

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Reproduktionsmedizin bei Tier und Mensch –
Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Produktion
von Embryonen // Reproductive medicine in animals and
humans – similarities and differences in the production
of embryos**

Wrenzycki C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2024; 21 (2), 62-64

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Reproduktionsmedizin bei Tier und Mensch – Gemeinsamkeiten und Unterschiede bei der Produktion von Embryonen

C. Wrenzycki

In den letzten Jahrzehnten hat die In-vitro-Produktion (IVP) von Rinderembryonen erhebliche Verbesserungen erfahren. Optimierungen bei der Eizellenentnahme (OPU) und der anschließenden IVP (OPU/IVP) führten zu einer groß angelegten internationalen Kommerzialisierung. Jährlich werden mehr als eineinhalb Millionen IVP-Embryonen erzeugt, was das enorme Potenzial dieser Technologie zeigt. Diese Fortschritte und die Tatsache, dass die frühe Entwicklung von Rindern und Menschen bemerkenswert ähnlich ist, haben dazu geführt, dass Rinderembryonen als Modellsystem für die Untersuchung der frühen Embryogenese von Säugetieren, einschließlich des Menschen, verwendet werden. Bislang ist die Maus das am häufigsten verwendete Modellsystem. Spezies-spezifische Unterschiede während der frühen Präimplantationsentwicklung unterstreichen jedoch die Bedeutung anderer Modelle als das der Maus. Die Modellsysteme sind von entscheidender Bedeutung wenn es darum geht, die Auswirkungen der assistierten Reproduktion zu verstehen, ohne die verwirrenden Auswirkungen der Unfruchtbarkeit und ohne die Einschränkungen, die sich aus der Knappheit gespendeter menschlicher Proben und ethischen Fragen ergeben.

Ziel dieses Artikels ist es daher, die verfügbaren Daten zum Vergleich der Entwicklung von Mäusen, Rindern und Menschen zusammenzufassen. Dabei zeigt sich, dass das Rindermodell ein hervorragender Modellorganismus für die Untersuchungen ist, nicht nur wegen der Ähnlichkeiten zur menschlichen Entwicklung, sondern auch wegen der Verfügbarkeit und der etablierten ARTs.

Schlüsselwörter: Präimplantatorischer Embryo, Oozyte, Rind, Modellsystem, In-vitro-Produktion (IVP)

Abstract: Reproductive medicine in animals and humans – similarities and differences in the production of embryos. Over the past decades in vitro production (IVP) of bovine embryos has gained significant improvements. Optimisations in ovum pick-up (OPU) followed by IVP (OPU/IVP) resulted in large-scale international commercialization. More than one and a half million IVP embryos are generated on the yearly basis demonstrating the enormous potential of this technology. These advances and the fact that bovine and human early development is remarkably similar have also prompted the use of bovine embryos as a model system to study early mammalian embryogenesis including humans. So far, the mouse is the most commonly used model system. However, species-specific differences during early preimplantation development strengthen the importance of models other than mouse. The model systems are critical to understand the effects of assisted reproduction without the confounding impact of infertility and without the limitations imposed by the scarcity of donated human samples and ethical issues.

The aim of this article is therefore to summarize the available data comparing murine, bovine and human development indicating that the bovine model is an excellent model organism to be studied, not only for the similarities to human development, but also for the availability and the established ARTs. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2024; 21 (2): 62–4.**

Key words: preimplantation embryo, oocyte, cattle, model system, in vitro production (IVP)

Die Reproduktion umfasst die Bildung und Reifung der Gameten (Spermium und Eizelle) und deren Verschmelzen, sowie die Implantation und Plazentation, die embryonale Entwicklung, Schwangerschaft und Geburt. Die Reproduktion ist ein hochkomplexer Prozess koordinierter genetischer, zellulärer und endokriner Vorgänge. Durch innere und äußere Faktoren kann es zu Reproduktionsstörungen kommen, die zum einen zu einer verringerten oder fehlenden Fruchtbarkeit der Elterngeneration führen und zum anderen weitreichende Folgen für die Gesundheit der nachkommenden Generationen haben können [1].

