

VORWORT

Liebe Leserin,
lieber Leser

viele Deutsche fürchten sich davor, dass persönliche Daten in die Hände der NSA fallen könnten. Big Data war das Schlagwort des Jahres 2014. Pro Tag sammelt Google etwas 20 Petabyte Datenmaterial. Eine beeindruckende Zahl. 16 Nullen!

Unlängst las ich, dass eine durchschnittliche Ejakulation immerhin schon 5 Petabyte an Daten enthält. Gibt es Parallelen? Der Download einer Ejakulation geht meistens deutlich schneller, aber auch in der männlichen Datensuppe sind 90 Prozent der Erbdaten funktionslos. Ein Großteil der übertragenen DNA ist möglicherweise nichts als Datenmüll. Somit lässt sich schlussfolgern, dass mit der Datenmenge nicht die Informationsmenge steigt. Das gilt wohl auch für die NSA, zumal jeder Statistiker weiß, je größer die Datenmenge, desto größer wächst auch das Rauschen und überstrahlt manchmal das eigentliche Signal.

In diesem Sinne freuen wir uns auf die Fortsetzung unserer Gespräche mit Ihnen, auf Ihre Signale und darauf, Ihre Anregungen auch weiterhin umzusetzen.

In diesem Sinne verbleiben wir mit freundlichen Grüßen für ein erfolgreiches 2015

Ihre Gynemed

Ovarian Club IV – Blastocyst Development and Implantation Zusammenfassung der Tagung vom 14.-16. November in Paris

von Frau Dr. Julia Heinzmann

Die Frage, ob der Transfer von „cleavage stage“ Embryonen oder Blastozysten der richtige bzw. erfolgreichste Weg zu höheren Schwangerschaftsraten und der Geburt von mehr gesunden Kindern ist, ist ein Hauptdiskussionsspunkt der Tagung.

Milton Leong (IVF Clinic, Hongkong), stellt dabei klare Kriterien für Patienten, für die eine Blastozystenkultur von Vorteil bzw. angemessen ist, dar: mehr als 10 Oozyten, mind. 8 Teilungsstadien, 4 qualitative gute d3-Embryonen, keine vorhergehenden Misserfolge. All diese Kriterien treffen auf Patienten mit schlechter Prognose mit hoher Wahrscheinlichkeit jedoch nicht zu. Zusätzlich hat der Blastozystentransfer diverse weitere Nachteile / Komplikationen. Sherman Silber (St. Luke's Hospital, St. Louis, USA) stellt dar, dass es keine Unterschiede zwischen Teilungsstadien und Blastozystentransfer hinsichtlich Schwangerschafts- und Abbruchrate gibt, aber Einfrierraten und die Wahrscheinlichkeit, dass keine Embryonen für einen Transfer zur Verfügung stehen, für den Teilungsstadien-Transfer sprechen.

Simon Fishel (CARE Fertility Group, Nottingham, UK) beschäftigt sich in seiner Präsentation mit der klinischen Relevanz der Vorhersage der Blastulierung durch time-lapse-Analyse der ersten zwei Teilungen. Dabei stellt er verschiedene Studi-



Dr. Julia Heinzmann

en zur Analyse der zytokinetischen Parameter von Embryonen da. Darin wird deutlich, dass das time-lapse-Verfahren in der Identifizierung von Fehlern helfen kann (Chavez et al. 2012), es aber auch deutlich Limitierungen gibt, da in einer retrospektiven Studie 50.6% der Embryonen, die in einer Schwangerschaft resultierten, als „nicht brauchbar“ eingestuft worden wären. Er postuliert, dass ein robustes Kultursystem bis zur Blastozyste eine verlässlichere Selektion darstellt.

