

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**Jahrestagung 2022 Österreichische Gesellschaft für
Reproduktionsmedizin und Endokrinologie und
Österreichische IVF-Gesellschaft 6.-8.Oktober 2022**

Abstracts

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2022; 19 (Supplementum

4), 2-7

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

Jahrestagung 2022 Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie und Österreichische IVF-Gesellschaft 6.–8. Oktober 2022, Salzburg

Abstracts*

Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf Schwangerschaft und neonatales Outcome bei Frauen mit und ohne PCO-Syndrom

S. Feigl¹, B. Obermayer-Pietsch², P. Klaritsch¹, G. Pregartner³, S. A. Herzog³, E. Lerchbaum², C. Trummer², S. Pilz², M. Kollmann¹
¹Division of Obstetrics and Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Graz; ²Division of Endocrinology and Diabetology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz; ³Institute for Medical Informatics, Statistics and Documentation (IMI), Medical University of Graz

Einleitung Frauen mit PCO-Syndrom weisen häufiger autoimmune Schilddrüsenkrankungen auf. Sowohl das PCO-Syndrom als auch Schilddrüsenstörungen stellen einen Risikofaktor für Subfertilität und Schwangerschaftskomplikationen dar. In dieser Studie wurde untersucht, ob Frauen mit und ohne PCO-Syndrom und ihre Neugeborenen vergleichbare Schilddrüsenwerte haben und ob einzelne Schilddrüsenparameter mit Komplikationen assoziiert sind.

Methoden 79 Frauen mit PCO-Syndrom und 354 Frauen ohne PCO-Syndrom wurden eingeschlossen. TSH, fT3, fT4 und TPO-Antikörper wurden bei der Geburt aus mütterlichem Serum und Nabelschnurblut bestimmt.

Resultate Schilddrüsenfunktionsstörungen wurden häufiger bei Frauen mit PCO-Syndrom nachgewiesen. Frauen mit PCO-Syndrom und ihre Neugeborenen wiesen häufiger erhöhte TPO-Antikörper auf. Frauen mit PCO-Syndrom hatten niedrigere fT3-Spiegel. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen fT3, fT4 und TPO-Antikörperspiegeln von Müttern und Neugeborenen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in einzelnen Schilddrüsenparametern bei Müttern und Neugeborenen mit oder ohne Komplikationen.

Schlussfolgerung Schilddrüsendysfunktion und Autoimmunität tritt häufiger bei Frauen mit PCO-Syndrom auf, was für eine ähnliche Genese der Erkrankungen spricht. Einzelne Schilddrüsenparameter konnten nicht in Zusammenhang mit der maternalen und neonatalen Komplikationsrate gebracht werden.

*Begutachtet und zusammengestellt vom wissenschaftlichen Komitee. Ein Verzeichnis der präsentierenden Autoren finden Sie auf Seite 7, alphabetisch geordnet nach Erstautor

Die Ektonukleotidasen CD39 und CD73 in der humanen Plazenta

D. Forstner¹, J. Guettler¹, L. Neuper¹, O. Nonn¹, G. Cvirn², B. Brugger¹, F. Lyssy¹, S. Wernitznig¹, C. Stern³, H. Fluhr³, B. Huppertz¹, M. Gauster¹
¹Division of Cell Biology, Histology and Embryology, Gottfried Schatz Research Center; ²Division of Physiological Chemistry, Otto Loewi Research Center; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Graz, Austria

Einleitung Pro- und antikoagulatorische Mechanismen der Plazenta spielen während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle. Einer dieser Mechanismen umfasst die Hydrolyse von extrazellulärem Adenosin-triphosphat (ATP) über Adenosin-Di- und Monophosphat (ADP, AMP) zu Adenosin durch die Ektonukleotidasen CD39 und CD73. ATP ist ein bekannter Metabolit im Energiestoffwechsel, allerdings sind ATP und ADP auch für die Thrombozytenaktivierung verantwortlich. Thrombozyten geben bei ihrer Aktivierung auch ATP und ADP in ihre Umgebung ab, was bei erhöhten Konzentrationen wiederum zu Entzündungsvorgängen und Zellschädigungen führen kann.

Dysregulationen in diesem Prozess können somit zur Entwicklung von Schwangerschaftspathologien wie der Präeklampsie führen. In dieser Studie wird die Rolle der Ektonukleotidasen CD39 und CD73 in der humanen Plazenta untersucht.

