

VORWORT

Liebe Leserinnen und
Leser,

in dieser aktuellen Ausgabe der Gynemedia berichten wir ausführlich über die ESHRE Campus 2017, die dieses Jahr in Mailand stattfand und als Hauptthema über den Faktor „Zeit“ in der humanen Embryologie berichtet.

Anschließend möchten wir aus aktuellem Anlass auf das von Gynemed vertriebene Sicherheitssystem bezüglich Ihrer Stickstofftanks aufmerksam machen.
Das Datacentre System!

Des Weiteren haben wir für Sie die im April veröffentlichte Pressemitteilung der ASRM, welche in Kooperation mit der SART die neusten Daten zu assistierten Reproduktionstechnologien in den USA bekannt gaben, zusammengefasst.

Abschießend berichten wir über die Vorteile eines plan eingefassten Inkubators in die Arbeitsfläche, welcher von unserem Hersteller IVF-Tech angeboten wird.

Wir wünschen Ihnen bei der Lektüre viel Vergnügen und freuen uns auch weiterhin auf anregende Diskussionen.

Ihre Gynemed

ESHRE Campus „The fourth dimension“ – der Faktor Zeit in der humanen Embryologie

Die ESHRE Interessengruppe „Embryologie“ hat im Mai einen 3-Tage-Campus-Workshop in Mailand veranstaltet, der den Faktor Zeit in den verschiedenen Prozessen in der assistierten Reproduktion und in der frühen Embryonalentwicklung zum Thema hatte.

David Albertini (The Center for Human Reproduction, New York) eröffnete den Workshop via Telekonferenz mit seinem Vortrag über die Bedeutung von Biorhythmen, biologischen Uhren und Synchronität im Zusammenhang mit Reproduktion. Er betonte, dass die Reproduktion ein zeitlich sehr gut regulierter Prozess ist, der ein hohes Maß an Zellkommunikation erfordert, und dass „Timing für den Embryo alles ist“. Biorhythmus-Gene wie CLOCK werden als Risikofaktoren für männliche Infertilität und für Infertilität im Zusammenhang mit der Synchronisierung der Follikelentwicklung und Ovulation und der frühen Embryonalentwicklung beschrieben.

Die Gene CLOCK und Period spielen auch eine wichtige Rolle in der einzigartigen Zellzykluskontrolle, die autonom die humane Blastomerteilung im 8-Zell-Embryo reguliert (Kieśliling et al., 2009). Insbesondere im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken müssen Eingriffe in



diese streng kontrollierten Prozesse bedacht werden, die vom Zeitpunkt der Ejakulatgewinnung, dem Einfluss des Seminalplasmas den Kontakt zu Androgenen in den Körpern der Männern bis zum Überwinden des Systems durch die ovarielle Stimulation und die Synchronität bei der Implantation reichen.

Christopher Barrat (University of Dundee) diskutierte in seinem Vortrag die unterschiedlichen Einflüsse auf das Überleben von Spermien. Während Spermien im weiblichen Reproduktionstrakt eine ganze Weile überleben können, sind sie nach Isolation und Präparation sehr anfällig für Schädigungen. Lange Abstinenzzeiten und längere Zeiten im Labor führen dabei zu einem Anstieg von DNA-Schäden und einer Anreicherung von reaktiven Sauerstoffspezies.

Experimente an einem bovinen Modell, die sich mit dem graduellen Erlangen von Entwicklungskompetenz von Oozyten im Follikel vor dem LH-Anstieg beschäftigen, wurden von Marc-André Sirard (Université Laval, Quebec) beschrieben. Er machte deutlich, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt Oozyten ovuliert werden

müssen, ansonsten nimmt ihre Qualität wieder ab, er bezeichnete dies als „Eizell-Haltbarkeitsdatum“. Um die Reprogrammierung der DNA von Eizelle zu Embryo und von Spermium zu Embryo zu ermöglichen, muss die Eizelle ihre eigene Transkription einstellen. Ohne Transkription verbleibt allerdings nur eine begrenzte Lebensdauer. Es konnte gezeigt werden, dass nicht mehr als 60 h zwischen Transkriptionsstopp und Ovulation vergehen dürfen.

