

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**24. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren. 11.-13.
November 2010, München Abstracts der Postersitzung**

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (6), 504-514

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



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



24. Jahrestreffen der deutschen IVF-Zentren

11.–13. November 2010

Campus Großhadern, München

Abstracts der Postersitzung*

P01

Kombinierte Aneuploidie- und Translokations-Untersuchungen nach Polkörperbiopsie und array-Comparative Genomic Hybridisation

K. van der Ven, M. H. Montag, M. Köster, U. Bohlen, F. Bender, H. van der Ven

Abteilung Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Fragestellung Bei Frauen mit einer balancierten Translokation ermöglicht die Untersuchung des 1. und 2. Polkörpers (PK) eine indirekte chromosomale Überprüfung der Eizelle. Es kann festgestellt werden, ob die Eizelle bzgl. der an der Translokation beteiligten Chromosomen unbalanciert oder balanciert/normal ist. In der vorliegenden Studie wurde an 3 Fällen die PK-Biopsie in Verbindung mit der array-CGH durchgeführt. Damit können gleichzeitig translokationsbedingte und anderweitig resultierende Chromosomen-Fehlverteilungen untersucht werden.

Methodik In die Studie wurden 2 Patientinnen mit einer reziproken (rez.) Translokation (Alter 36, 39) und eine Patientin mit einer Robertson'schen Translokation (33) einbezogen. Die Biopsie des 1. und 2. PK erfolgte simultan 8–9 Stunden nach ICSI. Jeder PK wurde einzeln in ein Reaktionsgefäß überführt. Nach Extraktion und Amplifikation der DNA wurde diese mit Cy3 markiert und anschließend mit einer Cy5 markierten Referenz-DNA auf einen whole-chromosome-BAC-array hybridisiert. Nach dem Waschen wurden die Arrays gescannt und die Scans mit einer speziellen Software ausgewertet.

Ergebnis Bei Patientin 1 (Alter 33; Robertson'schen Translokation 13/14) waren von 12 Eizellen 5 unauffällig (balanciert oder normal), 3 zeigten eine unbalancierte Weitergabe der Translokation und 4 waren

aneuploid (Chr. 5, 12,13, 16, 22). Bei Patientin 2 (Alter 36; rez. Translokation 46,XX,t [11; 19][p10; p10]) waren von 11 Eizellen 3 unauffällig. Die verbleibenden 8 Eizellen zeigten eine unbalancierte Weitergabe der Translokation und 2 waren zusätzlich aneuploid (Chr. 9, 13, 16). Bei Patientin 3 (Alter 39; rez. Translokation 46,XX,t[5; 8][q22; p11.2]) zeigten alle 6 Eizellen eine unbalancierte Weitergabe der Translokation. Zusätzlich war in jeder Eizelle mindestens ein weiteres Chromosom fehlverteilt unter Beteiligung der Chromosomen 2, 10, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22. Generell konnte die unbalancierte Weitergabe der Translokationschromosomen sowohl im 1. als auch im 2. PK beobachtet werden. Bei Patientin 1 und 2 wurden 2 bzw. 3 Embryonen zurückgesetzt und beide zeigen eine fortlaufende Schwangerschaft mit je 2 Feten.

Schlussfolgerung Die Polkörperbiopsie in Verbindung mit der array-CGH ermöglicht bei Patientinnen mit einer balancierten Translokation eine eindeutige chromosomale Diagnostik der Eizelle. Zusätzlich auftretende Fehlverteilungen von Chromosomen, die nicht an der Translokation beteiligt sind, können gleichzeitig zuverlässig erkannt werden.

P02

Aneuploidie in Spermien eines infertilen t(21;21) Translokations-trägers mit interchromosomalem Effekt

N. Rogenhofer¹, S. Dürf, V. von Schönfeldt¹, M. Neusser², C. Thaler¹, S. Müller²

¹Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, LMU, Campus Großhadern; ²Institut für Humangenetik, LMU, München

Fragestellung Chromosomenaberrationen sind häufig Ursache von Fertilitätsstörungen bei Männern, insbesondere in Verbindung mit auffälligem Spermogramm. Hierbei spielen numerische gonosomale Veränderungen ebenso eine Rolle wie Translokationen. In dieser Studie führten wir ein Aneuploidie-Screening aller Chromosomen bei einem Patienten mit Fertilitätsstörungen durch, der Träger eines Mosaiks einer Robertson'schen Translokation beider Chromosomen 21 ist.

Methodik Der 36-jährige Patient mit langjähriger Sterilitätsanamnese und Oligo-Asthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom) zeigte in peripheren Lymphozyten ein niederfrequentes Mosaik einer balancierten Robertson'schen Translokation 45,XY,t (21;21)(q10;q10). Zur Untersuchung von Aneuploidieraten in Spermien wurde eine Vielfarben-Interphase-FISH-Analyse der Chromosomen 1-22, X und Y an einer Spermprobe des Patienten durchgeführt. Pro Chromosom wurden mehr als 1000 Spermien analysiert. Als auffällig bewertet wurden Abweichungen der Disomie- und Diploidie-Frequenzen von ≥ 2 Standardabweichungen (SDM) vom Mittelwert (MW) des in der Literatur beschriebenen Kontrollkollektivs ($p \leq 5\%$). Die mittlere Basisfrequenz liegt bei 0,18 % bei deutlichen chromosomenspezifischen Unterschieden, z. B. 0,08 % für Chromosom 2 und 0,42 % für Chromosom 22.

Ergebnisse Bei dem hier untersuchten infertilen Translokationsträger fanden sich signifikant erhöhte Disomie-Frequenzen für Chromosom 21 (1,08 % aller analysierten Spermien) und interessanterweise auch für Chromosomen 2 (0,38 %), 4 (0,29 %), 6 (0,19 %), 9 (0,29 %), 15 (0,29 %) und 16 (0,87 %).

Schlussfolgerungen Auch Träger eines Mosaiks einer Robertson'schen Translokation können erhöhte Aneuploidieraten in Spermienzellen aufweisen, wodurch ein gesteigertes Risiko für Infertilität, für Aborte und für fetale Missbildungen vorliegen kann. Es ist hervorzuheben, dass auch Chromosomen betroffen sein können, die nicht in die Translokation involviert sind. Die Bedeutung dieses sogenannten interchromosomalen Effektes (ICE) wird derzeit kontrovers diskutiert, es wird jedoch spekuliert, dass die Anwesenheit eines Translokationschromosoms eine generelle Störung des Ablaufes der Meiose verursachen kann. Zusammenfassend stellt der Nachweis von Aneuploidien in Spermien mittels Interphase-FISH

1. eine sinnvolle Ergänzung dar im Rahmen einer umfassenden klinischen Analyse von Fertilitätsstörungen und
2. erhöht die Genauigkeit der Prognose hinsichtlich eines bestehenden Kinderwunsches der Betroffenen.

* Begutachtet und zusammengestellt von den Tagungspräsidenten, Prof. Dr. C. J. Thaler und Prof. Dr. W. Würfel, München.

Ein alphabetisches Verzeichnis der Erstautoren finden Sie auf Seite 514.

P03

Die Kombination von Polkörperdiagnostik (PKD) nach dosisintensivierter Ovarstimulation, Vitrifikation aller 2PN-Oozyten und elektivem Kryotransfer – Eine Machbarkeitsstudie

S. von Otte¹, H. Eckel¹, B. Schöpfer², S. Boß², A. Schultze-Mosgau², G. Griesinger²

¹Fertilitycenter Kiel; ²Universitäres Kinderwunschzentrum Lübeck; ³Pränatalzentrum Hamburg und Humangenetik im Gynaekologikum, Hamburg

Fragestellung Es wurde ein Stimulationsprotokoll zur Steigerung der Oozytenausbeute bei gleichzeitigem Ausschluss eines OHSS etabliert. Dieses Protokoll umfasst eine intensivierte Gonadotropinstimulation im Antagonistenprotokoll, Ovulationsinduktion durch einen GnRH-Agonisten, Vitrifikation aller 2PN-Oozyten sowie die konsekutive Durchführung elektiver Auftauzyklen. Bei einer dosisintensivierten Stimulation werden erhöhte Raten an euploiden Oozyten diskutiert. Daher war Zielsetzung ein Verfahren zu entwickeln, bei dem diese Stimulationsstrategie 1. mit einem Aneuploidiescreening an Polkörpern kombiniert werden kann und 2. eine effizientere PKD durch Zeitgewinn ermöglicht.

Methodik Untersucht wurden 2 Patienten von 31 (Fall 1) und 29 (Fall 2) Jahren mit Indikation zur ICSI bei männlicher Subfertilität. Die Stimulation wurde mit 300 IE hMG (Menogon HP, Ferring) ab Tag 2, Suppression des vorzeitigen LH-Impulses durch Orgalutran 0,25 mg ab Tag 6 und Ovulationsinduktion durch Decapeptyl 0,2 µg durchgeführt. Die Aneuploidiediagnostik erfolgte am 1. und 2. Polkörper (PK) aller 2PN-Oozyten durch FISH. In 2 FISH-Runden wurden spezifische Sonden für insgesamt 10 Chromosomen (13,15,16,18,21,22/2,8,14,17) eingesetzt. Nach Polkörperbiopsie erfolgte die Vitrifikation aller 2PN-Oozyten und damit eine Unterbrechung des Behandlungszyklus bis zum ET euploid getesteter Oozyten 3 Tage nach Auftau.

Ergebnisse Im Fall 1 wurden 17, im Fall 2 19 MII-Oozyten gewonnen. 8 bzw. 15 2PN-Oozyten wurden durch PKD-FISH untersucht. Bei allen PK-Präparaten waren nach beiden FISH-Runden auswertbare Signalmuster detektierbar. Für die untersuchten Chromosomen erwiesen sich 4 bzw. 6 Oozyten als euploid (Aneuploidierate: 50 % bzw. 60 %). Diese wurden in 2 bzw. 3 elektiven Kryo-ET-Zyklen zurückgegeben. Für alle aufgetauten Oozyten war eine normale Teilungsaktivität zu verzeichnen. Eine Schwangerschaft trat nicht ein.

Schlussfolgerung Unser Stimulationsprotokoll ermöglicht den Gewinn einer hohen Anzahl MII-Oozyten ohne OHSS-Risiko. Die 100%ige Kryoüberlebensrate zeigt an, dass die Vitrifikation von biopsierten Oozyten möglich ist. Es ergibt sich ein Zeitgewinn, der die Analyse weiterer Chromosomen in einer zweiten FISH-Runde erlaubt und so die Effizienz der PKD erhöht. Auf-

grund der geringen Fallzahl sind gesicherte Aussagen zur oozytären Aneuploidierate sowie zur Schwangerschaftsrate nicht möglich. Perspektivisch erscheint eine prospektiv-randomisierte Studie an einem größeren Kollektiv sinnvoll.

P04

In-vitro-Maturation in Heidelberg: Ein 5-Jahresbericht

S. Roesner¹, M. von Wolff², I. Eberhardt¹, B. Toth¹, T. Strowitzki¹

¹Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik Heidelberg; ²Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik, Inselspital Bern, Schweiz

Fragestellung Da bei einigen Frauen Kontraindikationen für eine kontrollierte ovarielle Überstimulation bestehen, stellt die In-vitro-Maturation (IVM) für diese Frauen eine der wenigen Möglichkeiten der assistierten Reproduktionsmedizin dar. Wir berichten von unserer 5-jährigen IVM-Erfahrung an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg, Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.