Methoden Die Expression von CD39 und CD73 wurde in plazentarem Gewebe aus dem ersten und dritten Trimester von gesunden und präeklampsischen Schwangerschaften als auch in Trophoblastzell-Linien auf Protein- und Genexpressionsebene untersucht. Dazu wurden qPCRs, Western Blots und immunhistochemische Methoden durchgeführt.

Resultate Während die Expression von CD39 über den Schwangerschaftsverlauf auf Protein- und mRNA-Ebene ansteigt, nimmt die Expression von CD73 bis zum Ende der Schwangerschaft ab. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Expression von CD39 im präeklampsischen Gewebe im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert ist.

Schlussfolgerung Eine verringerte plazentale Expression von CD39 könnte eine reduzierte Hydrolyse von extrazellulärem ATP bewirken, was zur Pathogenese der Präeklampsie beitragen könnte.

The fate of human SUSD2+ endometrial mesenchymal stem cells during decidualization

T. Gorsek Sparovec¹, U. R. Markert², P. Reif¹, W. Schoell¹, G. Moser³, J. Feichtinger³, Z. N. Mihalic⁴, J. Kargl⁴, C. Schoell¹, C. Gargett⁵, D. Gold¹
¹Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical University of Graz, Austria; ²Placenta Lab, Department of Obstetrics, Jena University Hospital, Jena, Germany; ³Division of Cell Biology, Histology and Embryology, Gottfried Schatz Research Center, Medical University of Graz, Austria; ⁴Otto Loewi Research Center, Division of Pharmacology, Medical University of Graz, Austria; ⁵Ritchie Centre, Hudson Institute of Medical Research and Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Australia

Background Regeneration of the endometrial stromal compartment in premenopausal women is likely maintained by the perivascular endometrial mesenchymal stem/stromal cells (eMSC) expressing Sushi domain containing 2 (SUSD2). The fate of SUSD2 eMSC during pregnancy and their role in decidualization is not fully known. The aim of our study was to determine the effect of progesterone on the stemness of the SUSD2+ eMSC isolated from non-pregnant uterine samples. Secondary objectives were to assess the mesenchymal to epithelial transition (MET) of the SUSD2+ eMSC on the publicly available single-cell RNAseq dataset (scRNAseq) from first trimester decidua. Finally, we aimed to characterize the functional capacity including differentiation into the mesenchymal cell lineage and CFU assays of SUSD2+ eMSC isolated from decidua at full term and compare it to the capacity of those isolated from non-pregnant uterine samples.

Methods The study included three conditions of samples: non-pregnant uterine biopsy of endometrium (n = 15), 1st trimester deciduas (n = 9) and uterine biopsies from healthy pregnant women (n = 15). SUSD2+ eMSC isolated from non-pregnant and pregnant samples, included in the differentiation assay, colony forming unit assay and progesterone treatment. The decidual samples from the scRNAseq dataset were analysed using the Cell Ranger pipeline and the R package Seurat. The histological samples from all three groups were analysed for SUSD2+ abundance.

Results Progesterone treatment of the SUSD2+ eMSC from non-pregnant uterine samples resulted in significant changes in the gene expression profile; in particular genes involved in decidual vascularization, differentiation and decidualization. However, the major MSC membrane surface markers, including SUSD2 remained unchanged. Histological analysis revealed a significantly lower abundance of SUSD2+ eMSC in 1st trimester and full term samples compared to non-pregnant samples, $p = 0.0296$ and 0.005 , respectively. Single-cell RNAseq analysis confirmed the presence of SUSD2 in the pericytes but not in the decidual stromal cells. Further, it revealed differential expression of several mesenchymal and epithelial signature genes between the SUSD2+ eMSC and decidual stromal cells, suggesting MET occurs during decidualization. The differentiation and the colony forming capacity did not differ significantly between the cells isolated from non-pregnant and pregnant uterine samples.

Conclusion Pregnancy reduces the abundance of SUSD2+ eMSC, however, eMSCs function remained intact. Our results suggest that SUSD2+ eMSC undergo decidualization *in vitro*, while retaining the MSC membrane surface phenotype. Therefore, eMSCs likely play an important role in the course of endometrial decidualization and embryo implantation.

Genomeditierung mittels CRISPR/CAS9: Die Zukunft der Reproduktionsmedizin?