Das Rind ist in den letzten Jahren vermehrt als Modelltier in den Fokus der Reproduktionsmediziner und -biologen gerückt. Im Unterschied zum ebenfalls häufig verwendeten Modellorganismus

Maus finden sich mehr Gemeinsamkeiten zwischen humanen und bovinen Oozyten und frühen Embryonen, wie beispielsweise die Aktivierung des embryonalen Genoms. Aber auch als Modell im Rahmen von Untersuchungen zur Follikeldynamik sollte das Rind nicht unterschätzt werden [2, 3]. Weitere Untersuchungen zeigen, dass menschliche Embryonen einige Muster und Regulationsmechanismen auf molekularer Ebene aufweisen, die denen von Rinderembryonen ähnlicher sind als denen von Mäusen. Für ein besseres und detaillierteres Verständnis der frühen Embryonalentwicklung sollten daher beide Modelle (Rind und Maus) parallel betrachtet werden [4]. In der Rinderzucht werden die assistierten Reproduktionstechniken auch kommerziell angewendet. Weltweit werden jährlich mehr als zwei Millionen Rinderembryonen nach Superovulation/

Besamung sowie In-vitro-Produktion (IVP) generiert und auf Empfängertiere übertragen. Aus der IVP stammen dabei rund $\frac{4}{5}$ der Embryonen. Die Veröffentlichung dieser eindrucksvollen Zahlen erfolgt durch die Internationale Embryotechnologiegesellschaft (IETS) [5].

Im Unterschied zum humanen IVF hat sich beim Rind die In-vitro-Maturation (IVM) der Oozyten als Routinemethode durchgesetzt [6–8]. Die Gewinnung der Kumulus-Oozyten-Komplexe (KOK) findet in Anlehnung an die bei der Frau angewandten Technik auch mittels ultraschallgeleiteter transvaginaler Follikelpunktion statt. Entwicklungskompetente KOK im GV- („germinal vesicle“-) Stadium werden ab einer Follikelgröße von 3 mm gewonnen, wobei zu berücksichtigen ist, dass im Normalfall keine hormonelle Stimulation der Eizell-Spenderin

Eingelangt am 07.02.2024; angenommen am 21.03.2024 (verantwortlicher Rubrik-Herausgeber R. Dittrich, Erlangen)

Aus der Tierklinik für Reproduktionsmedizin und Neugeborenenkunde, Gießen

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Christine Wrenzycki, Tierklinik für Reproduktionsmedizin und Neugeborenenkunde, Professur für Molekulare Reproduktionsmedizin, Fachbereich Veterinärmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, D-35392 Gießen, Frankfurter Straße 106; E-Mail: Christine.Wrenzycki@vetmed.uni-giessen.de

	OPU	IVM	IVF	IVC
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	ICSI/[IVF]	✓
	---	✓	✓	✓
	---	[✓]	[✓]	[✓]
	---	In vivo/[✓]	✓	[✓]
	✓	In vivo/[✓]	✓/ICSI	✓

Abbildung 1: Die einzelnen Schritte der In-vitro-Produktion (IVP) bei den verschiedenen Spezies: OPU: Optimierung bei der Eizellentnahme, IVM: In-vitro-Maturation, IVF: In-vitro-Fertilisation, IVC: In-vitro-Kultivierung. © C. Wrenzycki

beim Rind stattfindet [9]. Pro Sitzung (Punktionstermin) werden im Durchschnitt 2–3 transfertaugliche Embryonen generiert [5]. Beim Rind werden Tag-7-Embryonen einzeln auf Empfängertiere übertragen. Es handelt sich dabei um Morulae oder Blastozysten. Die Trächtigkeitsraten liegen dabei durchschnittlich bei 50 %. Die Effizienzen der einzelnen Schritte der IVP betragen beim Rind ca. 90 % für die IVM (bezogen auf die Kernreifung), ca. 70 % für die IVF (In-vitro-Fertilisation) und ca. 30 % für die IVC (In-vitro-Kultivierung, ca. 30 % der eingesetzten Oozyten entwickeln sich zu einem transfertauglichen Embryo). Ein Vergleich der einzelnen Schritte der IVP bei den verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen findet sich in Abbildung 1. Es ist ersichtlich, dass alle Schritte der IVP einschließlich der Follikelpunk-

tion beim Rind etabliert sind, ähnlich ist es bei den kleinen Wiederkäuern Schaf und Ziege [10, 11]. Beim Schwein befindet sich die IVP größtenteils im Experimentalstadium [12]. In der Pferdezucht ist bis vor Kurzem die erfolgreiche In-vitro-Befruchtung nur durch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) möglich gewesen [13]. Im Jahr 2022 gelang es durch eine Vorbehandlung der equinen Spermien, eine erfolgreiche Befruchtung ohne ICSI zu erreichen. Nach Transfer der Embryonen wurden auch Fohlen geboren [14]. Dieses Verfahren der Spermienbehandlung führte auch an der Universität von Gent zur Geburt eines Fohlens [15]. Bei Kleintieren stellt die IVP bei der Hauskatze ein etabliertes Verfahren dar [16], wird jedoch nicht in der Zucht eingesetzt. Die Verfahren bei der Hauskatze dienen als Modell für die