Methodik Vorwiegend Patientinnen mit Polyzystischem Ovarsyndrom (PCOS) sowie im Zustand nach Überstimulationssyndrom 2–3 bei IVF/ICSI wurden in die Studie eingeschleust. Die Stimulation erfolgte ab Zyklustag 3–10 über 3 Tage mit 125 IE FSH täglich. Am letzten Tag der FSH-Gabe bzw. einen Tag später wurde die Ovulation ausgelöst. Die ultraschallgesteuerte Follikelpunktion erfolgte 33–38 Stunden später. Die Oozyten wurden für 24 h in IVM-Medium kultiviert. Am Tag nach der Punktion wurde die Fertilisation durchgeführt, der Embryotransfer erfolgte weitere 2 Tage später.

Ergebnis Von Februar 2005 bis Dezember 2009 wurden 215 IVM-Punktionen bei 115 Patientinnen durchgeführt. Es konnten 177 Embryotransfers erfolgen. Das durchschnittliche Alter der Patientinnen betrug $30,8 \pm 4,3$ Jahre und der mittlere BMI war $24,6 \pm 5,5$ kg/m². Die Hauptursachen für IVM waren: PCOS (64,6 %) und OHSS (15,0 %). In 125 Fällen wurde eine ICSI (59 %) und in 73 eine IVF (34,4 %) durchgeführt. Im Schnitt konnten 8,9 Oozyten/Punktion gewonnen werden, von denen 5,9 (64 %) maturiert, 2,8 (45,1 %) fertilisiert und 2,1 transferiert werden konnten. Die Schwangerschaftsrate pro Transfer betrug 15,3 % (n = 27), mit n = 12 Lebendgeburten (6,8 %), n = 2 weiter bestehenden Schwangerschaften (1,1 %), n = 4 Aborten (2,3 %) und n = 9 biochemischen Schwangerschaften (5,1 %). In 61 Fällen konnten Embryonen kryokonserviert und 32 Kryo-transfers durchgeführt werden, die zu 3 Schwangerschaften (1 biochemische, 1 Lebendgeburt, 1 noch andauernde Schwangerschaft) führten.

Schlussfolgerung In den vergangenen 5 Jahren durchliefen in unserer Abteilung 115 Frauen einen oder mehrere IVM-Zyklen. Die Schwangerschaftsrate betrug 15,3 %, wovon

7,4 % als biochemische Schwangerschaft oder Abort endeten. Dennoch ist die IVM aufgrund des geringen FSH-Bedarfs und der dadurch geringeren Risiken und Kosten sowie der minimalen zeitlichen Belastung der Patientinnen (1 Kontrolle) weiterhin eine wichtige Option für diese Patientengruppe.

P05

Die liberale Implementation des Deutschen Embryonenschutzgesetzes in der Praxis – eine Pilotstudie zur Feststellung der resultierenden Anzahl an Embryonen

A. Mueller¹, M. Bals-Pratsch², M. W. Beckmann¹, M. Fromme¹, R. Dittrich¹

¹Frauenklinik, Uniklinikum Erlangen; ²Kinderwunschzentrum Regensburg; ³Institut für Sanktionenrecht und Kriminologie, Universität Kiel

Fragestellung Nach der aktuellen Implementation des deutschen Embryonenschutzgesetzes (EschG) ist eine Kultivierung von so vielen Pronukleusstadien (2PN-Stadien) erlaubt, um maximal 2–3 entwicklungsfähige Embryonen zu erhalten. Dem gegenüber steht die berufsrechtlich nicht verpflichtende Empfehlung der BÄK, die sog. „Dreierregel“, die ärztliches Handeln durch die Befürchtung, es komme sonst zu einer Kryolagerung von überzähligen Embryonen, unangemessen einschränkt. Ziel dieser Pilotstudie war zu evaluieren, ob eine individuell nach den Bedingungen des Patientenpaares ausgerichtete Kultur von mehr als 3 2PN-Stadien mit dem Ziel eines „Double Embryo Transfer“ vereinbar ist.

Methodik Eingeschlossen wurden prospektiv alle Patientinnen im 1. oder 2. IVF-Zyklus in der ersten Jahreshälfte 2010. Individuell wurde mit den Paaren festgelegt, wie viele 2PN-Stadien und wie lange kultiviert werden sollen.

Ergebnisse 44 Patientinnen wurden auf diese individualisierte Weise behandelt. Individuell unterschiedlich wurden 3–5 2PN-Stadien pro Paar kultiviert. Die Dauer der Kultur betrug 5 Tage. Bei 12 Patientinnen waren nach der Kultur keine entwicklungsfähigen Embryonen entstanden, bei 15 Patientinnen entstand ein entwicklungsfähiger Embryo, bei 15 Patientinnen entwickelten sich 2 entwicklungsfähige Embryonen, bei einer Patientin 3 und bei einer Patientin 4 entwicklungsfähige Embryonen. Dementsprechend wurden bei einer Patientin ein Embryo und bei einer Patientin 2 Embryonen notfallmäßig kryokonserviert. Die Schwangerschaftsrate betrug 28 %. Alle kryokonservierten Embryonen wurden in einem nachfolgenden Kryozyklus transferiert.

Schlussfolgerung Es ist im Einzelfall sehr gut möglich zu prognostizieren, wie viele 2PN-Stadien sich weiter entwickeln werden, um höchstens 2 entwicklungsfähige Embryonen zu erhalten. Die Rate an planwidrig überzähligen Embryonen war dabei akzeptabel niedrig. Diese wurden zudem in späteren Kryozyklen transferiert, sodass keine Vor-

ratshaltung von Embryonen in Kauf genommen werden muss. Somit ist einerseits der Weg des „Double Embryo Transfer“ in *praxi* möglich, andererseits ist es an der Zeit endlich zu erkennen, dass es kein gültiges Berufsrecht gibt, sondern nur eine selbst auferlegte Beschränkung durch den Glauben an die sog. „Dreierregel“. Berufsrecht darf die Reproduktionsfreiheit von Patientinnen nicht einschränken. Im Übrigen ist die Empfehlung auch nur in einem Bundesland wirklich umgesetzt worden.

P06

Antigen-präsentierende Zellen im humanen schwangeren und nicht schwangeren Myometrium

T. Frambach, S. Segerer, L. Rieger, M. Ivanisevic, M. Kapp, J. Dietl, U. Kämmerer
Frauenklinik, Universität Würzburg

Fragestellung Immunzellen und inflammatorische Mediatoren spielen während der Schwangerschaft und der Entbindung eine bedeutende Rolle. So kann mit Eintreten einer Schwangerschaft ein Anstieg von verschiedenen Leukozytenpopulationen in der Plazenta, fetalen Membranen und der Zervix beobachtet werden. In zahlreichen Studien wurden bereits die Immunzellpopulationen im schwangeren, dezidualisierten Endometrium und nicht schwangeren Endometrium charakterisiert. Bislang ist jedoch nur wenig über die Immunzellinfiltration im humanen Myometrium bekannt.

Methodik In dieser Studie wurden Proben von nicht schwangerem ($n = 8$) und schwangerem ($n = 10$) Myometrium untersucht. Anhand von immunhistochemischen Färbungen konnte mithilfe spezifischer Antikörper für T-Zellen, Monozyten, NK-Zellen, B-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen (CD4, CD8, CD14, CD15, CD16, CD19, CD56, CD68, CD83, HLA-DR, DC-SIGN, Mastzelltryptase) eine Charakterisierung der Immunzellpopulationen in humanem Myometrium vorgenommen werden.

Ergebnis Im schwangeren Myometrium wurde eine signifikant höhere Anzahl an CD14-, CD15-, CD16-, DC-SIGN- und CD4-positiven Zellen nachgewiesen, während die Anzahl der Mastzellen signifikant erniedrigt war.

Schlussfolgerung In dieser Arbeit konnte erstmals ein deutlicher Anstieg von Makrophagen/Monozyten in humanem Myometrium nachgewiesen werden, welche möglicherweise zum Erhalt der Schwangerschaft beitragen. So könnten Makrophagen/Monozyten ein für den Feten protektives Mikromilieu generieren, welches eine kontrollierte Invasion von Trophoblastzellen ermöglicht, zur Toleranz des semiallogenen Feten beiträgt und eine wichtige Barriere gegen invasive Pathogene bildet.

P07

IVF/ICSI im natürlichen Zyklus: Eine Alternative für sterile Patientinnen?

S. Roesner, U. Pflaumer, A. Germeyer, P. Beuter-Winkler, B. Toth, T. Strowitzki
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsfrauenklinik Heidelberg

Einleitung In den vergangenen Jahren hat sich die Punktion im natürlichen Zyklus (NC) mit IVF/ICSI als eine einfache und sichere Alternative zu kontrollierten ovariellen Überstimulationen erwiesen. Vor allem Patientinnen mit geringer Ovarreserve oder mit Überstimulationssyndrom können von dieser Methode profitieren. Da die Krankenkassen nur 3 IVF/ICSI-Zyklen finanzieren, ist die NC-Punktion eine kostengünstige Alternative.

Methodik Von Mai 2007 bis Dezember 2009 wurden bei 51 Paaren insgesamt 252 NC-Zyklen durchgeführt. Dabei erfolgte jeweils eine Ultraschallkontrolle des Follikelwachstums sowie eine 2-tägige Estradiol- und LH-Bestimmung. Sobald der Leitfollikel einen Durchmesser von 17 mm erreicht hatte, wurde die Ovulation mittels HCG induziert, 35 Stunden später führten wir die Punktion durch. Der Embryotransfer erfolgte 2–3 Tage nach Punktion.

Ergebnis Die Patientinnen waren im Schnitt 34,04 Jahre alt, der mittlere BMI betrug 23,48 kg/m² und das FSH an Tag 3 6,85 IE/l.

In 156 Zyklen (62 %) konnte eine Punktion durchgeführt werden, wohingegen 96 Zyklen (38 %) aufgrund einer vorzeitigen Ovulation bzw. der Nichterreichbarkeit eines Ovars abgebrochen wurden. Die Fertilisation erfolgte in 58 Zyklen mittels IVF und in 98 Zyklen mittels ICSI. Insgesamt wurden 84 Oozyten bei 41 Patientinnen gewonnen (0,8/Zyklus) und 66 Embryonen in 62 Zyklen transferiert. Vier Patientinnen (8 %) wurden schwanger, davon erlitt 1 in der 9. SSW einen Abort, 3 Patientinnen wurden komplikationslos am errechneten Termin entbunden. Es dauerte durchschnittlich 11,2 Monate bis zum Schwangerschaftseintritt, die kumulative Schwangerschaftsrate betrug 10 % (± 30 %).

Schlussfolgerung Da nur 3 Zyklen einer kontrollierten ovariellen Überstimulation von der Krankenkasse finanziert werden, ist die NC-Punktion eine Alternative für die Patientinnen. Ebenso für Patientinnen mit einer verminderten Ovarreserve. Weitere Studien zur Optimierung des Ablaufes und insbesondere der Vermeidung einer vorzeitigen Ovulation sind jedoch notwendig.

P08

Erhöhte Prävalenz positiver Chlamydien-Antikörper bei Patientinnen mit Tubenverschluss

N. Rogenhofer¹, U. Mohn², R. Pavlik³, S. Hecht¹, R. Ochsenkühn¹, C. Thaler¹

¹Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, LMU, Campus Großhadern; ²Firma Mikrogen, Neuried; ³Universitätsfrauenklinik Maistraße, München

Fragestellung Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) führen zu einem signifikanten Risiko für Tubenverschluss und weibliche Sterilität. Der serologische Nachweis einer *C. trachomatis*-Infektion ist aufgrund von geringer Sensitivität und Spezifität eingeschränkt. Unter Nutzung zweier neuer serologischer Assays, welche auf hoch spezifischen, neu charakterisierten Antigenen gegen *C. trachomatis* basieren, haben wir Seren von Patientinnen mit primärer Sterilität und bekanntem Tubenverschluss, Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten (RSA), schwangere Kontrollen sowie Blutspender untersucht.