K. Gschannes, M. Schenk, G. Weiss

Labor für klinische Embryologie und Forschung, Das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH, Dobl, Österreich

Einleitung In den letzten Jahren wurde die komplexe Methodik der gezielten Genommodifikation durch die Entwicklung eines neuen molekularbiologischen Werkzeuges revolutioniert: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPRs) in Verbindung mit dem CRISPR-associated Protein 9 (Cas9). Diese Technologie stellt aufgrund ihrer Praktikabilität einen vielversprechenden Ansatz für unterschiedliche Zwecke der Genomeditierung dar – folglich ist der Eingriff in die menschliche Keimbahn (Gameten und Embryonen) zur definitiven Möglichkeit geworden.

Methoden Dieser Review wurde unter Verwendung relevanter Publikationen zum Thema CRISPR/Cas9, Genommodifikation an humanen Embryonen, assistierte Reproduktion und Geneditierung, Veränderung der menschlichen Keimbahn sowie dazugehörigen ethischen Evaluierungen, verfasst. Die PubMed-Datenbank sowie die Bibliotheksplattform der Universität Valencia wurden für die Literaturrecherche herangezogen, Referenzlisten aller verwendeten Publikationen wurden zusätzlich auf wesentliche Originalarbeiten geprüft.

Resultate CRISPR/Cas9-Genomeditierung ermöglicht die erfolgreiche Einbringung und Korrektur von Mutationen in menschlichen Embryonen. Diese Erkenntnis eröffnet neue Perspektiven für eine zukünftige An-

wendung dieser Technologie im Kontext der assistierten Reproduktion. Bei Paaren, die unweigerlich nur aneuploide oder von einer genetischen Erkrankung betroffene Embryonen generieren, stößt die Präimplantationsdiagnostik jedoch an ihre Grenzen. In diesen konkreten Fällen könnte CRISPR/Cas9-Genomeditierung eine vielversprechende Option darstellen.

Schlussfolgerung Die aktuelle Studienlage zeigt, dass CRISPR/Cas9-Genomeditierung noch nicht sicher genug für eine klinische Anwendung in der Reproduktionsmedizin (an humanen Embryonen) ist. Jede vorzeitige Anwendung dieser Technik könnte ernsthafte Risiken darstellen, da essenzielle Problemstellungen wie Off-Target-Effekte und Mosaizismus bislang noch nicht überwunden werden konnten. Darüber hinaus sollten die ethischen, rechtlichen und sozialen Rahmenbedingungen einer solchen Anwendung im Voraus eingehend diskutiert werden.

Thrombozytenfaktoren deregulieren das Transkriptom des humanen Trophoblasten

J. Guettler¹, D. Forstner¹, O. Nonn², B. Brugger¹, F. Lyssy¹, S. Wernitznig¹, G. Cvirn³, B. Isermann⁴, S. Kohli⁵, M. Gauster¹
¹Lehrstuhl für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Experimental Clinical Research Centre, Max Delbrueck Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz Gemeinschaft und Charité Berlin, Deutschland; ³Lehrstuhl für Physiologische Chemie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ⁴Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universität Leipzig, Deutschland

Einleitung Während des ersten Trimesters der humanen Schwangerschaft sind die Spiralarterien durch Ansammlungen von extravillösen Trophoblasten verschlossen. Dadurch können keine maternalen Blutzellen in den intervillösen Raum gelangen. Kürzlich konnte in Studien jedoch durch Methoden der Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie gezeigt werden, dass sich auch in der frühen Schwangerschaft schon maternale Thrombozyten im frühen intervillösen Raum befinden. Es wird vermutet, dass diese aufgrund ihrer geringen Größe alternative Routen durch interzelluläre Spalträume in den intervillösen Raum finden und somit schon sehr früh in direktem Kontakt mit fetalen Trophoblasten stehen.

In dieser Studie wurde getestet, ob Thrombozyten und ihre Faktoren einen Effekt auf die Genexpression des fetalen Synzytiotrophoblasten der humanen Plazenta haben und wie deren Einfluss auf das Milieu der humanen Plazenta und auf die Entwicklung des Fetus ist.

Methoden Die Trophoblastzell-Linie BeWo wurde mit Forskolin vordifferenziert, um durch eine Fusion der Zellen den fetalen Synzytiotrophoblasten zu simulieren. Danach wurden die Zellen für 24h mit frisch isolierten humanen Thrombozyten von gesunden Spendern inkubiert. RNA von drei individuellen Experimenten wurde isoliert und einer RNA-Sequenzierung unterzogen, die im Folgenden mit der DAVID-Software ausgewertet wurde.