Einer der meist diskutierten Zeitfaktoren in den assistierten Reproduktionstechniken ist und bleibt das maternale Alter. Agata Zielinska (MPI, Göttingen) beschrieb, dass Fehler in der Meiose, die in Spermien selten vorkommen (< 2%), aber sogar in Eizellen von jungen Frauen relativ häufig sind (ca. 25%) und deren Auftreten bei älteren Frauen auf >50% steigt, Hauptverursacher von Aborten sind. Die Zunahme der Meiose-Fehler mit dem maternalen Alter scheint im Zusammenhang mit dem Grad des Abstandes der Kinetochore bei älteren Frauen zu stehen.

Größerer Abstand zwischen den Kinetochoren erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Schwesterkinetochore unabhängig voneinander mit den Microtubuli interagieren und die Trennung anschließend nicht ordnungsgemäß erfolgt. In ihrem ersten Vortrag sprach Rita Vassena (Clinica Eugén, Barcelona) über das Thema post-ovulatorische Alterung im klinischen Zusammenhang. Sie beschrieb verschiedene Studien, die gezeigt haben, dass eine Warte- oder Inkubationszeit von 1 bis 6 h zwischen Eizellgewinnung und ICSI die Fertilisierungs- und Entwicklungsraten verbessern sollen. Mit Hilfe des RI Witness-Systems wurden in den von ihr durchgeführten Studien die Effekte der Zeit zwischen OPU und ICSI auf Fertilisierungsrate und Embryomorphologie korrigiert für Empfängerpaar und Spendereigenschaften in zu-

nächst Donorzyklen beschrieben. Die Zeitspanne zwischen OPU und ICSI variierte dabei zwischen 1 h 25 min und 17 h 13 min. Es konnten keine Effekte auf Fertilisierungsrate oder Morphologie in dieser multivariaten Analyse mit frischen und vitrifizierten Eizellen beobachtet werden. Daraus wurde geschlossen, dass es ein relativ großes Zeitfenster gibt, in dem ICSI ohne negative Effekte durchgeführt werden kann und dass es im Prinzip keinen idealen Zeitpunkt für ICSI gibt, wenn man von jungen, vermutlich gesunden, Frauen ausgeht.

Als jedoch retrospektiv der Effekt der Zeit auf „Patienten“-Eizellen in Zyklen mit eigenen Eizellen, ICSI und direktem Transfer betrachtet wurde, wurde festgestellt, dass jede Stunde mehr Zeit zwischen OPU und ICSI die Wahrscheinlichkeit von biochemischer und klinischer Schwangerschaft um 8% senkte. Rita Vassena sprach daher die Empfehlung aus, im Labor möglichst die in-vitro-Alterung von Eizellen bei Patientinnen, die ihre eigenen Eizellen verwenden, zu limitieren und möglicherweise die Eizellen von jungen, gesunden Frauen hinten anzustellen. Die Limitierung der Studien sieht sie allerdings darin, dass sie genetische Faktoren, Stimulationsprotokolle und andere Faktoren nicht in Betracht ziehen und dass diese Ergebnisse nicht auf IVF oder klassisches IVF extrapoliert werden können.

Abgesehen von post-ovulatorischen Alterungsvorgängen im Labor war der zeitliche Ablauf der preimplantatorischen Entwicklung einer der Hauptpunkte bei diesem Campus-Workshop. Einige festgelegte Zeitpunkte in der Entwicklung wurden allgemein mit dem Aufkommen und der Verwendung von Time-Lapse-Systemen genauer betrachtet. Alison Campell (Care Fertility, UK) machte deutlich, dass jeder Embryo seinen eigenen Zeitplan hat, der von intrinsischen (Genetik, Metabolismus,

Patienten-Faktoren) und extrinsischen (Medien, Gasspannung, Inseminationsmethode) Faktoren beeinflusst werden kann. Sie fokussierte sich in ihrem Vortrag auf 3 Aspekte der Time-Lapse-Evaluierung, die Beurteilung von PN-Stadien, kurzen Zellzyklen und den Start der Blastulation.