Methodik Es wurden Seren von 110 Patientinnen mit laparoskopisch nachgewiesenem Tubenverschluss, 89 Patientinnen mit > 2 konsekutiven idiopathischen RSA, 76 gesunden, schwangere Kontrollen ohne Fehlgeburten (20.–36. Schwangerschaftswoche) und 100 Blutspendern untersucht. Antikörper (IgG, IgA) gegen *C. trachomatis* wurden mittels eines Line-Immunoassays (Mikrogen GmbH, Neuried), basierend auf 5 spezifischen rekombinanten Antigenen (MOMP, OMP2, TARP, CPAF, Hsp60) sowie mittels eines ELISA (Mikrogen GmbH, Neuried), basierend auf 3 rekombinanten Antigenen (MOMP, TARP, CPAF) analysiert. Während MOMP, OMP2 und Hsp60 bekannte Immunogene für *C. trachomatis* sind, wurde für CPAF und TARP kürzlich eine hohe Spezies-Spezifität nachgewiesen.

Ergebnisse Mittels des Line-Immunoassays und auch respektive des ELISA zeigten Patientinnen mit Tubenverschluss signifikant höhere IgG-Seroprevalenz (43,6 %/44,5 %) vs. den schwangere Kontrollen (14,5 %/15,8 %; $p < 0,001$), den RSA-Patientinnen (12,4 %/13,5 %; $p < 0,001$) und den Blutspendern (21,0 %/17,0 %; $p < 0,001$). Ebenso wurden IgA-Antikörper signifikant häufiger bei Tubenverschluss (24,5 %/30,0 %; $p < 0,001$) vs. den schwangere Kontrollen (5,2 %/2,6 %; $p < 0,001$), den RSA-Patientinnen (2,2 %/5,6 %; $p < 0,001$) und den Blutspendern (6,0 %/8,0 %; $p < 0,001$) nachgewiesen.

Schlussfolgerung Unter Nutzen neu entwickelter serologischer Assays konnten wir signifikant höhere Prävalenz von IgG- und IgA-Antikörper gegen *C. trachomatis* bei Patientinnen mit Tubenverschluss im Vergleich zu gesunden Schwangeren und RSA-Patientinnen nachweisen, wobei offenbar kein Unterschied in der Wertigkeit des Line-Immunoassays und des ELISA besteht. Diese Assays könnten helfen, Sterilitätspatientinnen mit hoher Wahrscheinlichkeit für Tubenverschluss vereinfacht zu identifizieren.

P09

Optimierung der Schwangerschaftsrate ohne Steigerung der Mehrlingsrate durch gezielten Transfer von 2 statt 3 Embryonen

J. Altröck, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler, A. Schmutzler

Kinderwunschzentrum, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Fragestellung Ziel war, das Verhalten der Schwangerschafts-, Geburten-, Befruchtungs-, und Implantationsrate zu analysieren, wenn gezielt 2 statt 3 Embryonen transferiert werden.

Methodik Die retrospektive Studie untersuchte Daten von 272 Patienten mit 415 konsekutiven IVF- bzw. ICSI-Behandlungszyklen aus dem Zeitraum 01/1999 bis 06/2000. Es wurde die Gruppe „elektiver Transfer von 2 Embryonen“ (eET2) gebildet. Diese ist eine Teilmenge aller Transfers mit 2 Embryonen, bei der aus der Menge befruchteter Eizellen im 2-Pronuclei-Stadium eine Auswahl getroffen werden konnte, ob 2 oder 3 Embryonen weiter kultiviert werden. Den anderen Teil dieser Menge bilden die Zyklen, bei denen nicht selektiert werden konnte (ET2). Diese Gruppen wurden zu der Gruppe mit dem Transfer von 3 Embryonen verglichen (ET3).

Ergebnisse Die höchsten Schwangerschaftsraten mit 31 % fanden sich bei ET2 (absolute Anzahl n = 59) und ET3 (n = 252). Die Gruppen ET1 und eET2 wiesen niedrigere von 13 % (n = 32) bzw. 14 % (n = 28) auf. Die höchste Geburtenrate mit 19 % (n = 252) ist bei ET3 zu finden, gefolgt von ET2 mit 16,9 % (n = 59) und eET2 mit 10,7 % (n = 28). Es kam zu Einlingsgeburten in 65,6 % (n = 42), zu Zwillingen in 28,1 % (n = 18), zu Drillingen in 6,3 % (n = 4) aller Zyklen. Bei Frauen < 30 Jahre ergaben sich Zwillinge in 23,1 % (n = 3), Drillinge in 30,8 % (n = 4). Die Befruchtungsrate ist in eET2 mit 68 % (n = 28) am höchsten, gefolgt von ET3 mit 64 % (n = 252), ET2 mit 55 % (n = 59), ET1 mit 51 % (n = 32). Die Implantationsrate betrug bei ET2 14,5 % (n = 55), bei ET3 11,7 % (n = 233) und bei eET2 7,1 % (n = 28). Der Unterschied eET2 zu ET3 ist statistisch signifikant. In ET2 betrug das Alter durchschnittlich 34,2 Jahre (n = 59), in eET2 30,5 Jahre (n = 28). Somit ist ET2 auf dem 1 %-Niveau signifikant älter. Beim Vergleich eET2/ET3 zeigte sich eine statistische Signifikanz (30,54 [eET2]; 33,09 [ET3]).

Schlussfolgerung Die beste Chance für Schwangerschaft und Geburt haben ET3 und ET2. Ausschließlich bei Frauen < 30 Jahre besteht nach unseren Daten ein Drillingrisiko. Es ließen sich Unterschiede bezüglich Schwangerschafts-, Geburten-, Implantations-, Befruchtungsrate, Alter, Gewicht, Anzahl gewonnener Eizellen in eET2/ET2 feststellen. Eine entsprechende Unterscheidung wird vom Deutschen IVF-Register ab 1999 berücksichtigt. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs ergab sich kein Unterschied in

der Schwangerschaftsrate ET2 zu ET3. Es ist keine Tendenz zu erkennen, die das Ergebnis bei größerer Gruppenzahl verändert.

P10

Einfluss des Rechts auf die Ergebnisse der Reproduktionsmedizin in Deutschland und den USA

N. Geremek¹, H.-J. Kaatsch², A. Schmutzler³

¹Christian-Albrechts-Universität; ²Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; ³Gynäkologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel

Fragestellung Die Schwangerschafts-, Geburten- und Mehrlingsraten nach ART-Behandlungen in Deutschland und den USA sollten verglichen und ein Zusammenhang mit den unterschiedlichen rechtlichen Regelungen hergestellt werden.

Methodik Die Ergebnisse des Jahres 2003 des Deutschen IVF-Registers (D-IR) und des amerikanischen Registers der Centers for Disease Control (CDC) wurden mittels Chi²-Tests verglichen. Des Weiteren führten wir einen Rechtsvergleich durch.

Ergebnisse Die Schwangerschaftsrate pro Transfer war in Deutschland mit 28 % im Gegensatz zu den USA mit 43 % um 15 Prozentpunkte (PP) signifikant niedriger (Chi² = 3680). Geburten resultierten aus den Schwangerschaften in Deutschland in 75 % und in den USA in 82 %, also um 7 PP signifikant seltener (Chi² = 368). In Deutschland wurden um 25 PP häufiger 2 Embryos transferiert als in den USA (D: 61 % zu USA: 36 %, Chi² = 8597), dagegen wurden in den USA um 27 PP öfter 3 und mehr Embryos zurückgesetzt (D: 29 % zu USA: 56 %, Chi² = 11.211). Die Schwangerschaftsrate nach Transfer von 1, 2 und 3 (und in den USA mehr) Embryos betrug in Deutschland 13 %, 30 %, 29 % im Gegensatz zu 16 %, 50 % und 42 % in den USA, war also um 3 PP (Chi² = 27), 20 PP (Chi² = 2570) und 13 PP (Chi² = 1013) signifikant niedriger. Nach Transfer von 2 bzw. von 3 (oder mehr) Embryos kam es in Deutschland zur Geburt eines Einlings in 78 % bzw. 71 %, in den USA hingegen in 67 % bzw. 63 % und damit um 11 PP (Chi² = 222) bzw. 8 PP (Chi² = 62) signifikant häufiger, zur Geburt von Zwillingen hingegen kam es in Deutschland in 22 % bzw. 25 % im Gegensatz zu je 32 % in den USA und damit um 10 PP (Chi² = 209) bzw. 7 PP (Chi² = 57) signifikant seltener. Drillinge und höhergradige Mehrlinge traten in Deutschland in 0,5 % bzw. 4,4 % auf im Gegensatz zu 0,9 % bzw. 5,1 % in den USA, folglich um 0,4 PP (Chi² = 8) bzw. 0,7 PP (Chi² = 2) seltener.

In den USA gibt es keine verbindlichen Vorschriften über Höchstzahlen von zu übertragenden Embryos. Die nicht verpflichtenden Richtlinien der ASRM empfehlen den Transfer von 1–5 Embryos.

Schlussfolgerung In den USA wurden pro Transfer durchschnittlich mehr Embryos zurückgesetzt, die Schwangerschaftsraten waren höher und es entstanden häufiger Mehrlinge. Gründe können die anderen rechtli-

chen Gegebenheiten sowie ein höherer Erfolgsdruck sein, da die Kosten pro Zyklus höher sind und klinikbezogene Daten veröffentlicht werden. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen in Deutschland bewirken niedrigere Erfolgs- und niedrigere Mehrlingsraten.

P11

Einfluss von Mannose-binding lectin-2 (MBL2) Genpolymorphismen auf den Schwangerschaftsverlauf

N. Rogenhofer¹, V. Portele^{1,2}, P. Lohse², R. Ochsenkühn¹, V. von Schönfeldt¹, C. Thaler¹

¹Hormon- und Kinderwunschzentrum, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, LMU, Campus Großhadern; ²Klinische Chemie-Großhadern, LMU, München

Fragestellung Ein genetisch determinierter Mangel an Plasma-MBL2 prädisponiert zu verschiedensten Infektionen und inflammatorischen Geschehen. Es wurde berichtet, dass geringe MBL-Spiegel einen negativen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf von Patientinnen mit rezidivierenden Spontanaborten (RSA) haben. Wir untersuchten diesen Zusammenhang in unserem Kollektiv von RSA-Patientinnen.

Methodik Wir analysierten bei 128 Frauen mit > 2 konsekutiven, idiopathischen RSA-Polymorphismen im MBL2-Gen, welche weitestgehend den MBL-Serumspiegel determinieren. 69 Patientinnen mit frühen RSA (FRSA) < 14. Schwangerschaftswoche (SSW) und 59 Patientinnen mit späten RSA (SRSA) > 14. SSW wurden untersucht. SRSA wurden weiterhin eingeteilt in klinische Zeichen für Infektionen wie vorzeitiger Blasensprung, Zervizitis (n = 18) oder idiopathisch (n = 41). 124 gesunde Frauen mit > 2 komplikationslosen Geburten dienten als Kontrollen. Die Genotypen wurden mittels DNA-Sequenzanalyse bestimmt und kategorisiert in „high“- (HYA/HYA, LYA/HYA, LYA/LYA, HYA/LXA, LYA/LXA), „intermediate“- (HYA/0, LYA/0, LXA/LXA), und „low-producing“-Genotypen (0/0, 0/LXA), welche entsprechend hohe, mittlere oder geringe MBL-Serumspiegel bewirken.

Ergebnisse Unsere Untersuchungen zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der „high“- „intermediate“- und „low-producing“- MBL2-Genotypen zwischen den RSA-Patientinnen und den Kontrollen. „Low-producing“-Genotypen wurden bei 20,3 % RSA, 26,1 % FRSA, 13,6 % SRSA und 24,2 % Kontrollen detektiert (n. s.). In der Verteilung der verschiedenen MBL2-Genotypen in den beiden Subgruppen (Infektionszeichen, idiopathisch) der SRSA-Patientinnen fanden wir ein tendenziell selteneres Auftreten der „low-producing“-Genotypen in den idiopathischen SRSA vs. der Kontrollen (9,76 % vs. 24,2 %; p = 0,07). Im Vergleich zur Literatur zeigen unsere Analysen eine höhere Prävalenz dieser Genotypen in den Kontrollen (24,2 %) als für gesunde europäische Frauen beschrieben (6–12 %).