Antonio Pellicer (IVI, Valencia, Spanien) stellt zum gleichen Thema dar, dass neben der Identifizierung des rezeptiven Endometriums durch ERA, die Auswahl des besten Embryos mittels Time-Lapse / Embryoscope in Kombination mit dem EEVA Algorithmus Schwangerschaftsra-

ten signifikant erhöhen kann, insbesondere im Vergleich zur Evaluation „nur“ durch den Embryologen.

Ganz im Gegensatz dazu präsentiert Norbert Gleicher (Center for Human Reproduction, New York, USA) eine Studie, die zeigt, dass das „Scoring“ von Oozyten in der Vorhersage von Schwangerschaftsraten dem „Scoring“ von Embryonen überlegen ist. Wobei er auch deutlich macht, dass Selektion nur Sinn macht, wenn es etwas zu selektieren gibt. Somit sind eigentlich die einzigen, die davon profitieren, junge Patientinnen mit normaler ovarieller Reserve. Diese stellen in den Praxen jedoch nur ca. 20% der Patienten dar. Im Gegensatz dazu profitieren ältere Patientinnen bzw. Patientinnen mit niedriger ovarieller Reserve nicht.

Norbert Gleicher, wie auch Bart Fauser (Universität Utrecht, Niederlande), Richard Scott (Reproductive Medicine Associates of New Jersey / Rutgers University, USA) und Sherman Silber (St. Luke's Hospital, St. Louis, USA), propagieren die Einführung modifizierter, „milderer“ (Mini-IVF) Protokolle, um die Nebenwirkungen der Superovulationsprotokolle zu vermeiden. Während Bart Fauser und Richard Schott sich bei ihrer Argumentation hauptsächlich auf die geringeren Aneuploidie-Raten bei milderer Stimulation protokolle, die zwar zu weniger, aber qualitativ besseren Eizellen führen, stützen, stehen bei Sherman Silber ältere Patientinnen im Vordergrund. Wobei auch Pasquale Patrizio (Yale University, New Haven, USA) deutlich macht, dass mehr Eizellen nicht notwendigerweise besser sind, da die besten Ergebnisse mit Zyklen erreicht werden, in denen 9-15 Eizellen gewonnen werden. Norbert Gleicher beschreibt ein „early retrieval“ Programm mit modifiziertem Stimulationsprotokoll, das bei Patientinnen über 43 Jahren dazu führt, dass der von ihm beschriebene Prozess der „vorzeitigen“ Luteinisierung des Follikels, die zu Apoptose-Prozessen und Reduktion des Entwicklungspotentials führt, umgangen wird. Eine wichtige Rolle spielten auch



MIRI TL, Unifrauenklinik Linz

die Chancen und Risiken der Präimplantationsdiagnostik. Pasquale Patrizio (Yale University, New Haven, USA) beschreibt den idealen PGD-Test damit, dass möglichst wenig falsch positive Ergebnisse vorkommen, er einfach und in weniger als 24 h durchzuführen ist, alle 24 Chromosomen möglichst gleichzeitig untersucht, und dabei balancierte / unbalancierte Translokationen und Microdeletionen detektiert. Zusätzlich stellt er dabei die Frage, ob nicht bereits der Blastozysten transfer eine quasi physiologische PGD darstellt. Im Rahmen der PGD spielt die Aneuploidie bzw. chromosomale Instabilität von Embryonen eine wichtige Rolle. Darren Griffin (University of Kent, Großbritannien) macht dabei sehr deutlich, dass die meisten humanen Teilungsstadien-Embryonen aneuploide Zustände aufweisen und dass deshalb von einer Biopsie von Teilungsstadien abzuraten ist. Ähnlich argumentiert David Albertini (University of Kansas, Kansas City, USA), der postuliert, dass aneuploide Zustände in der Embryonalentwicklung gewollt und von Vorteil sein können. So könnte zum Beispiel die Aneuploidie der TEM dem invasiven (Krebs-ähnlichen) Charakter des Trophoblasten entgegenkommen. Richard Scott (Reproductive Medicine Associates of New Jersey / Rutgers University, USA) führt aus, dass sich die Aneuploidie-Rate mit

dem Alter der Patientin verändert, wobei die niedrigsten Raten nach CCS (comprehensive chromosome screening) bei Patientinnen zwischen 26 und 37 zu finden sind. Die Aneuploidie-Wahrscheinlichkeit ist für verschiedene Chromosomen unterschiedlich, über 42 Jahren ist sie für Chromosom 21 12x höher als mit 30 Jahren, für Chromosom 5 aber nur 1,5x.