Großkatzen [17]. Beim Hund sind die ersten Welpen nach IVF unter der Verwendung *in vivo* gereifter Oozyten erst im Jahr 2015 geboren worden [18]. In dieser Studie zeigte sich außerdem, dass tierische Embryonen im Teilungsstadium in den Eileiter übertragen werden müssen, um eine Trächtigkeit zu induzieren. Dies ist bei humanen Embryonen nicht notwendig.

Bezüglich der Größe sind sich humane und bovine Eizellen sehr ähnlich, beide Oozyten weisen im Durchschnitt einen Durchmesser von 150–180 µm auf. Eine murine Eizelle misst jedoch nur 90–100 µm. Auch die Entwicklungsgeschwindigkeit ist zwischen frühen Embryonen des Rindes und des Menschen ähnlicher als zwischen denen der Maus und des Menschen. So teilt sich der humane Embryo ca. 30 Stunden nach der Befruchtung, der des Rindes nach ca. 36 und der der Maus bereits nach ca. 12 Stunden. Das Stadium der Blastozyste wird beim Menschen nach ca. 120, beim Rind nach ca. 150 und bei der Maus bereits nach ca. 70 Stunden erreicht [19]. Vergleichende Aspekte der Embryonalentwicklung sind in Abbildung 2 dargestellt.

Während der frühen Embryonalentwicklung gibt es weitere Gemeinsamkeiten zwischen dem Menschen und dem Rind. Wie bereits erwähnt, findet die (Haupt-) Aktivierung des embryonalen Genoms beim Rind vom 8- zum 16-Zell-Stadium statt, beim Menschen einen Zellzyklus früher, also vom 4- zum 8-Zeller, während bei der Maus dies schon von der Zygote zum 2-Zeller der Fall ist. Einen weiteren gravierenden Unterschied zwischen Maus und Mensch stellt die strikt maternale Vererbung der Centrosomen bei der Maus dar, während bei allen anderen Säugetierspezies, also auch beim Menschen und beim Rind, eine biparentale Beteiligung vorliegt [20]. Weitere Ähnlichkeiten zwischen humanen und bovinen Embryonen finden sich im Metabolismus [21], beispielsweise bei der Glukose- und Pyruvataufnahme sowie der Laktatproduktion [22]. Auch der Aminosäurestoffwechsel ist zwischen frühen Embryonen des Menschen und des Rindes ähnlich [23].

Weiterhin haben Ultraschalluntersuchungen des Follikelwachstums und der Follikeldynamik klar gezeigt [24], dass die Follikelentwicklung während des

	Mensch	Rind	Maus
Oozytendurchmesser (µm)	150-180	150-180	90-100
Zeit (h) bis zum Erreichen			
Zweizellstadium	30	36	12
Blastozystenstadium	120	150	70
Schlupf	150	200	100
Aktivierung des embryonalen Genoms	4-Zeller	8-Zeller	2-Zeller

Abbildung 2: Vergleichende Aspekte der Embryonalentwicklung. ©C. Wrenzycki

Zyklus nicht nur beim Rind in Wellen verläuft (2 oder 3 Wellen/Zyklus). Wird der Zyklus betrachtet, ist grundlegend festzuhalten, dass die Frau wie die Kuh monoovulatorisch und polyzyklisch ist. Außerdem zeigen sich bei der Kuh ähnliche pathologische Auffälligkeiten bei der Follikelentwicklung, wie Follikelzysten, luteinisierte anovulatorische Follikel oder eine stress-bedingte Suppression des Follikelwachstums [24]. Als weitere Gemeinsamkeit ist die Selektion des dominanten Follikels anzusprechen. Auch beim Rind kann die Anzahl antraler Follikel als Marker des reproduktiven Potentials und zur Vorhersage der Superovulationsantwort herangezogen werden [25, 26].