Schlussfolgerung Wir konnten die berichtete erhöhte Prävalenz der „low-producing“-MBL2-Genotypen in idiopathischen späten RSA nicht bestätigen. Unsere Untersuchungen zeigen hingegen ein tendenziell selteneres Auftreten der „low-producing“-Genotypen in idiopathischen SRSA. Eine mögliche Erklärung könnte die relativ hohe Frequenz dieser Genotypen in unserem Kontrollkollektiv sein.

P12

Untersuchung der Response auf Folitropin alfa und Folitropin beta bei Sterilitätspatienten

H. Hoppe, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler, A. Schmutzler

Kinderwunschzentrum, Universitätsfrauenklinik Kiel

Fragestellung Ziel dieser Studie ist es, die Response von Gonal-f und Puregon innerhalb der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation ab dem 6. Stimulationstag in Bezug auf das Alter und die tägliche Stimulationsdosis zu untersuchen. Eine genauere Prognose des Serumestradiolspiegels soll die Entscheidung über Dosisveränderungen erleichtern.

Methodik Diese retrospektive Kohortenstudie umfasst 306 konsekutive IVF/ICSI-Behandlungszyklen. 117 Patientinnen wurden mit Folitropin alfa und 189 Patientinnen mit Folitropin beta im „long protocol“ zwischen Januar 1999 und Juli 2000 stimuliert. Die Down-Regulation erfolgte mit Synarel. Ab dem 6. Stimulationstag wurde die Dosis der ovariellen Reaktion angepasst. Die Patienten wurden in 4 Altersgruppen (I: ≤ 29 J/II: 30–34 J/III: 35–39 J/IV: ≥ 40 J) und nach der täglichen Stimulationsdosis (Puregon 200 und 300 IU; Gonal-f 150, 225, 300 und 450 IU) und konstanter, erhöhter oder gesenkter Dosis eingeteilt. Das Serum-Estradiol wurde am 1. Stimulationstag und ab dem 6. Stimulationstag alle 2 Tage gemessen. Der Anstieg des Estradiols zwischen dem 2. und 3. Messzeitpunkt wurde bei jedem Stimulationszyklus berechnet.

Ergebnisse Der Medianwert der Steigungsfaktoren betrug für Puregon 2,3, für Gonal-f 2,1. Puregon erreichte signifikant höhere Estradiolspiegel bei signifikant niedrigeren Stimulationsdosen, allerdings bei einem signifikant geringeren Durchschnittsalter von 1,6 Jahren und einem geringeren BMI.

Für die Gruppe Puregon 200 IU der Altersgruppe I betrug der mediane Steigungsfaktor für I 3, für II 2,8 und für III 2,3, ($p < 0,02$). Bei Absenkung der Dosis waren die Werte 2,4 bzw. 1,7 bzw. 1,5 ($p < 0,02$). Für Gonal-f 225 IU II betrug der Wert 2,5, für 300 IU II 2,9.

Schlussfolgerung Die Ergebnisse bestätigen den derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand, wonach die Anwendung von Folitropin beta zu signifikant höheren Estradiolwerten bei signifikant geringerer Stimulationsmedikation führt [Orvieto et al. 2009].

Bei der kontrollierten ovariellen Hyperstimulation mit Puregon ist bei normaler Response bis zum 35. Lebensjahr eher eine Verdreifachung, über dem 35. Lebensjahr eine Verdoppelung des Estradiolwertes alle 2 Tage ab dem 6. Stimulationstag zu erwarten.

P13

Stimulationsbeginn in der Lutealphase im GnRH-Antagonistenprotokoll bei normo-ovulatorischen Frauen: Machbarkeitsstudie

N. Bündgen, T. Cordes, A. Schultze-Mosgau, K. Diedrich, G. Griesinger

Universitäres Kinderwunschzentrum Lübeck

Fragestellung Die ovarielle Stimulation wird im GnRH-Antagonistenprotokoll konventionell in der frühen Follikelphase initiiert. Damit wird der Zeitpunkt der Durchführung der Behandlung vom Auftreten (bzw. Induktion) der Menstruation abhängig. Eine zyklusphasen-unabhängige Stimulation ist prinzipiell machbar (an Krebspatienten demonstriert; s. [von Wolff, Fertil Steril 2009]), erfordert aber eine zeitliche Trennung von Stimulation und Embryotransfer (ET) durch Kryokonservierung der Eizellen. Es sollten die Machbarkeit einer Lutealphasenstimulation untersucht, und die Behandlungsergebnisse mit einer konventionellen Follikelphasenstimulation verglichen werden.

Methodik Prospektive Fall-Kontroll-Studie (NCT00795041, positives Ethikvotum Lübeck); Einschlusskriterien: Indikation für IVF/ICSI, 18–36 a, ≤ 3 vorangegangene IVF/ICSI-Versuche, BMI 20–30, regelmäßiger Zyklus (28–35 Tage), Progesteron > 7 ng/ml zu Stimulationsbeginn; Ausschlusskriterien: PCOS, Endometriose $> II^\circ$, unilaterales Ovar, erwarteter „poor response“.

Die Stimulation erfolgte mit 300 IE hochgereinigtem uFSH und 0,25 mg GnRH-Antagonisten ab Zyklustag 19–21 bis zur Oozyten-Maturation mit hCG. Vitrifikation aller 2PN-Eizellen. Transfer in einem substituierten Zyklus. Fallzahl: 10. Ergebnisparameter: Schwangerschaftsrate, Gonadotropinverbrauch pro Eizelle, Stimulationsdauer.

Ergebnisse Studiengruppe: 10 Frauen (MW 31,4a, BMI 25,5), 1 Fertilitätsversagen, 1 Frau erhielt bisher keinen ET, 2 Schwangerschaften (1x biochemisch, 1x Geminigeburt). Nach 11,7 (10–15) Stimulationstagen mit 3495 (3000–4500) IE FSH, konnten 8,8 (1–16) Oozyten, davon 7,2 MII (1–13) gewonnen werden. Die Befruchtungsrate war 63 % (0–100). Der Gonadotropinverbrauch lag bei 835,5 IU (220–4500) pro Oozyte und 1,401 IE (366,7–4500) pro 2 PN.

Schlussfolgerung Die Machbarkeit, *a priori* definiert als kumulative Erzielung von zumindest 2 fortlaufenden Schwangerschaften in dieser Kohorte an prognostisch günstigen Patienten, konnte nicht demonstriert werden. Im Vergleich zu einer gemachten Kontrollgruppe war die benötigte Gonadotropindosis deutlich erhöht. Daher ist eine zyklusunabhängige Stimulation (Beginn Lutealphase) nicht für die klinische Routine zu empfehlen, sondern lediglich als Notfall-Option vor gonadotoxischer Therapie anzusehen.

P14

Wachstumsverhalten von ektopem humanen Endometrium unter besonderer Berücksichtigung der Häm- und Lymphangiogenese nach Transplantation in immundefiziente Mäusestämme

L. Söhngen^{1,2}, M. Schmidt², M. Kumbartsch², R. Kimmig³, E. Winterhager², R. Grümmer²

¹Frauenklinik, Universitätsklinikum Aachen; ²Institut für Molekularbiologie, Essen; ³Frauenklinik, Universitätsklinikum Essen

Fragestellung 10–20 % aller Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind von der östrogenabhängigen Erkrankung der Endometriose betroffen, welche durch das Auftreten endometrialer Zellverbände außerhalb des Cavum uteri charakterisiert ist. Neben starken Dysmenorrhöen, abdominalen Schmerzen und Dyspareunien tritt zudem bei 50–70 % aller Kinderwunschpatientinnen eine Endometriose auf. Gegenwärtige Therapieoptionen interferieren mit der endogenen Hormonachse bzw. sind mit einer hohen Rezidivrate belastet, sodass spezifischere therapeutische Ansätze entwickelt werden müssen. Dazu ist die genauere Analyse pathogener Mechanismen notwendig. Im Hinblick darauf wurden hier das Wachstumsverhalten sowie die Häm- und die Lymphangiogenese in endometrialen Läsionen nach Transplantation in immundefiziente Mäusestämme untersucht.

Methodik Humanes prämenopausales Endometrium wurde subkutan und intraperitoneal in nicht-ovarektomierte T-Zell-defiziente Rag1^{-/-}-Mäuse implantiert und für bis zu 12 Wochen kultiviert. Nach 4, 8 und 12 Wochen wurden die Wiederfindungsrate und die Größe sowie die Morphologie der endometrialen Läsionen bestimmt. Weiterhin wurden die Dichten CD31-positiver und alpha-smooth-muscle-actin-positiver Blutgefäße sowie Lyve-1-positiver Lymphgefäße quantifiziert.

Ergebnis Die meisten der implantierten endometrialen Läsionen konnten nach bis zu 12-wöchiger Kulturdauer wiedergefunden werden. Es zeigte sich eine leichte Größenabnahme der Fragmente zu Beginn der Kultur mit einer gut erhaltenen endometrialen Morphologie bis zu 12 Wochen. Eine zunehmende Blut- und Lymphgefäß-Invasion in die endometrialen Läsionen wurde mit progredienter Kulturdauer beobachtet. Dabei schien eine wachsende Stabilisierung der Blutgefäße durch Perizyten mit der Lymphangiogenese zu korrelieren.

Schlussfolgerung Humanes endometriales Gewebe kann über einen Zeitraum von 12 Wochen in beiden immundefizienten Mäusestämmen bei gut erhaltener Morphologie

kultiviert werden. Die Persistenz wird offensichtlich durch eine adäquate Versorgung mit Blut- und Lymphgefäßen ermöglicht. Somit offerieren diese Modelle die Möglichkeit, die an der Pathogenese und Persistenz der Endometriose beteiligten Mechanismen genauer aufzuschlüsseln sowie neu entwickelte pharmazeutische Substanzen zu testen.

P15

Zu lange Behandlung der Sterilität beim Allgemeinfrauenarzt

N. Andarmani, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler, A. Schmutzler
Sektion Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

Fragestellung Der Verlauf der weiblichen Sterilität, im Gegensatz zu dem einzelner Sterilitätsbehandlungen, ist nicht ausreichend erforscht: In welchem Alter tritt sie auf, wie lange dauert sie, ab wann und wie lange wird sie behandelt, von wem, mit welchem Erfolg, wann wird die Behandlung aufgegeben? Wie viel Zeit vergeht bis zur Diagnosestellung, wie lange werden die Patientinnen allein von einem nicht spezialisierten Frauenarzt behandelt, wie viele Kinderwunschzentren (KWZ) werden aufgesucht und wie viele Behandlungszyklen werden durchgeführt? Die meisten Daten und alle Register weltweit beziehen sich allein auf den Erfolg einzelner Behandlungen mit artifizierten reproduktiven Techniken, und nicht auf den Verlauf einzelner Patientinnen.

Methodik Anhand eines Fragebogens sollte ermittelt werden, wie die Erkrankung im Einzelnen verläuft. Dessen Design sollte das Optimum finden zwischen Aussagekraft (viele spezifische Fragen) und Rücklaufquote (wenige unmissverständliche Fragen). Es wurden alle Patientinnen des Zentrums der Jahre 2001–2005 (1642) angeschrieben. Von diesen wurden 466 (28 %) Fragebögen zurückgesendet.

