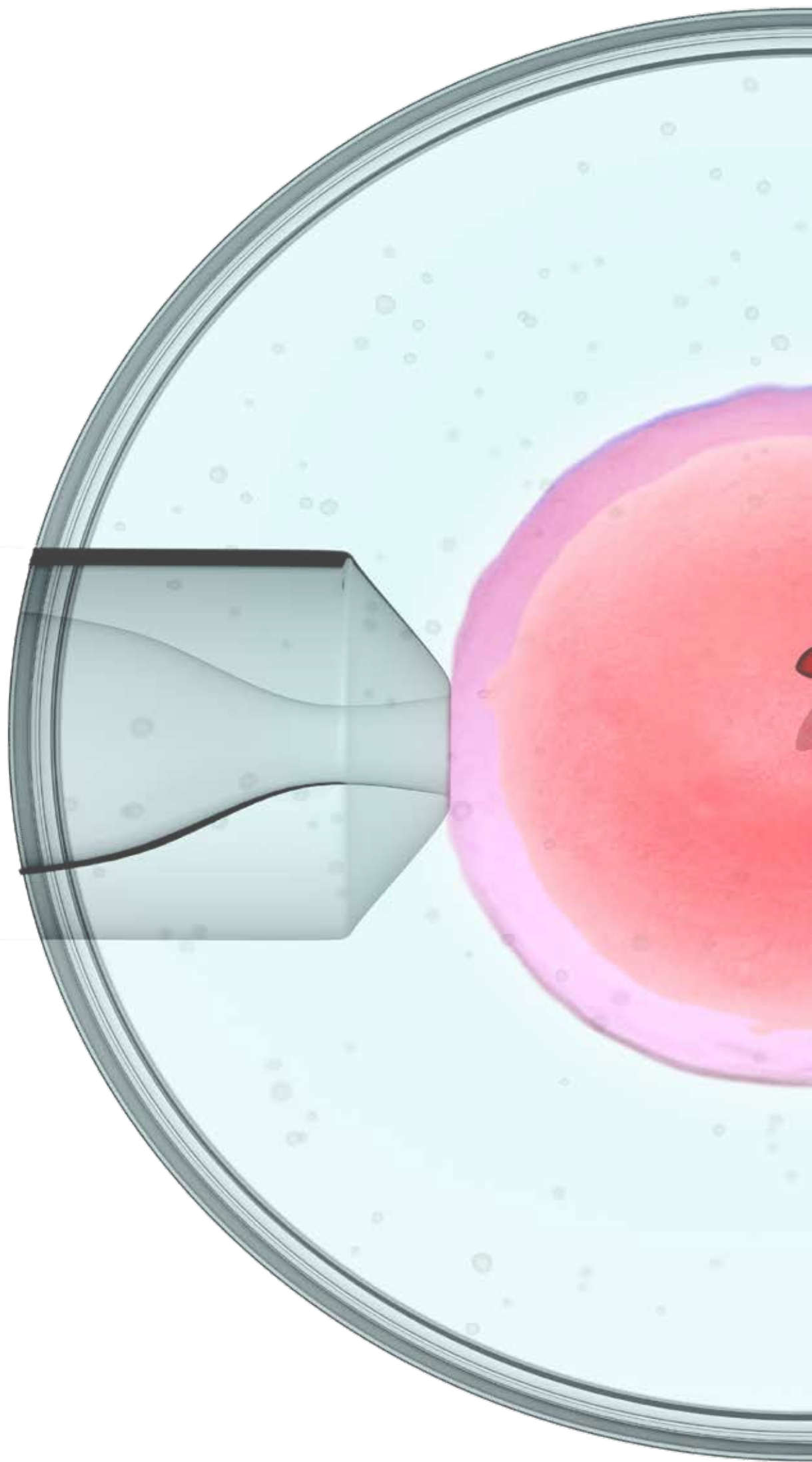
**Methodik:** NGS / Mikrobiom

## NEU: GENITALES MIKROBIOM UND CHRONISCHE ENDOMETRITIS

Gemeinsam mit unserer Abteilung für Pathologie führen wir immunologische Untersuchung des Endometriums durch – (neben Hormonrezeptoren und dem Proliferationsmarker) auf NK-Zellen, Plasmazellen und regulatorische T-Zellen (Tregs) – zur Diagnose einer chronischen Endometritis.

