

## VORWORT

Liebe Leserinnen und Leser,

der ASRM fand dieses Jahr in Salt Lake City, der Hauptstadt des US-Bundesstaates Utah und mit rund 186.000 Einwohnern die größte Stadt des Staates statt. In dieser Ausgabe finden Sie die Zusammenfassung der wichtigsten Vorträge.

Während die Wissenschaftler dort ihre Forschungsergebnisse zur ART beim Menschen vorstellten, wurde aus dem Fachblatt Nature der sensationelle Fortschritt der Arbeitsgruppe Katsuhiko Hayashi veröffentlicht. Hier ist es japanischen Wissenschaftlern erstmals in der Geschichte gelungen, aus gewöhnlichen Körperzellen der Maus mithilfe der Stammzelltechnik reife Eizellen herzustellen - und durch künstliche Befruchtung gesunde Nachkommen zu erzeugen.

Obwohl es sich bei dem aufsehenerregenden Nachwuchs noch nicht um Menschen, sondern lediglich um Mäuse handelt, sprechen Biomediziner und Ethiker bereits von einem neuen Zeitalter der menschlichen Fortpflanzung.

Eine weitere Hürde ist überwunden. Wir blicken einer weiteren konstruktiven Zusammenarbeit mit Ihnen zuversichtlich entgegen und freuen uns auf ein Wiedersehen anlässlich des 30sten Jahrestreffens der Deutschen IVF-Zentren am 18. und 19. November 2016 in Dresden

Ihre Gynemed

## ASRM Salt Lake City Was gibt es Neues?



**D**er Embryotransfer bedarf eines hinreichenden Trainings. Dies wird jetzt durch zwei Studien deutlich. Zum einen hat eine Arbeitsgruppe aus New Jersey 2000 Embryotransfers aus den Jahren 2011 bis 2015 ausgewertet.

Der Embryotransfer wurde während dieses Zeitraums – quasi randomisiert - durch den diensthabenden Gynäkologen durchgeführt, unabhängig von seiner diesbezüglichen Erfahrung. Die retrospektive Auswertung ergab, dass die erzielten Schwangerschaftsraten mit der Erfahrung signifikant korrelierten (51% vs. 66%).

Dieser Befund wird ergänzt um die Ergebnisse einer Untersuchung der McGill Universität. Hier kamen 1240 Embryotransfers in die Auswertung und es zeigte sich, dass die PR-Raten der jungen Kollegen und Kolleginnen erst im zweiten Anstellungsjahr dem Durchschnitt der Abteilung entsprach. (P-257 S. Behbehani et al., O-63 S. J. Morin et al.)

Eine Arbeitsgruppe aus Delaware stellt sich die Frage, ob sich mittels minimaler Stimulation und anschließendem Single-Embryotransfer die Behandlungskosten reduzieren lassen. Hierzu wurden 137 Patienten ausgewählt, die anamnestisch als „good-prognosis-patients“ klassifiziert wurden. 54 Patienten wurden „klassisch“ behandelt, 83 erhielten eine milde Stimulation mit nachfolgendem SET. Die kumulative Schwangerschaftsrate betrug 85% in der „klassischen“ Behandlungsgruppe vs. 73% in der „budgetorientierten“ Gruppe. Die Kostendifferenz belief sich auf \$ 5.000 und zwar \$ 20.000 vs. \$ 15.000.

Eine ähnliche Fragestellung verfolgten Forscher der Universität von Southern California. Auf der Suche nach dem günstigsten kumulativen Behandlungsschema lag das Protokoll zweier „Mild stimulierter IVF-Zyklen ggf. gefolgt von einem Kryozyklus“ in der Kostenermittlung vorn. Die Ersparnis betrug hier im Mittel \$ 7.000. Es hat sich mittlerweile auch in Deutschland herumgesprochen,

dass sich einige prominente amerikanische Firmen um das reproduktionsmedizinische Wohl ihrer Angestellten kümmern. Darüber hinaus informieren jetzt auch immer mehr Unternehmen ihre Angestellte über die Möglichkeiten der modernen Reproduktionsmedizin. Dies nicht nur, um auf nebenwirkungsärmere Strategien hinzuweisen, sondern auch, um die Kostenbelastung der Mitarbeiter vor dem Hintergrund möglicher Behandlungsoptionen zu reduzieren.