Ergebnisse Durchschnittlich vergingen 2,3 Jahre, bis sich eine Frau mit Kinderwunsch von einem Allgemeinfrauenarzt behandeln ließ und weitere 1,5 Jahre bis zur Vorstellung in einem KWZ. Die Patientinnen suchten 1,4 KWZ auf, in denen an Behandlungszyklen (BZ) durchgeführt wurden: 1,3 BZ Verkehr zum optimalen Zeitpunkt mit oder ohne Ovarstimulation, 0,9 BZ Insemination, 0,7 BZ IVF, 1,0 BZ ICSI und 0,5 BZ Transfer von aufgetauten Eizellen. Bei 7 % der Patientinnen kam es durch die Behandlung in einem KWZ zur Geburt eines Kindes, im Durchschnitt nach 4,3 Jahren. Bei 15 % der Patientinnen stellte sich eine Schwangerschaft ohne jede Behandlung ein, im Durchschnitt nach 4,1 Jahren. 22 % gaben den Kinderwunsch auf, im Durchschnitt nach 6,3 Jahren.

Schlussfolgerungen Die Rücklaufquote der Fragebögen ist mit 28 % hoch. Sterilität hat

einen langwierigen Verlauf: Behandlungsbeginn nach 2 Jahren, Therapie 4 Jahre. Da die meisten Paare sich mehrere Kinder wünschen und die Erfolgsaussichten im KWZ viel größer sind als beim Allgemeinfrauenarzt, sind der Behandlungsbeginn und die Behandlungsdauer beim Allgemeinfrauenarzt viel zu lang.

P16

„Reprosoft“: Neue Perspektiven für das reproduktionsmedizinische Informationsmanagement – ein Open-Source-Projekt

R. Seufert¹, V. Passuello¹, B. Linnek¹, C. Skala¹, S. Querbach²

¹Abteilung Gynäkologie, Endokrinologie und Reproduktionsmedizin; ²Universitätsmedizin Mainz

Der Umgang mit reproduktionsmedizinischen Daten ist sehr vielschichtig und berührt zentrale Fragen des Qualitätsmanagements, der betriebswirtschaftlichen Steuerung, wissenschaftlicher Projekte, innerbetrieblicher Prozessoptimierungen und der Unterstützung medizinischer Abläufe. Dabei implizieren verbesserte Kommunikations- und Informationswege Optimierungen der medizinischen Entscheidungen und letztlich der Versorgung des Kinderwunschaars.

Trotz der großen Bedeutung der modernen Informationstechnologie werden viele Aspekte von den aktuell angebotenen Systemen nur unzureichend bzw. gar nicht unterstützt und die Systeme erlauben nur unzureichende Anpassungen an Besonderheiten der einzelnen Abteilungen, die dann noch mit hohen Kosten verbunden sind. Ausgehend von diesen Mängeln, den altertümlichen informationstechnischen Konzepten und den unzureichenden Möglichkeiten, die vorhandenen Systeme wirklich zu aktualisieren, ergab sich zwangsläufig die Aufgabe, ein neues System für die Reproduktionsmedizin zu entwickeln, das aktuelle Konzepte einer modernen medizinischen Informatik berücksichtigt und ganz auf die Bedürfnisse der einzelnen Institute angepasst werden kann.

Um dies zu erreichen und alle Programmschritte öffentlich verständlich nachvollziehbar zu machen, wurde die objektorientierte Programmiersprache Java gewählt, die heute an allen Universitäten in der Informatikausbildung verwendet wird und konsequent auf modernste Konzepte der Softwareentwicklung setzt. Java zeichnet sich durch die Verwendung einer plattformunabhängigen Laufzeitumgebung ab, die vom klassischen Desktop bis zum Mobiltelefon reicht.

Als Datenbank wurde MS-SQL verwendet, die ebenfalls sehr leistungsfähig ist und sehr häufig an Universitäten eingesetzt wird. Das Projekt mit seinem Quellcode steht als Open-Source-Projekt allen interessierten Zentren zur Verfügung, weitere Tester bzw. Diskutanten zur Optimierung der Software sind sehr willkommen und erwünscht. Zurzeit werden die 3 Module Hormonlabor, das bereits die neue Riibak abdeckt, Patienten-

verwaltung und reproduktionsmedizinische Therapie im klinischen Alltag getestet. Weitere Module zur Organisation des Bereichs Kryolabor, Eizelllabor und Mitarbeitermanagement folgen. Geplant ist die Abbildung aller Bereiche der gynäkologischen Endokrinologie und der Reproduktionsmedizin. Da es sich hier um ein Non-Profit-Projekt handelt, hoffen die Entwickler auf weitere Unterstützung und die Ausweitung ihrer Arbeitsgruppe.

P17

Einfluss der Eizellmorphologie auf den Erfolg der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion

K. El-Hawari, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler, A. Schmutzler
Kinderwunschzentrum, UK-SH Frauenklinik, Kiel

Fragestellung Für eine erfolgreiche Therapie in der Reproduktionsmedizin ist die Qualität der Eizelle von Bedeutung. Die vorliegende retrospektive Studie ergründet, welche morphologischen Kriterien eines menschlichen Eizellpools einen prognostischen Hinweis auf die Erfolgchancen in der Kinderwunschbehandlung geben können.

Methodik Grundlage der Studie waren 1976 Eizellen, deren Morphologie lichtmikroskopisch erfasst wurde. Sie wurden in den Jahren 2004 und 2005 in 267 konsekutiven Behandlungszyklen mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) im Kinderwunschzentrum der Universität Kiel gewonnen. Die nach ovarieller Stimulation punktierten Metaphase-II-Eizellen wurden am Tag der ICSI beurteilt und der Zusammenhang mit dem Ausgang der Behandlung ermittelt. Das Alter, die Zahl transferierter Embryonen und die Zahl gewonnener Eizellen in der Metaphase II wurden als mögliche prädiktive Einflussfaktoren einbezogen.

Ergebnis Schwangere und Nicht-Schwangere unterschieden sich signifikant im Alter (32,85 vs. 35,42 Jahre; $p = 0,001$) und in der Anzahl der transferierten Embryonen (2,18 vs. 1,83 transferierte Embryonen; $p = 0,001$). Bei Eizellen mit intaktem ersten Polkörper war die Schwangerschaftschance deutlich erhöht (28 % vs. 7 %; $p = 0,02$). Das Alter, die Anzahl transferierter Embryonen und die Polkörpermorphologie wiesen jeweils untereinander keine signifikanten korrelativen Zusammenhänge auf. Jede der 3 Variablen erlaubte daher einzeln betrachtet eine eindeutige Vorhersage bezüglich des Eintretens einer Schwangerschaft. Die Zahl gewonnener Metaphase-II-Eizellen, Charakteristika des Zytoplasmas, die Farbe der Zona pellucida und der perivitelline Raum nahmen keinen Einfluss auf die Schwangerschaft.

Schlussfolgerung Die Erfolgchancen in der Reproduktionsmedizin können folglich durch eine Auswahl der Eizellen mit intaktem Polkörper gesteigert werden, ebenso sind das Alter der Frau und die Zahl transferierter Embryonen für den Behandlungserfolg entscheidend.

P18

Unterschiedliche Zygotenmorphologie pro Patientin für perivitellinen Raum und Polkörper

T. Olschner, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler,
A. Schmutzler

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Fragestellung Die mikroskopische Beurteilung von Zygoten ermöglicht eine morphologische Selektion mit dem höchsten Potenzial. Mithilfe der Variablen Vorkerne (VK), Polkörper (PK), Zytoplasma (CP), perivitelliner Raum (PVR) und Zona pellucida (ZP) soll zunächst die Verteilung der morphologischen Erscheinungen analysiert werden und schließlich, ob sie die Schwangerschaftschance beeinflussen.

Methodik Die retrospektive Studie schloss 153 Zyklen von 127 Frauen ein. Für jeden Zyklus wurden von den Variablen der Median (Md), Mittelwert (Mw), Varianz, % beste Fälle, minimale und maximale Werte bestimmt. Die Ergebnisse beziehen sich auf alle Eizellen eines Zyklus und nicht auf die Gesamtheit aller untersuchten Eizellen. Somit sind Aussagen pro Patientin möglich. Für jedes von 5 morphologischen Merkmalen wurde eine Abweichung von der Idealform (= positiv) auf einer Skala notiert, welche zwischen positiv und negativ rangiert.

Ergebnisse Die Analyse der Variablen mit durchgehend positiver Ausprägung für alle EZ eines Falles (% beste Fälle) ergeben CP = 8,5 %, PK = 13 %, PVR = 39,2 % und VK = 73,2 %. Das CP ist eher positiv ausgeprägt (Mw = 2,8/Md = 2,8; Skala: 2 pos. bis 4 neg.), der PVR eher negativ (Mw = 3,2/Md = 3,0; Skala: 1 pos. bis 5 neg.), der PK tendiert leicht zum Positiven (Mw = 2,2/Md = 2,2; Skala: 1 neg. bis 3 pos.). Die Untersuchung des Einflusses der Variablen auf die Schwangerschaft ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Schlussfolgerung Obwohl unterschiedlichste Variablen der Zygotenmorphologie pro Patientin untersucht wurden und deren Ausprägungen teilweise heterogen verteilt sind, gibt es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Schwangerschaftseintritts.

P19

Das Kinderwunschzentrum Kiel und seine Entwicklung im Spannungsfeld des medizinischen Fortschritts, der Politik, ethischer Grundsatzfragen und des internationalen Wettbewerbs

W.-D. Janthür, K. Sievers, A. Salmassi, L. Mettler,
A. Schmutzler

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Fragestellung Wie hat sich das Kinderwunschzentrum Kiel von 1981–2007 quantitativ und qualitativ entwickelt? Welche Ein-

flüsse waren von Bedeutung? Wie steht es im Vergleich mit inter- und nationalen Registern? Wie wirken sich sozio-ökonomische Unterschiede für die Arbeitsbewertung und Qualitätsstandards zwischen Ländern und Registern aus?

Methodik Laborprotokolle wurden digitalisiert und gruppiert. Ab 1996 verwendeten wir die Daten der RecDate-Software. Anhand statistischer Rechenmodelle erstellen wir vergleichbare Datensätze, die wir denen des Deutschen IVF-Registers, der ESHRE (Europa), der CDC (USA) sowie dem ICMART-Komitee (Welt) gegenüberstellen. Für die Qualitätsdefinition konsultierten wir die verfügbare Literatur.

Ergebnisse Bis April 2007 wurden in Kiel 5822 Follikelpunktionen durchgeführt, im Schnitt 222/Jahr. Die größten Veränderungen gab es 1993/94 (+87 %) sowie 2003/04 (–37 %). Zuvor wurden jeweils Gesetzesänderungen vorgenommen. Durchschnittlich wurden 6 Follikel/Punktion gewonnen, maximal 2006 (8), minimal 1981 (2). 2002 gab es erstmals mehr ICSI (56 %) als IVF-Behandlungen. Im Schnitt konnten in Kiel 50 % der Oozyten nach FP befruchtet werden. Gesamterschnitt war 33 Jahre (1981 30 Jahre, 2006 35, +15 %). In Kiel wurden im Schnitt 2,0 Embryonen pro Zyklus transferiert, in den USA 3,1, weltweit 2,5. Zuletzt erreichte Kiel eine Schwangerschaftsrate von ca. 30 %, Gesamtschnitt 26,3 %. Durchschnittlich erzielte Kiel um 0,56 % bessere Werte als der Bundesschnitt bei weniger transferierten Embryos. Europa und die USA erreichen bessere Werte, brauchen aber mehr Embryonen. Die strengen Standards in Deutschland mit anonymer Datenerfassung zur objektiven Vergleichbarkeit finden sich nur in wenigen Ländern, insbesondere nicht in den USA.