Das Rind eignet sich außerdem auch hervorragend, um periovulatorische Prozesse zu untersuchen, da die Zeitspanne zwischen dem Gonadotropin-Anstieg und der Ovulation mit 24–30 Stunden groß genug ist. Die Größe des präovulatorischen Follikels beim Rind entspricht dabei mit 15–18 mm im Durchmesser fast dem der Frau. Mittels der ultraschallgeleiteten Follikelpunktion ist es beispielsweise möglich, innerhalb eines 12- oder auch 24-Stunden-Intervalls Follikelflüssigkeit von ein und demselben Follikel während einer Welle für weiterführende Untersuchungen zu gewinnen, ohne dessen weitere Entwicklung zu beeinflussen. Mit Hilfe dieser Technik ist es aber auch möglich, Substanzen in den Follikel zu injizieren. So konnte beispielsweise der Einfluss eines Aromatase-Inhibitors auf die Ovarfunktion im bovinen Modell untersucht werden [27]. Es wurden auch reife Kumulus-Oozyten-Komplexe in präovulatorische Follikel injiziert. Der Transfer der resultierenden Embryonen, die nach instrumenteller Besamung und Spülung des Uterus an Tag 7 gewonnen wurden, auf Empfängertiere führte zur Geburt gesunder Kälber [28, 29].

Das Rind kann weiterhin auch dazu verwandt werden, Fragen bezüglich des reproduktiven Alterns zu beantworten. Untersuchungen mit Embryonen von alten Kühen und Embryonen von deren Töchtern, die auf altersgleiche Empfängerrinnen übertragen wurden, zeigten klar, dass die Eizellen der alten Kühe weniger entwicklungscompetent waren und nur die Hälfte an Embryonen produzierten. Hatten die Embryonen aber das Stadium der Morula/Blastozyste erreicht, waren keine Unterschiede bezüglich der Ent-

wicklungskompetenz festzustellen. Ältere Kühe weisen außerdem ebenso wie ältere Frauen erhöhte Konzentrationen an FSH im Blut auf [30].

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass sich der Rinderembryo/das Rind als ein interessantes und populäres biologisches Modellsystem für den Menschen in der Reproduktionsmedizin darstellt und dazu beitragen kann, potentielle Probleme zu verstehen und bestehende Prozeduren zu optimieren.

Bedingt durch die Größe und einfache und standardisierte Haltung der Tiere lassen sich wiederholt exakt definierte Gewebeproben in geeigneter Qualität und Menge für die verschiedensten Untersuchungen gewinnen. Ethische Einschränkungen sind nicht gegeben. *In vivo* gewonnene (gespült aus dem Uterus) Embryonen können als „Goldstandard“ eingesetzt und aussagekräftige Risikoabschätzungen neuer Technologien vorgenommen werden [31]. Außerdem stehen alle notwendigen Untersuchungstechniken auf allen Ebenen (Transkript, Protein, Funktion) zur Verfügung [32]. Limitierend beim Transfer des Wissens sind jedoch oft Unterschiede bei der verwendeten Terminologie, die zu Fehlinterpretationen führen können. Während beispielsweise beim Rind als Startpunkt eines ovariellen Zyklus der Östrus („Brunst“) angesprochen wird, ist dies bei der Frau die Menstruation.

■ Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Gromoll J, Behre H, Markert U, et al. „Essener Manifest“ zur Förderung der Reproduktionsforschung in Deutschland. *J Reprod Med Endocrinol* 2020; 17: 164–8.
- Ginther OJ. Intraovarianism. Local mechanisms that affect follicle and luteal dynamics in heifers and women. *Biol Reprod* 2020; 102: 265–75.
- Dias FCF, Khan MIR, Adams GP, et al. Granulosa cell function and oocyte competence: Super-follicles, super-moms and super-stimulation in cattle. *Anim Reprod Sci* 2014; 149: 80–9.
- Carreiro LE, Dos Santos GS, Luedke FE, Goissis MD. Cell differentiation events in pre-implantation mouse and bovine embryos. *Anim Reprod* 2021; 18: e20210054.
- Viana JHM. Statistics of embryo production and transfer in domestic farm animals: The main trends for the world embryo industry still stand. *Embryo Technology Newsletter* 2023; 41: 20–38.
- Wrenzycki C, Stinshoff H. Maturation environment and impact on subsequent developmental competence of bovine oocytes. *Reprod Domest Anim* 2013; 48 (Suppl 1): 38–43.
- Lonegan P, Fair T. Maturation of oocytes in vitro. *Annu Rev Anim Biosci* 2016; 4: 255–68.
- Krisher RL. In vivo and in vitro environmental effects on mammalian oocyte quality. *Annu Rev Anim Biosci* 2013; 1: 393–417.