Und dann haben Gynäkologen aus Yale auch noch festgestellt, dass nicht alle Patientinnen, die sich mit ihrer Kinderlosigkeit konfrontiert sehen, medizinische Hilfe suchen. Viele Frauen, insbesondere Afroamerikanerinnen und Hispanics suchen ihr Heil in Gebeten, Geistheilern und Selbsthilfegruppen. (O-7 G. Harton et al., O-11 S.C. Carr et al., O-186 W. Salem et al., O-99 S. Kim et al.)

Wir haben im Laufe der Jahre schon mehrfach in der Gynemedia über Phthalate berichtet. Jetzt wurde in Salt Lake City berichtet, dass das Geburtsgewicht von nach IVF geborenen Einlingen negativ mit der präkonzeptionellen Phthalatbelastung der Väter korreliert ist. 159 nach IVF geborene Babies sind diesbezüglich untersucht worden und zwar mittels der urinären Metabolitkonzentration der östrogenähnlich wirkenden Substanzen bei den Vätern und Müttern. MBP (Mono-n-Butylphthalat und 4 verschiedene DEHP (Di-2-Ethylhexyl) Metabolite sind signifikant korreliert mit reduziertem Geburtsgewicht und zwar in etwa mit durchschnittlich 128 gr., interessanterweise aber nur bei den Vätern.

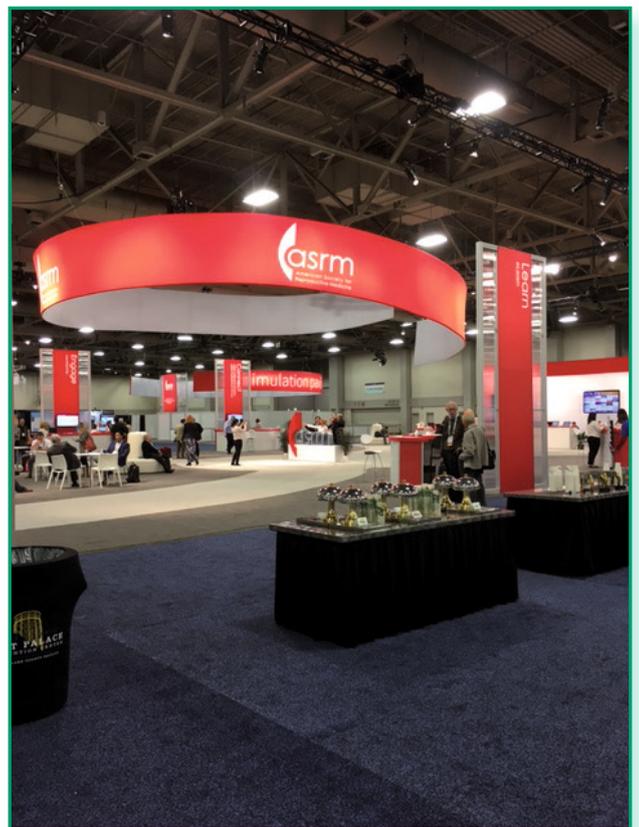
In Tierversuchen konnte darüber hinaus festgestellt werden, dass bei weiblichen, neugeborenen Laborratten, die frühzeitig und regelmäßig derartigen Chemikalien ausgesetzt waren, das Epigenom des Myometriums reprogrammiert wird, so dass diese Tiere

besonders häufig uterine Fibroide nach der Adoleszenz entwickeln. Hier konnten die Forscher 68 ERGs (Estrogen responding genes) beschreiben, die nach entsprechender Exposition dysreguliert waren (O-1 C. Messerlian et al., O-2 Q. Yang et al., P-472 A. Pilato et al.).

Eine Arbeitsgruppe aus Brasilien untersuchte den Einfluss von Zuckerersatzstoff auf die Behandlungsergebnisse. Die Patienten wurden im Rahmen ihrer Therapie von Ernährungswissenschaftlern hinsichtlich ihrer Essgewohnheiten befragt. Es stellt sich heraus, dass Süßstoffe, die z.B. mit diätetischen Softdrinks aufgenommen werden, mit einer schlechteren Embryoqualität und einer reduzierten Implantation einhergehen. (P-420 G. Halpern.)