Schlussfolgerung Wesentliche Faktoren für die quantitative sowie qualitative Entwicklung sind die deutschen Gesetzesänderungen 1991 und 2004, die Modifikation der Medikamente sowie die Einführung von ICSI mit neuen technischen Hilfsmitteln. Die Frauen waren in Kiel älter und schwerer. Die Erfolgsquote lag, bei im Vergleich zu Deutschland schwierigeren Fällen sowie mit komplizierteren Rahmenbedingungen gegenüber dem Rest der Welt, über dem Durchschnitt. Eine Vereinheitlichung der Datendarstellung zur Sicherstellung internationaler Standards und patientenorientierter Qualitätsvergleiche ist notwendig.

P20

Effekte der Methionin-Synthase-Reduktase 66 A > G/I22M-Mutation auf die kontrollierte ovarielle Hyperstimulation

S. Hecht¹, R. Pavlik^{1,2}, P. Lohse³, U. Noss⁴, C. J. Thaler¹

¹Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München Großhadern;

²Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München; ³Institut für Klinische Chemie; Klinikum der Universität München Großhadern; ⁴Zentrum für Reproduktionsmedizin, München

Fragestellung Die durch den Folsäure-Stoffwechsel gespeisten Methylierungsreaktionen sind essenziell für die Synthese von DNA, Proteinen und Lipiden. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen der 5,10-Methylen-tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR), eines Schlüsselenzyms des Folat-Metabolismus, die ovarielle Funktion nachhaltig beeinflussen. In dieser Studie wurde untersucht, ob die Methionin-Synthase-Reduktase (MTRR), ein weiteres am Folsäure-Stoffwechsel wesentlich beteiligtes Enzym, ebenfalls einen Einfluss auf die Follikulogenese hat. Hierzu wurde der Einfluss der MTRR66A>G-/I22M-Mutation auf die AMH-Serumkonzentration und die Anzahl der Eizellen bei ART-Patientinnen bestimmt.

Methodik Es wurden 235 Patientinnen untersucht, bei denen aufgrund männlicher Subfertilität (n = 171) oder tubarer Sterilität (n = 64) eine IVF oder ICSI durchgeführt wurde. Alle Frauen wurden gemäß dem „long protocol“ mit rekombinantem FSH unter Herunterregulierung der Hypophyse mit einem GnRH-Superagonisten stimuliert. Die Blutentnahme zur AMH-Bestimmung erfolgte nach Tag 10 der GnRH-Superagonisten-Behandlung und vor dem Beginn der Gonadotropintherapie. Die AMH-Serumkonzentration wurde mittels eines kommerziellen ELISA-Kits gemessen. Die transvaginale, sonographisch gesteuerte Follikelpunktion erfolgte 36 Stunden nach Ovulationsinduktion mit HCG. Die Anzahl der gewonnenen Eizellen wurde lichtmikroskopisch bestimmt. Die MTRR-Genotypisierung erfolgte mittels TaqMan-5'-Nuklease-Assay.

Ergebnis Die Genotyp-Verteilung der MTRR66A > G-/I22M-Mutation (AA: n = 46; AG: n = 119; GG: n = 70) entsprach dem Hardy-Weinberg-Gesetz ($\chi^2 = 0.129$; p = 0.719). Sowohl die AMH-Serumkonzentration als auch die Anzahl der Eizellen (EZ) homozygoter GG-Individuen waren signifikant niedriger (AMH: $1,87 \pm 1,55$ ng/ml; EZ: $9,28 \pm 5,95$) als bei AA-Wildtyp-Patientinnen (AMH: $2,53 \pm 1,68$ ng/ml; p = 0,014; EZ: $12,73 \pm 7,58$; p = 0.017). Heterozygote AG-Individuen lagen mit ihren Werten dazwischen (AMH: $2,22 \pm 2,26$ ng/ml; EZ: $11,75 \pm 7,99$).

Schlussfolgerung Wir konnten erstmals zeigen, dass homozygote Trägerinnen des MTRR-66G-Allels im Vergleich zu Patientinnen mit dem AA-Wildtyp signifikant nied-

rigere AMH-Serumkonzentrationen aufwiesen und bei ihnen gleichzeitig signifikant weniger Follikel ausreifen. Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Funktionsstörungen der am Folsäure-Metabolismus beteiligten Enzyme einen wesentlichen Einfluss auf die ovarielle Funktion haben.

P21

Stammzellfaktor im Serum hyperstimulierter IVF-Patientinnen

A. Salmassi, S. Zorn, L. Mettler, W. Jonat, K. Koch, A. G. Schmutzler

Dept. Gynaecology & Obstetrics, Kinderwunschzentrum Kiel

Fragestellung Die Zusammensetzung des Follikelinhalts spiegelt die sekretorische Fähigkeit der Granulosazellen, Thekaluteinzellen und auch immunologischer Zellen wider. Sie kann repräsentativ für den Grad der Eizellreife sein. Um prognostische Aussagen zum IVF-Therapieverlauf machen zu können scheint es sinnvoll, die biochemischen Charakteristika der Follikelflüssigkeit zu bestimmen und auf eventuelle Zusammenhänge der einzelnen Parameter zu untersuchen. Der Stammzellfaktor (SCF) spielt eine große Rolle bei der Hämatopoese, Spermiogenese und möglicherweise bei der weiblichen Fruchtbarkeit. Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die weitere Erforschung von SCF in der Reproduktionsmedizin, insbesondere bezüglich der Behandlung von Sterilitätsursachen.

Methodik In Gruppe 1 (n = 74) analysierten wir SCF im Serum und in der Follikelflüssigkeit (FF) am Tag der Follikelpunktion (FP) mithilfe der ELISA-Technik. SCF-Spiegel im Serum wurden korreliert mit der Response auf die Stimulation: niedrig (n = 25), moderat (n = 26) und hoch (n = 14). In Gruppe 2 wurden die Spiegel im Zyklusverlauf bei 30 Patientinnen bestimmt.

Ergebnisse Der SCF-Spiegel, bezogen auf die Anzahl der Follikel, fiel im Serum in der FF von niedriger über moderater zu hoher Response ($p < 0,001$) ab. Die Schwangerschaftsraten waren 20 %, 34,6 % und 50,1 % respektive ($p = 0,001$). SCF im Serum stieg allmählich von Stimulationstag 6–8 über Stimulationstag 9–11 und erreichte ein Maximum am Tag der Ovulationsauslösung mit hCG ($p < 0,04$). Am Tag der FP fiel der SCF-Spiegel leicht ab. Von der Follikelpunktion bis zum Schwangerschaftseintritt stiegen die SCF-Level ($p = 0,02$) an. Nach der Implantation fiel der Spiegel leicht ab und während der Schwangerschaft erreichte er ein Plateau. Interessanterweise war in der Lutealphase (ET bis ET + 4 Wochen) der SCF-Spiegel bei Patientinnen mit ICSI höher als bei IVF (n = 10, $p < 0,05$).

Schlussfolgerung SCF ist beim Follikelwachstum involviert und eventuell ein IVF-Prognosefaktor.

P22

Granulosa-Zellen und ihre Ionenkanäle: Blockierung eines charakteristischen Kaliumstroms durch schnelle, nicht-genomische Steroidwirkung

J. Merz-Lange^{1,2}, A. Domokos¹, A. Mayerhofer¹, L. Kunz²

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, LMU; ²Neurobiologie, Department Biologie II, LMU, München

Humane Granulosazellen, die wir für unsere Versuche aus der Follikelflüssigkeit von In-vitro-Fertilisations-Patientinnen gewinnen, besitzen verschiedene Arten von Ionenkanälen. Wir nehmen an, dass diese an der Steuerung verschiedenster Vorgänge beteiligt sind. Charakteristisch für Granulosazellen ist der dominante, Kaliumionen-getragene, auswärtsgerichtete Strom, der sog. A-Typ-Strom. Wir konnten, u. a. mithilfe der Patch-Clamp-Technik, verschiedene spannungsgesteuerte Kaliumkanäle ($K_{v1.4}$, $K_{v3.4}$, $K_{v4.1}$ und $K_{v4.2}$) charakterisieren und identifizieren, die in Granulosazellen zum A-Typ-Strom beitragen. Ferner konnten wir zeigen, dass ein spezieller Kanal ($K_{v4.2}$), der für einen großen Teil des A-Typ-Stroms verantwortlich ist, durch Steroide (17-beta-Östradiol, Progesteron, Testosteron) innerhalb von Sekunden blockiert werden kann. Dabei genügen bereits physiologische Konzentrationen der Steroide. Da das Vorhandensein des $K_{v4.2}$ -Kanals in Follikeln und im Gelbkörper des menschlichen Ovars auf eine wichtige Rolle des A-Typ-Stroms hindeutet, sind wir besonders an den zugrundeliegenden Mechanismen der Kanalblockierung durch Steroide sowie an den sich daraus ergebenden physiologischen Konsequenzen interessiert. Um den Mechanismus der schnellen, steroidabhängigen Kanalblockierung zu untersuchen, soll zuerst ermittelt werden, ob die Steroidkonzentration der Plasmamembran der Granulosazellen Einfluss auf die Leitfähigkeit des $K_{v4.2}$ -Kanals hat. Mittels Methyl-beta-Cyclodextrin lässt sich der Cholesteringehalt der Plasmamembran und damit deren Fluidität signifikant reduzieren. Durch die Zugabe von wasserlöslichem Cholesterin zum Kulturmedium wird ein signifikantes Ansteigen der Cholesterinkonzentration in der Membran erreicht. Unser Ziel ist es nun, den A-Typ-Strom in Abhängigkeit von verschiedenen Cholesterinkonzentrationen der Membran zu charakterisieren.

(DFG KU 1282/5-1)

P23

Ovarielles Noradrenalin erhöht die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in humanen Granulosazellen unter Beteiligung des Noradrenalintransporters

S. Saller¹, L. Kunz², S. Raffael¹, D. Berg³, U. Berg³, A. Mayerhofer¹

¹Institut für Anatomie und Zellbiologie, CIPSM, Universität München; ²Neurobiologie, Department Biologie II, LMU; ³ART, Bogenhausen, München

Im humanen Ovar sind hohe Spiegel von Noradrenalin (NE) nachgewiesen worden. Unsere ELISA-Messungen zeigten, dass dieses Katecholamin auch in Follikelflüssigkeiten von IVF-Patientinnen im nM-Bereich enthalten ist. Bekannt ist, dass NE über alpha- und beta-Rezeptoren Granulosazellen (GCs) beeinflussen kann. Zusätzlich wurden kürzlich funktionelle Membrantransporter für Katecholamine (NET = SLC6A2; DAT = SLC6A3) in Rattengranulosazellen identifiziert. Somit könnte NE auch in GCs aufgenommen werden und dort wirken.

Wir fanden nun, dass im menschlichen Ovar GCs (und Thekazellen) NET mRNA und Protein exprimieren. Dies gilt auch für isolierte und kultivierte GCs von IVF-Patientinnen. Frisch isolierte GCs enthalten zudem intrazelluläres NE, was belegt, dass NE in vivo aufgenommen wird, NET also aktiv ist. Diese Eigenschaft ist auch an kultivierten GCs nachweisbar, wie ELISA-Messungen von intrazellulärem NE nach Zugabe zum Medium zeigten. In Kombination mit dem NET-Blocker Nisoxetin (10 μ M), der den Uptake experimentell hemmt, wurde zudem die Spezifität belegt.