Kurze Zellzyklen (< 5 h) werden mit reduziertem Entwicklungs- und Implanationspotential (2,9 vs. 28,7 %) in Verbindung gebracht, dies steht vermutlich im Zusammenhang mit den Centriolen bzw. Spindeln und den entsprechenden Zellzyklus-Checkpunkten. Dieser Faktor ist mittlerweile Teil vieler Time-Lapse-Algorithmen. Sie schlug außerdem vor, dass die Fertilisierungskontrolle nach ICSI auf 16 ± 1 h und die Tag-4-Beurteilung (Start der Blastulation) auf 95 ± 1 h nach ICSI und 97 ± 1 h nach IVF verschoben werden sollten.

Der Start der Blastulation und der Morula-Zeitpunkt (Tag 4 / Tag 3) wurden von Markus Montag (ilabcomm) als Zeitpunkte vorgeschlagen, die eine größere Aufmerksamkeit bekommen sollten. Er betonte allerdings, dass beide Zeitpunkte relativ schwierig zu beurteilen sind, da sie zu einem gewissen Grad einer subjektiven Einschätzung unterliegen. Es kann daher notwendig sein, von der Blastozyste zurückzugehen, um die richtigen Zeitpunkte zu identifizieren. Studien deuten ebenfalls daraufhin, dass frühe Morulakompaktierung oder sogar eine teilweise Kompaktierung sich positiv auswirken können, unerkannt könnten sie allerdings zu Mosaik-Ergebnissen bei PGD führen.

Dean Morbeck (Fertility Associates) sagte, dass „im Rahmen der Suche nach dem besten Embryo für den Transfer, man die Definition der „Viabilität“ von Blastozysten, die sich langsam entwickeln und / oder von schlechter Qualität sind, vernachlässigt hat“. Er stellte die Frage, ob es wirklich wichtig

ist, ob das Blastozystenstadium an Tag 5, 6 oder 7 erreicht wird.

Es ist bekannt, dass euploide Tag-5- und Tag-6-Blastozysten ähnliche Erfolgchancen haben und dass etwa 5% der eingefrorenen Embryonen Tag-7-Blastozysten sind. Im Rahmen der Beurteilung der Verwendung von Tag-7-Embryonen seien die Abwägung von Überfluss und Mangel am entscheidendsten. Bei einigen Patienten, ob aus finanziellen oder Altersgründen, ist jede Blastozyste von Bedeutung. Für Patienten mit einer großen Anzahl Blastozysten dagegen ist eine Rangfolge notwendig, die alle verfügbaren Faktoren (z.B. Morphologie, Time-Lapse-Beurteilung, Einfriertag) in Betracht zieht. In seinem zweiten Vortrag fokussierte sich Dean Morbeck auf die metabolischen Veränderungen, die Embryonen in den ersten 5 Tagen durchleben. Viele Aspekte des embryonalen Metabolismus sind heute bekannt (z. B. die Wichtigkeit von Aminosäuren, die z. T. verbraucht und z. T. produziert werden; die Schlüsselrolle der Oxidation in der Energieproduktion; die wichtigen Rollen von Glukose und Pyruvat über die ATP-Produktion hinaus).

Der dynamische Metabolismus des Embryos reagiert aber auch

auf äußere Faktoren, wie die maternale Gesundheit und das Alter, die Follikelumgebung und Medienkomposition und -bedingungen. Die anhaltende Debatte über sequentielle und „one-step“-Medien war ein weiterer Punkt in seinem Vortrag, bei dem er die Zuhörer daran erinnerte, dass ein Embryo in Kultur im Prinzip in einem Ozean von Medium schwimmt. Seiner Meinung nach wäre das ideale Kultursystem ein kontinuierliches Perfusionssystem, so lange dies aber nicht verfügbar und einsetzbar ist, ist es am besten so einfach wie möglich vorzugehen, und ein „**single-step-Medium**“ zu verwenden. Mit diesem Medien werden gleiche oder sogar bessere Ergebnisse erreicht, sie sind kosteneffektiv, it Time-Lapse komatibel, weniger fehleranfällig und erfordern weniger Handling.