Verschiedene Arbeitsgruppen beteiligten sich an einer Studie, die vom „National Institute of Health“ finanziert wurde und die sich mit den Behandlungsergebnissen in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit beschäftigte. Es wird eindrucksvoll dokumentiert, dass die Erfolgsraten bei Hispanics und Afroamerikanerinnen deutlich geringer sind als bei kaukasischen und asiatischen Patientinnen. Über die Gründe hierfür kann derzeit nur spekuliert werden, es fällt aber auf, dass die Behandlungsform nur eine untergeordnete Rolle spielen kann, denn auch bei Eizellspenden verändert sich dieses Bild nicht. (O-18 J.D. Peck et al., P-17 A. Janitz et al., O-242 A. K. Styler et al., O-243 X. Zhou et al., O-244 E.L. McClennen et al., O-246 O-F. Sharara et al., P-5 A. Shapiro et al.)

Im fertilitätschirurgischen Bereich konnte von den Kollegen aus Cleveland, Dr. Falcone und Dr. Christ,



dargestellt werden, dass Patientinnen, die an einem PCOS leiden, mit einer bariatrischen Operation geholfen werden kann.

Im postoperativen Verlauf verminderte sich in reproduktionsmedizinischer Hinsicht nicht nur die exzessive Androgenproduktion, sondern auch das Gewicht der Patientin (126 vs. 96 kg) sowie der BMI (47,5 vs. 37,4). Auch eine Arbeitsgruppe aus Pennsylvania hat ihre Ergebnisse zum PCOS veröffentlicht. Nach ihren Erkenntnissen sind sowohl klinisch auffällige Essstörungen als auch depressive Verstimmungen mit einem PCOS assoziiert. (O-82 J. Christ and T. Falcone, P-412 I. Lee et al.)

Ärzte aus Stanford weisen einen signifikant negativen Effekt einer antihypertensiven Medikation auf die männliche Fertilität nach. Eine Auswertung nationaler Datenbanken ergab, dass eine Therapie des Bluthochdrucks mit ACE-Hemmern die Zunahme männlicher Infertilität um 9%, die Betablocker sogar um 11% begünstigt. Ein Einfluss von Kalziumkanalblockern konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Zur Bestätigung dieser Daten, haben die Forscher

aus Stanford Ejakulate männlicher Probanden untersucht, bei denen die blutdrucksenkende Therapie bekannt war.

Folgende Parameter waren signifikant verändert: Ejakulatmenge, Konzentration und Motilität! (O-187 M. Eisenberg et al., P-338 B. Patel et al.)

Eine bekannte Arbeitsgruppe aus Valencia hat sich mit der Frage beschäftigt, inwieweit Gleitmittel als toxisch anzusehen sind. Laut einer britischen Veröffentlichung ist dies insoweit interessant, da eine Umfrage ergeben hat, dass ca. 10%

der Patientinnen im Rahmen eines therapeutischen VZOs Gleitgele verwenden. Die spanischen Kollegen stellten nun folgende Daten vor: Ultraschallgleitgele dürfen als spermientoxisch eingestuft werden. Durex® hingegen ermöglicht den Spermien die längste Überlebenszeit (85% überleben 24h bei 5% Konz.).

Andere Lubrikantien wie Control® und Velastisa® waren ebenfalls nicht toxisch. K-Y® muss hingegen als toxisch eingestuft werden, ebenso Vaginesil®, welches bereits nach 30 min zu einer drastische Abnahme der Motilität führte.

(O-196 I. Molina et al., P-481 S. Johnon et al.)

Und dann stellte eine Gruppe aus Boston fest, dass Männer, die besonders wenig schlafen ( $\leq 6h$ ), etwas mit ihren Geschlechtsgegnossen gemeinsam haben, die überdurchschnittlich lange schlafen ( $\geq 9h$ ): Es gelingt ihnen eher, ihre Partnerin zu schwängern. Bei dieser Studie sind Parameter wie Alter und BMI, Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs und Sozialstatus, Bildungsgrad und Ernährungsgewohnheiten berücksichtigt worden. (O-195 I. A. Wise et al.)

## Scientific program prize papers

O-3 MTOR INHIBITORS PRESERVE FERTILITY IN A MURINE MODEL: A NOVEL PHARMACOLOGIC APPROACH TO FERTILITY PRESERVATION DURING GONADOTOXIC CHEMOTHERAPY (K.N. Goldman, D. Chenette, D.L. Keefe, J. Grifo, R.J. Schneider)

O-6 RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OF LOW (5%) VS. ULTRALOW (2%) OXYGEN TENSION FOR IN VITRO DEVELOPMENT OF HUMAN EMBRYOS (D.J. Kaser, B. Bogale, V. Sarda, L.V. Farland, C. Racowsky)