Nach Zugabe von NE zu kultivierten GCs konnten wir den Metaboliten von NE, Normetanephrin, im pM-Bereich finden. Dies weist auf einen Abbau des intrazellulären NE hin. Die Enzyme MAO-A/B und COMT, die wir auf mRNA-Ebene in GCs nachwiesen, sind vermutlich dafür verantwortlich. Nach Zugabe von NE zu GCs bilden sich zudem in GCs reaktive Sauerstoffspezies (ROS), die mittels eines Fluoreszenzfarbstoffes (2',7'-Dichlorofluorescein Diazetat) nachweisbar waren. Die NE-induzierte ROS-Bildung ist hemmbar durch Nisoxetin, durch den MAO-Hemmer Tetrabenazin (10 μ M) und durch die Sauerstoffradikalfänger Trolox und NAC (je 10 μ M). Metaboliten von NE sind für viele Zellen toxisch und ROS sind mögliche Mediatoren dieser Wirkung. Wir untersuchen daher gegenwärtig, ob durch NE-induzierte ROS-Bildung die Vitalität von GCs beeinflusst wird und somit NE über diesen bisher unbekannten Mechanismus (Uptake, Metabolismus und ROS) das Schicksal von GCs steuert.

(DFG MA 1080/17-3 und Friedrich-Baur-Stiftung)

P24

Der Knock-down von Syndecan-1 in dezidualisierten endometrialen Stromazellen entkoppelt den Signalweg für den Chemokine-Ligand 1

D. M. Baston-Büst¹, M. Götze², D. Fehr¹, W. Jann², J.-S. Krüssel¹, A. P. Hess¹

¹UniKiD, Frauenklinik, Uniklinik Düsseldorf; ²Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Münster; ³Frauenklinik, Uniklinik Düsseldorf

Fragestellung Chemokine sind an der bidirektionalen embryo-maternalen Kommunikation, die eine Voraussetzung für eine regelrechte Implantation darstellt, beteiligt. Für den Chemokin-Ligand 1 (CXCL1) konnte gezeigt werden, dass dieser Mediator durch Inkubation mit Trophoblast-konditioniertem Medium in dezidualisierten endometrialen Stromazellen (dES) hochreguliert wird [Hess AP et al., 2007]. Syndecan-1 (Sdc-1) als Vertreter der Heparansulfat-bindenden Proteoglykane spielt eine wichtige Rolle als Ko-Rezeptor von CXCL1 in der Dezidua. Erste Ergebnisse haben gezeigt, dass der Knock-down von Sdc-1 in dES zu einem veränderten Chemokin-Expressionsprofil führt. Fokus dieser Studie ist mit dem „mitogen-activated protein kinase“- (MAPK-) Signalweg, ein bekannter Vermittler embryonaler Signale, wie z. B. des Interleukin-1beta (IL-1beta), in der Dezidua, der u. a. Zellproliferation, -differenzierung und auch die Expression des CXCL1 beeinflusst. Da CXCL1 an der Rekrutierung immunkompetenter Zellen und möglicherweise auch des Embryos selbst zur Implantationsstelle beteiligt ist, stellt sich die Frage, inwiefern der Knock-down des Ko-Rezeptors Sdc-1 an der embryo-maternalen Schnittstelle die Expression des Liganden beeinflusst.

Methodik Kultur humaner endometrialer Stromazellen der Linie St-T1 [Brosens JJ et al., 1996], T-REXTM-System (Invitrogen), Transfektion des für den Tetrazyklin-Repressor kodierenden Plamids pcDNA6/TR via Nukleofektion, Selektion, Klonierung dreier potenzieller short-hairpin-RNAs gegen Sdc-1 in pENTR/H1/TO und Sequenzierung, Transfektion erfolgreicher Klone in mit pcDNA6/TR transfizierte ST-T1, Selektion, Induktion des Sdc-1-Knock-down mit Tetrazyklin, Dezidualisierung mit Cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP) und Progesteron, Prä-Inkubation mit dem MAPK-Inhibitor PD 98059, Inkubation mit IL-1beta, CXCL1 ELISA mit Kulturüberständen.

Ergebnisse Nach erfolgreicher Induktion des Sdc-1-Knock-down mit Tetrazyklin und Dezidualisierung zeigten die dES keine signifikante Vermittlung des IL-1beta-Signals über den bekannten MAPK-Signalweg mehr.

Schlussfolgerung Der Knock-down von Sdc-1 entkoppelt in dES den MAPK-Signalweg zur Weiterleitung des embryonalen Signals, IL-1beta, mit CXCL1 als Zielmolekül in der maternalen Dezidua. Ziel nachfolgender Versuche soll sein, den Signalweg zu detektieren, der diese Aufgabe nach Knock-down von Sdc-1 übernimmt bzw. das Mole-

kül aufzudecken, das die Funktion von CXCL1 in der Dezidua möglicherweise übernimmt.

P25

Signifikante Hochregulation der CYP19- (Aromatase) mRNA-Synthese in humanen Granulosazellen durch Homocystein

R. Pavlik^{1,2}, S. Hecht¹, P. Lohse³, U. Noss⁴, C. J. Thaler²
¹Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München; ²Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München Großhadern; ³Institut für Klinische Chemie, Klinikum der Universität München Großhadern; ⁴Zentrum für Reproduktionsmedizin, München

Fragestellung Die MTHFR-677C>T-Mutation resultiert in einer höheren In-vitro-Thermolabilität und verminderten spezifischen Aktivität der 5,10-Methylen-tetrahydrofolat-Reduktase. Wir konnten zeigen, dass bei homozygoten Trägerinnen des T-Allels Follikulogenese und Östradiol-Synthese deutlich beeinträchtigt sind. Da diese Mutation mit erhöhten Plasma-Homocystein-Konzentrationen einhergeht, haben wir den Einfluss des Homocysteins (Hcy) auf die Synthese der Desmolase, der Aromatase und des „steroidogenic acute regulatory proteins“ (Star) untersucht.

Methodik Immortalisierte HGL5-Zellen wurden für insgesamt 5 Tage in FCS-haltigem Medium kultiviert, das mit 0, 25, 100 oder 200 µM D/L-Hcy versetzt war. Anschließend wurde die RNA aus den HGL5-Zellen isoliert, revers transkribiert und als Matrize für die Realtime-PCR unter Verwendung spezifischer Primer-/Sonden-Paare für das CYP11 (Desmolase)-, CYP19 (Aromatase)- und Star-Gen eingesetzt. Die Auswertung erfolgte mit der Software REST (Relative Expression Software Tool) 2008.

Ergebnis Hcy erhöhte signifikant und dosisabhängig die CYP19-mRNA-Expression der HGL5-Zellen. Die CYP19-mRNA-Synthese stieg bei Inkubation mit 25 µM D/L-Hcy um das 4,29-Fache (95 %-CI: 2,05–10,99; p < 0,001), mit 100 µM D/L-Hcy um das 8,04-Fache (95 %-CI: 1,76–43,85; p < 0,05) und mit 200 µM D/L-Hcy um das 10,58-Fache (95 %-CI: 1,76–79,66; p < 0,0001). Die Expression des CYP11- und Star-Gens wurde durch die Behandlung mit Hcy dagegen nicht signifikant beeinflusst.

Schlussfolgerung Wir konnten erstmals zeigen, dass Homocystein spezifisch die CYP19-Genexpression in HGL5-Zellen steigert. Diese Erkenntnis könnte unsere vorangegangenen Studienergebnisse miterklären, wonach die MTHFR-677C>T-Mutation signifikante Effekte auf Follikulogenese und ovarielle Steroidbiosynthese ausübt.

P26

Spezifischer Einfluss der MTHFR677C>T-Mutation auf den Steroidstoffwechsel humaner Granulosazellen (GZ) in Abhängigkeit von der Folsäuresubstitution

K. Keck¹, R. Pavlik¹, S. Hecht¹, U. Noss², S. J. Soldin³, C. J. Thaler¹

¹Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München Großhadern; ²Zentrum für Reproduktionsmedizin, München; ³Bio-analytical Core Laboratory, General Clinical Research Center, Georgetown University Medical Center, Washington, USA

Fragestellung Wir haben gezeigt, dass die 677C>T-Mutation im Gen der Methylen-tetrahydrofolat- (MTHFR-) Reduktase mit einer erniedrigten Estradiol- (E₂-) Konzentration in der Follikelflüssigkeit und deutlich verminderten E₂-Syntheseleistung von kultivierten GZ einhergeht [Hecht S; Fertil Steril 2008]. In einer Pilotstudie haben wir nun untersucht, ob die MTHFR-677C>T-Mutation neben Estradiol auch weitere, am Steroidstoffwechsel des Ovars beteiligte Metabolite beeinflusst und ob dieser Einfluss abhängig von der Folsäuresubstitution der Patientinnen ist.

Methodik In der Follikelflüssigkeit (FF) von jeweils 5 homozygoten T-Allelträgerinnen und 5 Patientinnen des Wildtyps (C/C), die sich einer IVF oder ICSI unterzogen und mit 0,4 mg Folsäure substituiert wurden, wurde die Konzentration an 11 Steroidhormonen mittels HPLC-Tandem-Massenspektrometrie gemessen. Aus den FF von 10 weiteren Patientinnen (ebenfalls 5 homozygote T- und 5 homozygote C-Allelträgerinnen) wurden Granulosaluteinzellen isoliert, kultiviert und die Kulturüberstände ebenfalls einer Steroidhormonanalyse zugeführt.

Im Anschluss führten wir die Steroidhormonanalyse in der FF von jeweils 14 weiteren homozygoten Mutationsträgerinnen und 14 Patientinnen mit normalem Genotyp, die mit 0,4 mg Folsäure + 0,4 mg Metafolin substituiert wurden, durch.

Ergebnisse In der Gruppe der mit 0,4 mg Folsäure substituierten Patientinnen konnten wir eine signifikant verminderte Estradiolkonzentration in der FF (p = 0,032) sowie eine signifikant verminderte Estradiol- (p = 0,032), Estron- (p = 0,032) und 17OH-Progesteronkonzentration (p = 0,008) im Zellkulturüberstand von homozygoten T-Allelträgerinnen zeigen. Die Konzentration der 9 weiteren gemessenen Steroidhormone unterschied sich dagegen nicht signifikant zwischen den beiden Genotypen. In der Gruppe der mit 0,4 mg Folsäure + 0,4 mg Metafolin substituierten Patientinnen konnte hinsichtlich aller 11 Steroidhormone kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Genotyp-Gruppen festgestellt werden.

Diskussion Neben Estradiol scheint die MTHFR-677C>T-Mutation auch einen Einfluss auf die Synthese von Estron und 17OH-Progesteron zu haben. Eine erhöhte Substitu-

tion mit 0,4 mg Folsäure + 0,4 mg Metafolin scheint die bisher gesehenen Effekte der Mutation allerdings zu mitigieren.

P27

Polarisationsmikroskopischer Nachweis von strukturellen, zeit- und stadienabhängigen Veränderungen der Zona pellucida bei kryokonservierten Eizellen nach dem Auftauen

J. Schönau, M. Köster, J. Liebenthron, K. van der Ven, F. Bender, M. H. Montag
Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn

Fragestellung Polarisationsmikroskopische Untersuchungen der Zona pellucida (ZP) menschlicher Eizellen haben gezeigt, dass diese einen multilaminären Aufbau besitzt. Insbesondere die innere Zonaschicht weist doppelbrechende Eigenschaften auf, die polarisationsmikroskopisch quantifiziert werden können. Mehrere unabhängige Studien haben nachgewiesen, dass diese Eigenschaft der inneren Zonaschicht als prospektives Kriterium zur Erfassung der zytoplasmatischen Eizellqualität verwendet werden kann. In der vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, ob die Kryokonservierung einen polarisationsmikroskopisch nachweisbaren Einfluss auf die Struktur der ZP hat.