Resultate Die RNA-Sequenzierung zeigte, dass 1462 Gene signifikant dereguliert sind, wenn differenzierte BeWo-Zellen mit Thrombozyten inkubiert wurden. Von diesen Genen waren 385 Gene runterreguliert und 1077 Gene hochreguliert. Mit der DAVID-Software konnten verschiedene Signalwege identifiziert werden, die von der Co-Inkubation beeinflusst waren (z. B. Entzündungsreaktionen, Immunantwort und Neutrophil Chemotaxis).

Schlussfolgerung Thrombozyten-Aktivierung an der maternal-fetalen Schnittstelle kann das Transkriptom des fetalen Trophoblasten stark beeinflussen und somit Signalwege wie die Thromboinflammation einleiten. Diese könnten in Folge zur Aktivierung von mütterlichen Immunzellen führen. Zusätzliche Experimente sind nötig, um einen tieferen Einblick in dieses vielversprechende Themengebiet zu erhalten und die Rolle der maternalen Thrombozyten in der humanen Plazenta, Schwangerschaft und Schwangerschaftskomplikationen zu entschlüsseln.

Evaluation von Nanopore-Sequenzierung zum Aneuploidie-Screening an Polkörpern

F. Hanzer, A. Oberle, M. Hengstschläger, M. Feichtinger
 Wunschnbaby Institut Feichtinger, Wien, Österreich

Einleitung Ziel der Studie ist es, die Möglichkeit des Aneuploidie-Screenings von Polkörpern anhand von Sequenzierung mittels Oxford Nanopore Technologie (ONT) zu untersuchen. Aktuell werden Aneuploidien am Trophektoderm oder an Polkörpern überwiegend mittels Next-Generation-Sequenzierung durchgeführt, bei der alle Chromosomen mittels Sequenzierung erfasst werden, um Trisomien, Monosomien oder andere numerische Veränderungen der Chromosomenzahl zu detektieren. Aber auch die Array-CGH- („comparative genomic hybridization“-) Analyse wird in Routinelaboren verwendet, um den Euploidie-Status aller Chromosomen zu erfassen. Da diese Analysemethoden mit hohen Kosten und großem Aufwand in der Datenauswertung verbunden sind, wird in unserer Studie eine neue kostengünstige und effiziente Technologie, die von Oxford Nanopore Technology entwickelt wurde, für das Aneuploidie-Screening von Polkörpern getestet. Mittlerweile konnten bereits mehrere Studien die Durchführbarkeit von Präimplantationsdiagnostik an Trophoblasten mit der Nanopore-Technologie zeigen.

Methoden Bei dieser Studie wurden insgesamt 30 Patientinnen, deren Alter zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zwischen 18 und 50 Jahren lag, untersucht. Für die Studie wurde Restmaterial von amplifizierter DNA der Polkörper von Patientinnen verwendet, welches im Rahmen einer routinemäßigen Aneuploidie-Untersuchung gewonnen wurde. Die Ergebnisse des Routine-Screenings wurden retrospektiv mit den Ergebnissen der Studie verglichen.

Resultate In einer präklinischen Testung wurden kommerziell erwerbliche euploide und aneuploide DNA, Einzelzellen, sowie

3–20 Zellen mittels 2 unterschiedlicher, gebräuchlicher „Whole Genome Amplification“- (WGA-) Kits amplifiziert und mit Nanopore-Sequenzierung auf Aneuploidie untersucht. Von 44 unterschiedlichen Proben zeigten 42 Proben eine gute Sequenzierqualität und auswertbare Ergebnisse, 2 Proben zeigten ein QC-Fail (Proben-Erfolgsquote: 95,5 %). Die Sensitivität der Ergebnisse pro Chromosom lag bei 100 %, die Spezifität bei 99,8 %, der positive prädiktive Wert (PPW) bei 93,3 % und der negative prädiktive Wert (NPW) bei 100 %.

Nachdem in der präklinischen Testung eine hohe Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der Nanopore-Technologie für Einzelzell-Aneuploidie-Detektion gezeigt werden konnte, wird davon ausgegangen, dass auch in der aktuellen klinischen Untersuchung vielversprechende Daten aus unseren Analysen resultieren. Es wird erwartet, dass die Technologie nicht nur in der Lage ist, Aneuploidien an ganzen Chromosomen zu detektieren, sondern darüber hinaus auch chromosomale Strukturvarianten.