Im letzten Teil des Workshops waren die verschiedenen Aspekte der Kryokonservierung Thema der Sprecher. Susanna Apter (Fertilitätszentrum Stockholm) konzentrierte sich hauptsächlich auf die Flexibilität und Vorteile, die Kryokonservierung während der Behandlungszyklen für Patienten und Laborpersonal hat. Kryokonservierung ermöglicht eine Steigerung der kumulativen Geburtenrate ohne die unerwünschten Effekte der

Hormonstimulierung. In Studien konnte gezeigt werden, dass sogenannte „Freeze-All“-Ansätze zu besseren perinatalen Ergebnissen im Vergleich zu direkten Transfers nach IVF/ICSI führen (Wennerholm et al., 2013). Gleichzeitig kann es zur Senkung von Kosten im Labor führen, da mehr Flexibilität zu einer besseren Verteilung der Arbeitslast und der Vermeidung von Wochenendarbeit führt.

Die Effizienz der assistierten Reproduktionsbehandlung, die durch ein gutes Kryokonservierungsprogramm erreicht werden kann, war auch das Thema von Maria de los Santos (IVI, Valencia). Sie machte deutlich, dass die Kultivierung der Embryonen bis zur Blastozyste vor der Kryokonservierung eine bessere Beurteilung der potentiellen Verwendbarkeit und Qualität der Embryonen erlaubt. Morphologische Kriterien in Kombination mit kinetischen Parametern können dann besser beurteilt werden als in früheren Entwicklungsstadien.

Kryokonservierung, insbesondere die Vitrifikation mit Überlebensraten bis zu 90 %, wird nach ihrer Aussage ein immer besserer Partner, um im Rahmen von IVF-Behandlung ein bisschen „mit Zeit zu spielen“.

Schützen Sie Ihre kryokonservierten Zellen vor dem Unvorhersehbaren!

Eizellen, Embryonen, Gewebeproben und Spermien – alle diese für Ihre Patienten(innen) wertvollen Proben werden turnusgemäß vitrifiziert oder eingefroren und direkt im Flüssigstickstoff zum Teil über Jahre gelagert. Selten werden diese Lagertanks sensorisch überwacht und an eine Alarmweiterleitung gekoppelt.

Anfang 2017 ist bekannt geworden, dass ein Lagertank über weniger als 48 Std. seinen gesamten Flüssigstickstoffvorrat verloren hat und alle darin gelagerten Zellen aufgetaut und somit zerstört

waren. Meistens ist dies auf ein defektes Ventil, welches das Vakuum aufrechterhält, zurückzuführen. Uns ist bewusst, dass dies ein seltenes Ereignis ist und das Vakuum der Stickstofflagertanks gewöhnlich über Jahre stabil bleibt und damit die Isolation gegeben ist.

Wir möchten dieses meldepflichtige Vorkommnis zum Anlass nehmen, Sie mit diesem Beitrag zu sensibilisieren (wie auch schon mit unserem Vortrag auf der AGRBM 2015 in Düsseldorf) und Ihnen gegenwärtigen, dass der finanzielle und ideelle Gegenwert Ihrer

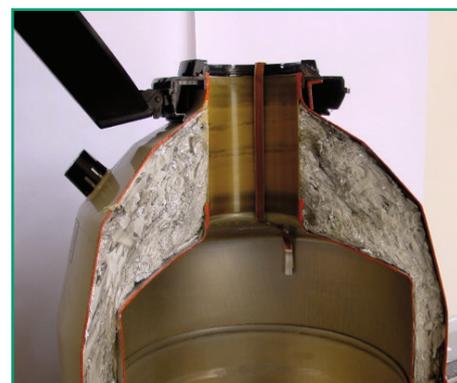


Abb. 1.
Temperatursonde mit
Flachbandkabel wird
zwischen die Lagerkanister geführt.

gelagerten Proben den Anschaffungspreis eines Überwachungssystems weit übersteigt.

Gynemed bietet zur Sicherung Ihrer Proben das Datacentre System an. Die Installation ist unkompliziert: die Sensoren lassen sich im Stickstofftank - ohne den Deckel anzubohren - anbringen (s. Abb. 1), die Datenübertragung an die Basisstation erfolgt kabellos.