Das prinzipielle Auftreten von Aneuploidien in Embryonen führt dazu, dass PGD keine komplette Sicherheit bietet, gleichzeitig implantieren 30-40 % der sehr gut evaluierten Embryonen trotzdem nicht. Dies führt auch dazu, dass PGD die Schwangerschafts- und Geburtsraten bei älteren Frauen zwar verbessert, aber nicht normalisiert. Neben dem Alter der Frau, das unter anderem zu einer geringeren metabolischen Effizienz der Mitochondrien führt, stellt der Haplotyp der mitochondrialen DNA einen weiteren Faktor in der Inzidenz von chromosomalen Anomalien dar. Bei Haplogruppe H sind im Vergleich zu Haplogruppe J oder JT deutlich weniger Anomalien zu finden. Dies deutet laut Luca Gianaroli (International Institute of Reproductive Medicine, Lugano, Italien) auf eine unterschiedliche Effizienz in der Utilisierung und Generation von Energie hin.

Eine umfassende Form der PGD stellte Darren Griffin (University of Kent, Großbritannien) mit dem Karyomapping basierend auf dem Illumina SNP CHIP dar, das einen Allel-spezifischen Read-out gibt und auch multifaktorielle Erkrankungen miteinschließt. Samir Hamamah (Universität Montpellier, Frankreich) präsentiert eine mögliche nicht-invasive Möglichkeit der PGD. Die Konzentrationen verschiedener „(circulating) cell free“ DNAs (ccf-DNA) im Serum, in Follikelflüssigkeit oder Kulturmedium können Rezeptivität, Embryoqualität und Implantation anzeigen. Im Kulturmedium an d5/6 ist die Konzentration von ccfDNA in „nicht-schwangeren“ Patientinnen höher als in Schwangeren, dies beruht wahrscheinlich auf Apoptosevorgängen. Er zielt dabei ebenso wie Emanuela Molinari (Yale University, New Haven, USA)



Darren Griffin

auf das Potential der assoziierten Zellen (Kumulus-, Granulosa- und Coronazellen) in der PGD ab. Ein Aspekt, der auch auf dem Poster von Vassena et al. (Clinica EUGIN, Barcelona, Spanien) im Rahmen von DNA-Strangbrüchen in Kumuluszellen besprochen wird. Kathleen Reape (Teva Pharmaceuticals, USA) präsentierte das Potential von G-CSF als Biomarker für individuelle Oozyten-Entwicklungscompetenz. Dabei wird der G-CSF-Gehalt in

Follikelflüssigkeit mittels ELISA (DI-AFERT™) bestimmt, wobei in der PROSPEL-Studie die beste Entwicklungskompetenz ab 75 pmol/ml gefunden wurde, allerdings mit einer hohen Variabilität innerhalb einzelner Patienten.

Ein weiterer Aspekt der Tagung, der von mehreren Vortragenden besprochen wurde, war die Rolle des Endometriums für die erfolgreiche Implantation und die Notwendigkeit, die Funktion des Endometriums stärker mit in die Betrachtung der Infertilität mit einzubeziehen. Die Hauptschlagworte dabei waren „Biomarker“, „endometrial receptivity“ und „personalized embryo transfer“. Dabei spielt insbesondere der „ERA“ (endometrial receptivity array), der zwischen prä-rezeptiv, rezeptiv und post-rezeptiv unterscheidet und einen zeitlich besser synchronisierten Embryotransfer ermöglicht, eine besondere Rolle.