## Scientific program prize posters

P-49 THE SYNERGISTIC EFFECT OF MELATONIN AND GHRELIN ON PREVENTING CISPLANTININDUCED PRIMORDIAL FOLLICLE LOSS DURING CHEMOTHERAPY (Y. Choi, H. Jang, E. Chang, M. Park, H. Lee, E. Yu, Y. Hur, T.K. Yoon, W. Lee)

P-621 INTERACTION OF UTERINE NATURAL KILLER CELL IMMUNOGLOBULIN RECEPTOR (KIR) HAPLOTYPE AND TROPHOBLASTIC HLA-C LIGAND INFLUENCES RISK OF PREGNANCY LOSS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DIRECT EMBRYO GENOTYPING DATA (S.J. Morin, M.M. Han, J.M. Franasiak, C.R. Juneau, N. Treff, R.T. Scott Jr.)

# First live birth using human oocytes reconstituted by spindle nuclear transfer for mitochondrial DNA mutation causing Leigh syndrome.

Bericht über das erste geborene Baby mit Eizellen, die durch Spindel-Kern-Transfer rekonstituiert wurden auf Grund einer mitochondrialen DNA-Mutation, die das Leigh-Syndrom verursacht.

Genetische mitochondriale Erkrankungen stellen in der assistierten Reproduktionsmedizin eine große Herausforderung dar. Mitochondriale DNA (mtDNA) wird ausschließlich maternal vererbt und die 37 enthaltenen Gene der mtDNA codieren hauptsächlich für Enzyme, die für die Aufrechterhaltung der Mitochondrienfunktion

notwendig sind. Allerdings versorgen die Mitochondrien die Zellen mit Energie und Fehlfunktionen können daher viele Zellfunktionen beeinflussen und schwächende oder sogar tödliche Störungen verursachen. Die Schwere der Symptome, die durch die übertragenen Mutationen ausgelöst werden, hängt zu einem großen Teil von der

Heteroplasmie (dem prozentualen Anteil mutierter mtDNA) ab. Im Rahmen jeglicher Form von mitochondrialer Austausch-Therapie ist es daher unbedingt notwendig den Anteil transferierter mutierter mtDNA zu minimieren. Es gibt verschiedene denkbare Ansätze, um Eizellen mit gesunden Mitochondrien zu versorgen.

In den 1990er Jahren wurde ein Ansatz ausprobiert, bei dem Cytoplasma von gesunden Eizellen in betroffene Eizellen injiziert wurde. Dieser sogenannte Ooplasmtransfer führte zur Geburt von mehreren gesunden Kindern, wurde aber später auf Grund von Sicherheitsbedenken eingestellt.

In den letzten Jahren wurde das Konzept des pronuklearen Transfers verfolgt und es konnte auch experimentell erfolgreich eingesetzt werden. Hierbei wird die „Reparatur“ nach der Fertilisierung durch den Transfer der Pronuclei (mit der DNA der Mutter und des Vaters) in einen anderen enukleierten PN-Embryo, der gesunde Mitochondrien enthält, durchgeführt (Abbildung 1).

In der hier präsentierten Fallstudie zeigte die (gesunde) Mutter 24,5 % mtDNA mit einer 8993T>G Mutation in Subunit 6 des ATPase Gens. Diese Mutation ist Ursache für das Leigh-Syndrom. Das jordanische Ehepaar hat bereits 2

Kinder (6 Jahre und 8 Monate) mit Leigh-Syndrom mit einem Anteil von >95 % mutierten Mitochondrien verloren und hatte zusätzlich 4 Fehlgeburten.

Dr. Zhang vom New Hope Fertility Center in New York und sein internationales Team entschieden sich für einen anderen Ansatz und haben einen Spindel-Kern-Transfer am New Hope Fertility Center in Guadalajara (Mexiko) durchgeführt.

Sie isolierten den Spindel-Kern und transferierten ihn der Patientin in den perivitellinen Spalt einer enukleierten Spender-Eizelle. Mittels Elektroporation wurden die micro-manipulierten Komplexe fusioniert und anschließend wurde ICSI mit den Spermien des Vaters durchgeführt (Abbildung 2). Fünf Eizellen konnten erfolgreich rekonstituiert und befruchtet werden. Vier Blastozysten wurden mittels PID analysiert und eine wurde als euploid (46, XY) identifiziert. Der