Die Temperatur Ihrer so ausgestatteten Stickstofflagertanks wird minutlich und kontinuierlich erfasst und dokumentiert. Sollte es zu einer Abweichung der von Ihnen festgesetzten Temperaturgrenze kommen (z.B. durch den erwähnten Vakuumverlust), wird ein Alarm ausgelöst und dieser per Email

oder ggf. Telefonwählautomat an Sie weitergeleitet. Somit können sie umgehend reagieren und bewahren die gelagerten Zellen vor Totalverlust. Neben der Temperatur-Überwachung Ihrer Lagertanks lassen sich noch weitere Parameter wie CO₂ von Inkubatoren, die Temperatur Ihrer Kühlschränke etc. modular nach Ihren Vorstellungen mit in das System einbinden. Weiterhin bietet das Datacentre praktische Hilfen, wie Zeitersparnis, da nicht mehr selbst Temperatur oder CO₂ (z.B. im Inkubator) gemessen werden muss.

Qualitätssicherung für Audits ist gewährleistet, weil auf die dokumentierten Daten der überwachten Parameter in der Vergangenheit zugegriffen werden kann. Die



Abb. 2.
Basisstation Datacentre
mit kabellosem
Temperatursensor

Steuerung erfolgt über das Basisgerät (s. Abb. 2) selbst oder einen Internet-Browser Ihres PC, eine Software-Installation ist nicht nötig. Sprechen Sie uns an, wir stehen Ihnen für offene Fragen gerne zur Verfügung.

Über 1.000.000 Babys mit Hilfe von assistierter Reproduktion geboren

ASRM (American Society for Reproductive Medicine) - Pressemitteilung - Zusammenfassung
25. April 2017 - von J. Benjamin Younger

Washington, DC - Die SART, Society for Assisted Reproductive Technology, freut sich, die neuesten Daten zu assistierten Reproduktionstechnologien in den USA bekanntzugeben.

Die Veröffentlichung besteht aus vorläufigen Daten aus den Zyklen im Jahr 2015 und endgültigen Daten für das Jahr 2014.

Auch mit den vorläufigen Daten aus 2015 kann definitiv festgestellt werden, dass seit Beginn der Erhebung der Daten durch SART und ASRM 1985 in den USA mehr

als 1 Million Babys mit Hilfe von assistierten Reproduktionstechniken geboren wurden. Für das Jahr 2015 haben 371 Kliniken insgesamt 213.004 Behandlungszyklen gemeldet, die bisher zur Geburt von 67.818 Babys führten.

Ein positiver Trend hat sich 2015 fortgesetzt, bei 34,5 % aller Behandlungszyklen wurde nur ein Embryo übertragen, im Vergleich zu 27,2 % im Jahre 2014.

Dieses wiederum führte zu einer geringeren Zahl an Mehrlingsgeburten; 80,5 %, der 2015 gebore-

nen Babys waren Einzelgeburten, 19,1 % Zwillinge und weniger als die Hälfte von einem Prozent waren Drillings (oder mehr).

Ein weiterer Trend, der festgestellt wurde, ist die Verbesserung der Kryokonservierungstechniken. Dies führte zu einer gestiegenen Verwendung von Spendereizellen. 2014 wurden 2886 Empfängerzyklen mit Spendereizellen gestartet, 2015 waren es 3215. Die Zahl der Embryonenspenden stieg ebenfalls von 1184 im Jahr 2014 auf 1428 im Jahr 2015.

Integrierter Inkubator in Laminar Flow

Unser Hersteller IVF-Tech bietet seit Längerem einen in die Laminar-Flow Werkbank integrierten Mischgas-betriebenen Inkubator an. Dieser plan in die Arbeitsfläche eingefasste Inkubator bietet Ihnen folgende Vorzüge:

- der Inkubator liegt direkt in Ihrem Arbeitsfeld
- sowohl Boden als auch Deckel sind beheizt und die jeweilige Temperatur ist frei einstellbar
- Temperaturanzeige beider Heizflächen im Deckel
- schnelle Regeneration der Gasatmosphäre
- Platz für 4 x 4-well Schalen oder 4 x 60 mm Kulturschalen
- mittels Mischgaszusammensetzung auch eine sauerstoffreduzierte Umgebung im Inkubator einstellbar



IMPRESSUM

Herausgeber:

GYNEMED Medizinprodukte

Telefon: +49 4363/90329-0

Fax: +49 4363/90329-19

E-mail: info@gynemed.de

Redaktion: Dr. Fabian Sell (V.i.S.d.P.)

23738 Lensahn, Telefon: +49 4363/1231

Layout: Julia Biegemann -

23738 Lensahn