**Diese Leistung ist im Leistungsumfang der Krankenkassen enthalten.**

Auf Wunsch erstellen wir einen zusätzlichen Befund, den der Pathologe und der Mikrobiologe gemeinsam formulieren, um immunologische und Mikrobiom-Analysen des Endometriums im Zusammenspiel für Sie zu erfassen.“



# ASSOZIATION VON HÄMOSTASESTÖRUNGEN BEI IMPLANTATIONSVERSAGEN, ABORT UND PRÄEKLAMPSIE

Eine Abortneigung kann durch eine hämorrhagische oder thrombophile Störung der Blutgerinnung bedingt sein (Blutungsneigung oder Thromboseneigung).

Ursächlich sind bei Blutungsneigungen maßgeblich der Fibrinogen- und der Faktor XIII-Mangel zu nennen. Eine Assoziation einer vermehrten Thromboseneigung (Thrombophilie) mit der Abortneigung und Präeklampsie, auch dem Implantationsversagen, ist seit langem bekannt. Die Labordiagnostik auf thrombophile Risikodeterminanten erfolgt deswegen bei diesen Patientinnen zur Abschätzung eines potentiell gesteigerten Thromboserisikos.

Neben der Risikosteigerung für Implantationsversagen, Abort und Präeklampsie besteht bei schweren thrombophilen Risikofaktoren auch ein relevant gesteigertes Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Komplikationen in der Schwangerschaft. Die Thromboembolie in der Schwangerschaft gehört zu den wichtigsten Todesursachen werdender Mütter, weswegen eine entsprechende Diagnostik vor einer Schwangerschaft insbesondere bei stattgehabten Thrombosen bei Familienangehörigen erfolgen sollte.

Bei Vorliegen thrombophiler Risikofaktoren hatten mehrere frühere Studien einen signifikanten Vorteil für eine Heparin-gabe bei Abortneigung und Präeklampsie gezeigt. Es gibt aber auch Studien, die diesen Vorteil nicht bestätigen konnten. Wir geben Ihnen konkrete Empfehlungen zu Therapieoptionen unter Ausschöpfung gültiger Leitlinien.

Bei Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern besteht ein internationaler Konsens zur Gabe von Heparin und ASS in einer zukünftigen Schwangerschaft. Hierunter konnte die Rate erfolgreicher Schwangerschaften von ca. 20 % auf 50–60 % angehoben werden. Eine analoge Behandlung erfolgt bei Implantationsversagen.

Bei hämorrhagischer Störung der Blutgerinnung wie Fibrinogen- oder Faktor XIII-Mangel kann eine Gabe von Faktorenkonzentraten über die gesamte Schwangerschaft notwendig werden, um die Schwangerschaft aufrecht zu halten. Diese Faktorengabe kann auf Wunsch in unserer Praxis erfolgen.

## BERATUNG UND BETREUUNG DER PATIENTEN

Patientinnen mit Implantationsversagen, Abort und Präeklampsie werden in unseren Sprechstunden individuell beraten. Bei gegebener Indikation erfolgt durch unsere Ambulanzärzte in einer zukünftigen Schwangerschaft die Verschreibung von Heparin oder ASS oder auch Faktorenkonzentraten (z.B. Fibrinogen) für Risikopatientinnen.



ZOTZ|KLIMAS  
MVZ Düsseldorf-Centrum  
Immermannstraße 65 A  
40210 Düsseldorf

Tel.: 0211 27 101 117  
Email: [kinderwunsch@zotzklimas.de](mailto:kinderwunsch@zotzklimas.de)  
[www.zotzklimas.de](http://www.zotzklimas.de)