- Ferré LB, Alvarez-Gallardo H, Romo S, et al. Transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval in cattle: State-of-the-art and its impact on the in vitro fertilization embryo production outcome. *Reprod Domest Anim*. 2023; 58: 363–78.
- Falchi L, Ledda S, Zedda MT. Embryo biotechnologies in sheep: Achievements and new improvements. *Reprod Domest Anim* 2022; 57 (Suppl 5): 22–33.
- Souza-Fabjan JMG, Leal GR, Monteiro CAS, et al. In vitro embryo production in small ruminants: what is still missing? *Anim Reprod* 2023; 20: e20230055.
- Chen PR, Redel BK, Kerns KC, et al. Challenges and considerations during in vitro production of porcine embryos. *Cells* 2021; 10: 2770.
- Squires E. Current reproductive technologies impacting equine embryo production. *J Equine Vet Sci* 2020; 89: 102981.
- Felix MR, Turner RM, Dobbie T, Hinrichs K. Successful in vitro fertilization in the horse: production of blastocysts and birth of foals after prolonged sperm incubation for capacitation. *Biol Reprod* 2022; 107: 1551–64.
- Flanders News Service. Europe's first IVF foal born at Ghent University, 2023. <https://www.belganewsagency.eu/europes-first-ivf-foal-born-at-ghent-university> (zuletzt gesehen 23.02.2024).
- Comizzoli P, Amelkina O, Chavez DR, et al. Current knowledge in the biology of gametes and embryos from Carnivora. *Theriogenology* 2023; 196: 254–63.
- Zahmel J, Skalborg Simonsen K, et al. Current state of in vitro embryo production in african lion (*Panthera leo*). *Animals (Basel)* 2022; 12: 1424.
- Nagashima JB, Sylvester SR, Nelson JL, et al. Live births from domestic dog (*canis familiaris*) embryos produced by in vitro fertilization. *PLoS One* 2015; 10: e0143930.
- Marsico TV, Valente RS, Annes K, et al. Species-specific molecular differentiation of embryonic inner cell mass and trophectoderm: A systematic review. *Anim Reprod Sci* 2023; 252: 107229.
- Avidor-Reiss T, Uzbekov R. Revisiting the mystery of centrioles at the beginning of mammalian embryogenesis. *J Assist Reprod Genet* 2023; 40: 2539–43.
- Shi M, Sirard MA. Metabolism of fatty acids in follicular cells, oocytes, and blastocysts. *Reprod Fertil* 2022; 3: R96–R108.
- Laskowski D, Sjunnesson Y, Humblot P, et al. The functional role of insulin in fertility and embryonic development-What can we learn from the bovine model? *Theriogenology* 2016; 86: 457–64.
- Guerif F, McKeegan P, Leese HJ, Sturmey RG. A simple approach for Consumption and Release (CORE) analysis of metabolic activity in single mammalian embryos. *PLoS One* 2013; 8: e67834.
- Adams GP, Singh J, Baerwald AR. Large animal models for the study of ovarian follicular dynamics in women. *Theriogenology* 2012; 78: 1733–48.
- Alward KJ, Cockrum RR, Ealy AD. Associations of antral follicle count with fertility in cattle: A review. *JDS Commun* 2023; 4: 132–7.
- Mossa F, Evans ACO. Review: The ovarian follicular reserve – implications for fertility in ruminants. *Animal* 2023; 17 (Suppl 1): 100744.
- Yapura J, Mapletto RJ, Pierson R, et al. A bovine model for examining the effects of an aromatase inhibitor on ovarian function in women. *Fertil Steril* 2011; 96: 434–438.
- Hoelker M, Kassens A, Salilew-Wondim D, et al. Birth of healthy calves after intra-follicular transfer (IFOT) of slaughterhouse derived immature bovine oocytes. *Theriogenology* 2017; 97: 41–9.
- Kassens A, Held E, Salilew-Wondim D, et al. Intrafollicular oocyte transfer (IFOT) of abattoir-derived and in vitro-matured oocytes results in viable blastocysts and birth of healthy calves. *Biol Reprod* 2015; 92: 150.
- Malhi PS, Adams GP, Mapletto RJ, Singh J. Superovulatory response in a bovine model of reproductive aging. *Anim Reprod Sci* 2008; 109: 100–9.
- Wrenzycki C. Gene expression analysis and in vitro production procedures for bovine preimplantation embryos: Past highlights, present concepts and future prospects. *Reprod Domest Anim* 2018; 53 (Suppl 2): 14–9.
- Springer C, Wolf E, Simmet K. A new toolbox in experimental embryology – alternative model organisms for studying pre-implantation development. *J Dev Biol* 2021; 9: 15.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)