Wie Felipe Vilella (IVI, Valencia, Spanien) beschreibt, kann mit Hilfe dieses Arrays insbesondere nach wiederholtem, nicht erfolgreichem Embryotransfer die Schwangerschaftsrate auf über 50 % gesteigert werden. Im Rahmen eines aktiven Managements von Synchronisierung von Embryo und Endometrium zieht Richard Schott (Reproductive Medicine Associates of New Jersey / Rutgers University, USA) ebenfalls den Einsatz des ERA und die vollständige Umstellung auf Kryo-Zyklen in Betracht. Ein weiterer Ansatz dazu ist der Transfer von eingefrorenen Embryonen in einen späteren, gut analysierten, „natürlichen“ Zyklus, wie unter anderem von Lois Salamonsen (MIMR-PHI, Melbourne, Australien) vorgeschlagen, um die Schwangerschaftsrate wie beschrie-

ben von 26.9% (frisch) auf 55.9 % (eingefroren / aufgetaut) zu steigern und zusätzlich verschiedene Komplikationen (Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht etc.) des Embryotransfers zu umgehen. Auf dem Poster von Mori et al. (OBGYN IVF, Osaka, Japan) wird ebenfalls propagiert, dass der Transfer in natürliche Zyklen insbesondere bei älteren Patienten von Vorteil sein kann. Dabei sind allerdings immer die mit dem Einfrieren / Vitrifizieren verbundenen Risiken.

Zu diesem Aspekt stellte Jonathan Van Blerkom (University of Colorado, Boulder, USA) die Möglichkeit der sogenannten „delayed implantation“ vor, die es in der Natur zum Beispiel bei Bären, Stinktieren, Mäusen und Ratten gibt. Mit der gezielten, reversiblen Inhibierung der AMP-aktivierten Proteinkinase mit Dorsomorphin, könnten Embryonen in eine Art „Tiefschlaf“ versetzt werden (ATP und Proteinsynthese werden herunterreguliert), bis präimplantationsdiagnostische Untersuchungen abgeschlossen sind oder die Rezeptivität des Uterus hergestellt ist. Zum Abschluss der Tagung haben Gerard Chaouat (Frankreich), Nava Dekel (Weizman Institute, Rehovot, Israel) und Zoev Shoham (Hebrew University, Jerusaem, Israel) das Konzept einer gezielten „Verletzung“ bzw. Irritation des Endometriums (z. B. durch Biopsie, Curettage oder Hysteroskopie), um die Rezeptivität zu erhöhen, vorgestellt. Dabei führt die herbeigeführte „Entzündung“ zu verstärkter Proliferation, Differenzierung und Umbildung des Gewebes, die damit verbundenen pro-inflammatorischen Cytokine beeinflussen die Expression von Implantations-assoziierten Genen.

Für kurze Zeit im Angebot:

150 Liter Inkubator

mit O₂-Reduzierung und geteilter Gasblende, Baujahr 2014, kurzzeitig in Gebrauch, komplett neu revidiert!
25 % Rabatt auf den Listenpreis!

Trockenschrank von Heraeus, Modell T6

aufheizbar bis 250°C Anschaffungsjahr 2004, bis 2011 auch jährlich gewartet Außerbetriebnahme 2012
guter Zustand, Verkaufspreis 700€!

Bei Interesse setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung!