Schlussfolgerung Es ist davon auszugehen, dass es möglich ist, den Aneuploidie-Status von Polkörpern mit der einfachen und kostengünstigen Methodik der Nanopore-Sequenzierung zuverlässig festzustellen. Dabei ist zu erwarten, dass die Ergebnisse mit jenen aus der Routine-Analyse übereinstimmen. Die brandneuen Ergebnisse werden auf der Jahrestagung der ÖGRM 2022 präsentiert.

Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten

M. Kollmann

Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Klinische Abteilung für Geburtshilfe, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz

Einleitung Der Embryo-Transfer (ET) ist ein wichtiger Schritt im Rahmen der In-vitro-Fertilisation (IVF). Wellenartige Bewegungen (Kontraktionen) des Endometriums während des Transfers können einen negativen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate haben. Oxytocin, ein im Gehirn produziertes Hormon, löst diese Kontraktionen der Gebärmutter aus. Die Verwendung von Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten zum Zeitpunkt des ET könnte Kontraktionen der Gebärmutter reduzieren und somit einen Einfluss auf den IVF-Erfolg haben.

Methoden Medizinische Datenbanken (Cochrane Gynaecology and Fertility Group trials register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL und 2 Studienregister) wurden durchsucht und die Daten der eingeschlossenen Studien von 2 Autoren unabhängig voneinander extrahiert. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), welche die Anwendung von Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten im Rahmen des ET untersucht haben. Primäre Outcome-Parameter waren die Lebendgeburtenrate und Fehlgeburtenrate. Sekundäre Outcome-Parameter waren die klinische Schwangerschaftsrate und unerwünschte Ereignisse.

Resultate Wir konnten 9 Studien einschließen, die die intravenöse (Atosiban), subkutane (Barusiban) und orale (Nolasiban) Anwendung von Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten untersucht haben. Insgesamt konnten Daten von 3733 Frauen analysiert werden. Das Ergebnis der Analyse wurde 2021 in der Cochrane Database of Systematic Reviews publiziert. Die intravenöse Verabreichung von Oxytocin-Rezeptor-Antagonisten (Atosiban) zeigt keinen Einfluss auf die Lebendgeburtenrate und die Fehlgeburtenrate. Ein positiver Einfluss auf die klinische Schwangerschaftsrate konnte gezeigt werden (RR 1,50, 95%-CI: 1,18–1,89; 7 RCTs, N = 1646; I² = 69 %; „low-certainty evidence“). Die subkutane Anwendung (Barusiban versus Placebo) wurde in einer Studie untersucht. Keine Daten gibt es zur Lebendgeburtenrate und Fehlgeburtenrate. Die subkutane Anwendung zeigt keinen klaren positiven Effekt auf die klinische Schwangerschaftsrate (RR 0,96, 95%-CI: 0,69–1,35; 1 RCT, N = 255; „very low-certainty evidence“). Die orale Anwendung (Nolasiban) zeigt keinen positiven Effekt auf die Lebendgeburtenrate (RR 1,13, 95%-CI: 0,99–1,28; 3 RCTs, N = 1832; I² = 0 %; „high-certainty evidence“). Mit „low quality evidence“ wurde gezeigt, dass es keinen klinischen Unterschied hinsichtlich Fehlgeburtenrate (RR 1,45, 95%-CI: 0,73–2,88; 3 RCTs, N = 1832; I² = 0 %; „low-certainty evidence“) gibt. Die orale Anwendung zeigt einen positiven Effekt auf die klinische Schwangerschaftsrate (RR 1,15, 95%-CI: 1,02–1,30; 3 RCTs, N = 1832; I² = 0%; „high-certainty evidence“).

Schlussfolgerung Mit „high-certainty evidence“ konnte gezeigt werden, dass die orale Anwendung von Nolasiban einen positiven Effekt auf die klinische Schwangerschaftsrate hat. Weitere, größere und gut geplante RCTs, die auch die Lebendgeburtenrate und Fehlgeburtenrate analysieren, sind notwendig, um sinnvolle Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Das Expressionsverhalten der Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren verändert sich während des Verlaufs der Schwangerschaft

F. Lyssy¹, J. Guettler¹, B. A. Brugger¹, C. Stern², D. Forstner¹, O. Nonn¹, B. Hirschmugl², C. Wadsack², F. Herse², M. Gauster¹
¹Lehrstuhl für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Medizinische Universität Graz, Österreich; ²Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität, Österreich; ³Experimental Clinical Research Centre, Max Delbrueck Centrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz Gemeinschaft und Charité Berlin, Deutschland