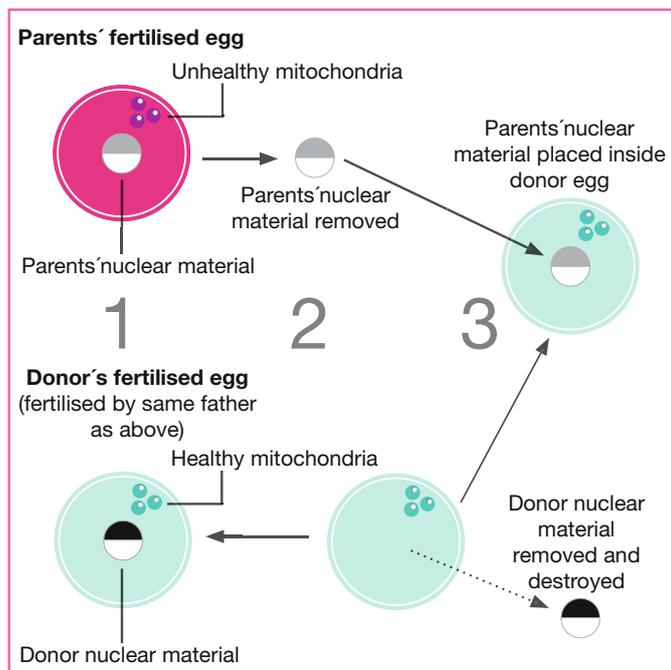
Embryotransfer resultierte in einer unproblematischen Schwangerschaft und im April 2016 wurde in der 38. Schwangerschaftswoche ein gesunder Junge geboren. Bisher entwickelt sich das Kind vollkommen normal und ist nun 6 Monate alt.

Die Übertragung mutierter Mitochondrien ist bei allen Formen der Mitochondrien-Austauschtherapie eine der Hauptsorgen. In diesem Fall wurde bei den mittels PID untersuchten Blastozysten eine durchschnittliche Übertragungsrate von 5,1 % und ein Heteroplasmie-Level für 8993T>G von 5,73 % festgestellt.

Die Analyse diverser Gewebe des neugeborenen Jungen (Mundschleimhaut, Haarfollikel, Urin, Vorhaut, Nabelschnurblut etc.) zeigten eine Transmissionsrate von weniger als 1,6 %. Die Autoren sehen diese Methode als eine vielversprechende Möglichkeit, die Transmission pathogener mtDNA von Müttern auf ihre Kinder zu minimieren.

**Abbildung 1 - Pronuclear transfer**

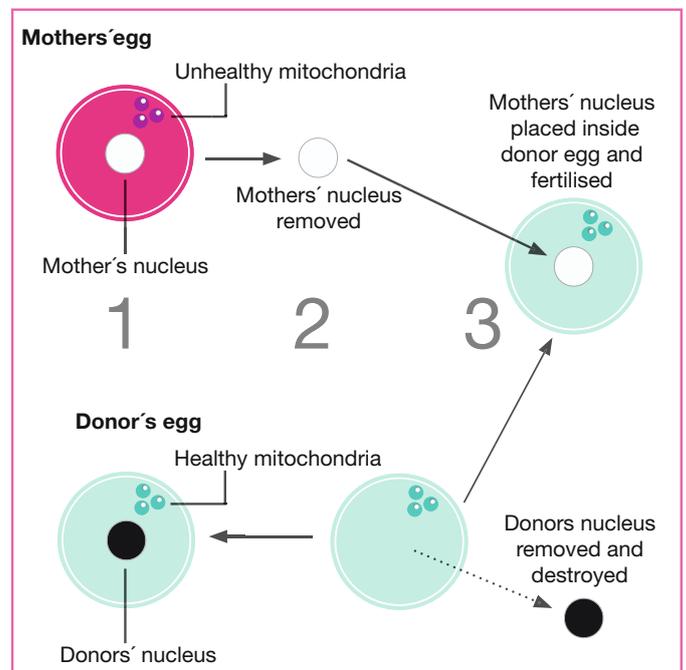
*Repair is done after fertilisation*



Adaptiert nach [www.theguardian.com](http://www.theguardian.com)

**Abbildung 2 - Maternal spindle transfer**

*Repair is done before fertilisation*



## IMPRESSUM

Herausgeber: GYNEMED Medizinprodukte

Telefon: +49 4363/90329-0 Fax: +49 4363/90329-19

E-mail: [info@gynemed.de](mailto:info@gynemed.de)

Redaktion: Dr. Fabian Sell (V.i.S.d.P.) 23738 Lensahn, Telefon: +49 4363/1231

Layout: Julia Biegemann - 23738 Lensahn

QR-Code zum  
Download als  
PDF