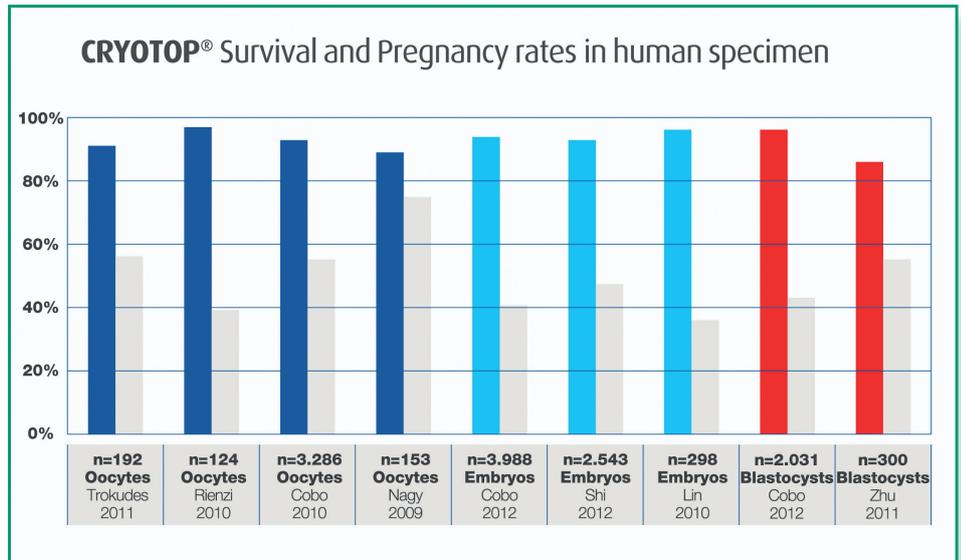
CryoTop Vitrifikation: Änderungen ab 2015

1.500.000 klinische Anwendungen kann die Cryotop® Methode bereits für sich verbuchen. Dieses Verfahren wird wegen der ausgezeichneten Ergebnisse in mehr als 1600 IVF-Zentren in 70 Ländern angewendet.

Ab Januar wird es dennoch einige Änderung seitens des Herstellers geben: Zum einen wird bei der Rezeptur auf das Gentamicin verzichtet werden, zum anderen wird die Darreichungsform dahingehend vereinfacht werden, als dass zukünftig auf die „Kits“ verzichtet wird.

Die CryoTop Straws, die Reproplates sowie die Einfrier- und Auftaulösungen werden somit nur noch separat vertrieben.

Der Entfall des Gentamicins hat keinen Einfluss auf die sonstige Zusammensetzung der Medien. Auch können mit VT601 vitrifizierte Zellen bedenkenlos mit VT802 aufgetaut werden.



Kitazato Thawing
VT802



Kitazato Vitrification
VT801

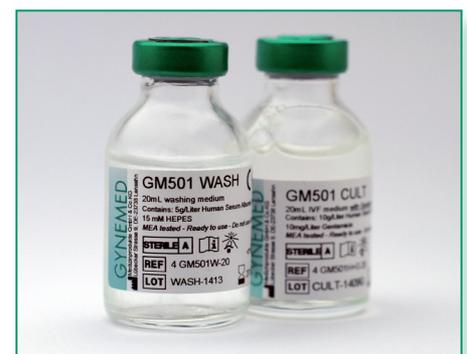
Neu - 20 ml Flaschen bei GM501 Kultur- und Handling-Medien

Wieder einmal haben wir die Anregungen unserer Kunden umgesetzt und bieten Ihnen einige unserer Kulturmedien in kleineren Verpackungen an.

- 4 GM 501H+G-20
- 4 GM 501H+PR+G-20

- 4 GM 501W-20
- 4 GM 501W+PR-20
- 4 GM 501SA-20

Die Medien werden zu 20 ml in Durchstechflaschen aus Glas angeboten. Die Haltbarkeit beträgt bei geöffneten Flaschen 7 Tage.



GM501 20 ml Flaschen

IMPRESSUM

Herausgeber: GYNEMED Medizinprodukte 23738 Lensahn, Telefon: 04363/903290
Fax: 04363/90329-19, E-mail: info@gynemed.de

Redaktion: Dr. Fabian Sell (V.i.S.d.P.) 23738 Lensahn, Telefon: 04363/1231
Layout: Julia Biegemann - 23738 Lensahn