Methodik Bei Eizellen im Germinalvesikel (GV-), Metaphase (M)I- und MII-Stadium wurde polarisationsmikroskopisch ein automatischer ZP-Score ermittelt. Anschließend wurden die Eizellen einzeln mit dem langsamen Einfrierverfahren eingefroren und nach kurzer Lagerung wieder aufgetaut. Nach dem Auftauen wurden die Eizellen einzeln weiter kultiviert und der ZP-Score zu festgesetzten Zeiten (0 h, 1,5 h, 3 h, 22 h) erneut ermittelt. Die erhaltenen Messwerte wurden hinsichtlich Stadium und Zeit statistisch ausgewertet. Zusätzlich wurde bei GV- und MII-Eizellen 22 h nach Auftauen mit einem Laser bei gleicher Einstellung je 3 Öffnungen in der ZP erzeugt und deren Durchmesser bestimmt. Die erfassten Daten wurden in Relation zum ZP-Score statistisch ausgewertet.

Ergebnisse GV-Eizellen zeigten sofort nach dem Auftauen einen Anstieg des ZP-Scores ($p < 0,005$), gefolgt von einem langsamen Abfall über die Inkubationsdauer von 22 h. MI- und MII-Eizellen zeigten nach dem Auftauen zunächst einen Abfall des ZP-Scores (0 h vs. vor Auftauen; $p < 0,025$), und anschließend ein oszillierendes Muster von Zunahme und Abfall. Der mittlere ZP-Score von MI-/MII-Eizellen unterschied sich 0 h, 1,5 h und 3 h nach Auftauen von denen der GV-Eizellen ($p < 0,05$). Bei GV-Eizellen bestand eine Korrelation zwischen dem ZP-Score und dem Durchmesser der lasererzeugten Öffnung in der ZP ($p = 0,0363$), nicht jedoch bei MII-Eizellen.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse belegen, dass zwischen der ZP von GV- und MI-/MII-Eizellen strukturelle Unterschiede be-

stehen, welche durch die Kryokonservierung nachhaltig beeinflusst werden. Obwohl die ZP bereits im Verlauf der follikulären Entwicklung von der Eizelle gebildet wird, scheinen weitere, wesentliche Veränderungen an der ZP im Zuge der Ausreifung vom GV- zum MII-Stadium zu erfolgen.

P28

Untersuchungen zur Entwicklungsdynamik menschlicher Eizellen von der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion bis zum Erreichen des Vorkernstadiums

M. H. Montag¹, A. Nikolov², M. Köster¹, K. van der Ven¹, H. van der Ven¹

¹Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn;

²Specialist Gynecologic Clinic Kalija, Kragujevac, Serbia

Fragestellung Der erste Zellzyklus des entstehenden Embryos vom Zeitpunkt des Eindringens des Spermiums bis zur ersten Zellteilung ist ein dynamischer Prozess. Charakteristische morphologisch erkennbare Vorgänge sind das Ausschleusen des 2. Polkörpers (PK), die Bildung der Vorkerne (VK), deren Fusion und die anschließende Teilung zum 2-Zellembryo. In dieser Arbeit wurde die zeitliche Variabilität der Bildung des 2. PK und der VK in Relation zu dem Vorhandensein einer Metaphase- (M-) II-Spindel und dem resultierenden VK-Muster bei menschlichen Eizellen nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) untersucht.

Methodik Das Vorhandensein einer MII-Spindel in Eizellen wurde mit einem polarisationsmikroskopischen System direkt nach der ICSI untersucht. Bis zu 9 Eizellen wurden dann in eine Well-of-Well-Kulturschale in definierter Reihenfolge überführt. Die Schale wurde auf einem inversen Mikroskop in einem Inkubator positioniert. Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 18 Stunden (h) wurden alle 10 min automatisch Einzelbilder aufgenommen und abgespeichert. Die Einzelbilder wurden zu einem Time-lapse-Video zusammengefasst. Der Zeitpunkt der Bildung des 2. PK und der Entstehung der VK wurde anhand des Videos bestimmt. Die Zeitwerte wurden in Relation zur Präsenz einer MII-Spindel und dem nach 18 h Inkubation erreichten VK-Muster statistisch ausgewertet. Eine weitere Auswertung erfolgte bzgl. der Blastomerenzahl von Embryonen, welche sich aus weiter kultivierten Eizellen entwickelten.

Ergebnisse Die Präsenz einer MII-Spindel korrelierte signifikant mit einem früheren Ausschleusen des 2. PK (181 ± 55 min vs. 201 ± 52 min; $p < 0,05$) und einer früheren Bildung der VK (496 ± 100 min vs. 530 ± 97 min; $p < 0,05$). Unabhängig von der Spindelpräsenz stehen beide Ereignisse in einem signifikanten Zusammenhang (lineare Regression; $p = 0,0008$). Das erreichte VK-Muster nach 18 h korrelierte signifikant mit dem Zeitpunkt der Vorkernbildung (477 ± 85 min für Muster Z1/2 vs. 524 ± 102 min für

Muster Z3/4; $p < 0,05$). Ebenso korrelierte eine frühe VK-Bildung signifikant mit dem Erreichen des 4-Zellstadiums am Tag 2.

Schlussfolgerung Unsere Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Prozesse im ersten Zellzyklus signifikant von der Qualität der Eizelle (Spindel) und auch von einander abhängig sind. Die zeitliche Dynamik dieser Prozesse hat einen signifikanten Einfluss auf die weitere Embryoentwicklung und könnte als frühes prognostisches Kriterium genutzt werden.

P29

Zonadicke menschlicher Eizellen korreliert mit Euploidie

H. Harbs, K. Sievers, A. Salmassi, B. Acar-Perk, J. Weimer, N. Arnold, A. Schmutzler
Kinderwunschzentrum, Universitätsfrauenklinik Kiel

Fragestellung In Deutschland ist eine Selektion von befruchteten Eizellen in vitro bis zur Vorkernverschmelzung erlaubt. Diese Selektion wird gewöhnlich morphologisch durchgeführt, z. T. auch genetisch mittels Polkörperdiagnostik. Bestünde eine Korrelation von Morphologie und Genom, könnte die nicht-invasive, rein morphologische Selektion optimiert werden.

Methodik Retrospektiv wurden die morphologischen und biometrischen Eigenschaften von 610 Eizellen von 73 Behandlungszyklen, mit und ohne Präimplantationsdiagnostik, untersucht. Die Biometrie wurde durch digitale Messungen in archivierten Digitalbildern (Octax, MTG) durchgeführt. Für jede Eizelle wurden 16 Parameter (Zona, perivitelliner Raum, Polkörper, Zytoplasma, alle in mehreren Durchmessern) gemessen. Nach Aufstellung von Normalwerten für die Biometrie wurde mit Eigenschaften der Patientin sowie mit Ergebnissen von Präimplantationsscreenings mit Polkörperbiopsie (1. Polkörper, Laser, Octax/MTG, 5 Chromosomen, Polkörper/Fa. Vysis) korreliert.

Ergebnisse Für 326 Datensätze lagen genetische Angaben zur Variable „Euploidie“ vor. Diese verteilte sich zu 37 % ($n = 120$) auf einen euploiden und zu 63 % ($n = 206$) auf einen aneuploiden Chromosomensatz des Polkörpers. Für die Dicke der Zona pellucida an ihrer stärksten Stelle wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer größeren Dicke in der Gruppe der euploiden Eizellen ermittelt. Mittels univariater Varianzanalyse wurden die Faktoren Euploidie und Alter zur Zonadicke geprüft. Der Effekt der Euploidie schwindet hier zugunsten des Alters. In der Gruppe der 35–39-Jährigen ist die Zona signifikant stärker als bei den übrigen Altersgruppen ausgebildet. Ein zusammengesetzter, aus allen biometrischen Variablen ermittelter Score konnte die Hypothese, dass euploide Eizellen einen besseren biometrischen Score aufweisen, d. h. tendenziell „normaler“ sind, nicht bestätigen.

Schlussfolgerung In Bezug auf die Euploidie zeigt sich die Dicke der Zona pellucida als signifikanter Marker. Andere biometri-

sche Variablen, auch in Verbindung, lassen keine Aussage über die genetische Struktur befruchteter Eizellen zu.

P30

Pornographievideo zur Samengewinnung in der Andrologie: Erwünscht oder inakzeptabel? – Eine Patientenbefragung

G. Griesinger, A. Kamischke, A. Schultze-Mosgau, N. Bündgen, K. Diedrich, T. Cordes
Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, UK-SH, Campus Lübeck

Fragestellung Die Einstellung von Männern, welche per Masturbation für diagnostische oder therapeutische Zwecke Samen gewinnen sollen, zu pornographischen Filmen ist unbekannt. In dieser Studie wurde die Einstellung von Männern gegenüber einem pornographischen Film evaluiert, nachdem erstmalig 12/2008 an der Universitäts-Frauenklinik Lübeck ein Video mit expliziten Sexszenen verfügbar gemacht worden war.

Methodik Befragung, Multiple-choice-Verfahren (Darstellung gekürzt): Alter? Erste/wiederholte Samengewinnung? Ist ein Video grundsätzlich hilfreich? Wurde das Video genutzt? War das Video hilfreich? War das Video abstoßend/pervers? Frauenfeindlich? Wie ist die Gesamtbeurteilung? War das Video zu hart? Softere Videos erwünscht?

Bei der Mehrzahl der 10 Fragen hatte der Patient die Möglichkeit der Auswahl aus 5 Antworten (z. B.: trifft sehr zu/trifft zu/weiß nicht/trifft nicht zu/trifft gar nicht zu). Die Fragebögen lagen im Andrologiezimmer aus, die Patienten wurden durch einen schriftlichen Hinweis auf die Möglichkeit der Verwendung des Videos und die (einmalige) Teilnahme an der Befragung hingewiesen. Die Befragung war anonym, Zeitraum 12/2008–05/2009, der Briefkasten für den Einwurf der Bögen befand sich im Andrologiezimmer und wurde initial mit blanko Fragebögen befüllt. Das gezeigte Video war „All Stars 02“ (Videorama exclusive by ORION) und enthielt mehrere Szenen (Vaginal-, Oral-, Analverkehr, Grupensex).

Ergebnisse 79 Fragebögen gingen ein. 77,2 % der Patienten waren 31–50 Jahren alt, 16,5 % waren < 30 Jahre. Bei 26,6 % der Befragten erfolgte eine erste Samengewinnung. 87,3 % der Patienten halten ein Pornovideo für grundsätzlich hilfreich, 5,1 % sehen hierin keine Hilfestellung. 82,3 % der Befragten geben an, das Video auch genutzt zu haben. Als „sehr hilfreich“/„hilfreich“ wurde das Video von 73,4 % empfunden, 2,5 % empfanden das Video als „gar nicht hilfreich“. 76 % fanden das Video „nicht abstoßend“/„gar nicht abstoßend“. 6,4 % fanden das Video „sehr frauenfeindlich“/„frauenfeindlich“, 13,9 % waren unentschieden, 62 % fanden das Video „nicht“ oder „gar nicht frauenfeindlich“. 5 % fanden das Video „unpassend“, 72,2 % „passend“/„sehr passend“. 11,4 % würden sich ein härteres Video wünschen, einem softeren Video würden 39,2 % bzw. 26,6% „nicht zustimmen“/„gar nicht zustimmen“.

Schlussfolgerung Das Angebot eines expliziten Sexfilms in der Andrologie wird prinzipiell begrüßt sowie mehrheitlich genutzt und als hilfreich empfunden.

Autorenindex (nur federführende Autoren)

A

Andarmani N. 509

B

Baston-Büst D. M. 512

Bündgen N. 508

E

Eckel H. 505

El-Hawari K. 509

F

Frambach T. 506

G

Geremek N. 507

Griesinger G. 514

H

Harbs H. 513

Hecht S. 510

J

Janthur W.-D. 510

K

Keck K. 512

M

Merz-Lange J. 511

Montag M. H. 504, 513 (2×)

Mueller A. 505

P

Pavlik R. 512

R

Roesner S. 505, 506

Rogenhofer N. 504, 506, 507

S

Saller S. 511

Salmassi A. 511

Schmutzler A. 507, 508, 510

Seufert R. 509

Söhngen L. 508

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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