Einleitung Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist ein essenzielles und bioaktives Sphingolipid, welches an 5 verschiedene G-Proteingekoppelte Rezeptoren binden und dadurch nachgeschaltete Reaktionswege beeinflussen kann. S1P übt mehrere Funktionen auf weibliche Geschlechtsorgane, sowohl vor als auch während der Schwangerschaft, aus und hat sich deshalb als vielversprechendes Ziel der Schwangerschaftsforschung bewiesen. Die Signalwege von S1P sind in Schwangerschaftspathologien wie beispielsweise Präeklampsie

beeinträchtigt. In weiterer Folge werden diese mit unregelmäßiger Trophoblastendifferenzierung, turbulentem Blutfluss im intervillösen Raum und damit entstehenden Scherkräften auf den Synzytiotrophoblasten in Verbindung gebracht.

Methoden Die Expression der 5 S1P-Rezeptoren (S1PR) wurde mittels qPCR in Plazentaprobe des ersten Trimesters, Frühgeburten und gesunden Plazenten des dritten Trimesters analysiert. Außerdem wurde das Expressionsverhalten dieser Rezeptoren in der BeWo-Zell-Linie und placentaren Explantatkulturen, welche unter bestimmten Flussbedingungen kultiviert wurden, gemessen. Mittels Immunhistochemie und Western Blot wurde eine Charakterisierung der S1P-Rezeptoren in bestimmten primären Zelltypen des Plazentagewebes durchgeführt.

Resultate RNA-Expressionsanalysen zeigen, dass S1PR2 der vorherrschende Rezeptor unter den placentalen S1P-Rezeptoren während des ersten Trimesters ist und bis zum Ende der Schwangerschaft signifikant abnimmt. Alle anderen Rezeptoren erhöhen ihre Expression über den Schwangerschaftsverlauf hinweg. Durch Differenzierung der BeWo-Zellen wird die Expression von S1PR1 und S1PR3 in diesen herabreguliert. S1PR4 wird unter Flussbedingungen sowohl in BeWo-Zellen als auch placentaren Explantaten ebenfalls herabreguliert. Eine Behandlung mit S1P kann die hCG-Synthese in BeWo-Zellen und placentaren Explantaten erhöhen. Die einzelnen Rezeptoren sind in unterschiedlichen Zelltypen des placentaren Gewebes exprimiert.

Schlussfolgerung Unsere Studie zeigt, dass das Repertoire an S1P-Rezeptoren über den Verlauf der Schwangerschaft hinweg unterschiedlich exprimiert wird. Das Expressionsverhalten der S1P-Rezeptoren in den Trophoblasten ist von ihrem Differenzierungsstatus abhängig und wird möglicherweise durch hämodynamische Kräfte reguliert.

Tubendurchgängigkeit bei infertilen Frauen mit Endometriose: Eine retrospektive Kohortenstudie über den Einfluss von Krankheitsstadium und Zufallsbefunden

D. Mayrhofer¹, J. P. Parry^{2,3}, M. Hager¹, K. Beitzl¹, C. Kurz¹, J. Ott¹

¹Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; ²Parrscope and Positive Steps Fertility, Madison, MS, USA; ³Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA

Einleitung Negative Effekte von Endometriose auf die weibliche Fertilität werden schon länger wissenschaftlich diskutiert. Mehrere pathophysiologische Mechanismen wurde beschrieben, wobei der Einfluss von Endometriose auf die Tubendurchgängigkeit bisher wenig erforscht wurde. Ziel dieser Studie war es, die Rate der Tubenverschlüsse, die mittels Chromopertubation bei unfruchtbaren Frauen mit Endometriose diagnostiziert wurden, zu ermitteln und die Ergebnisse mit denen unfruchtbarer Frauen ohne Endometriose zu vergleichen.

Methoden In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden 275 infertile Frauen mit Endometriose und 49 infertile ohne Endometriose, welche im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie aufgrund primärer oder sekundärer Infertilität eine Chromoperturbation zwischen Jänner 2012 und Dezember 2020 erhalten haben, hinsichtlich der Tubendurchgängigkeit verglichen. Für die Studiengruppe wurden alle Frauen inkludiert, die eine laparoskopisch sowie histologisch gesicherte Endometriose jeglichen Stadiums aufwiesen. Als Kontrollgruppe wurden jene Patientinnen ohne Endometriose gewählt, die denselben Eingriff erhielten, aber mindestens eine laparoskopisch und histologisch gesicherte Follikelzyste aufwiesen.

Resultate Während der Chromoperturbation zeigten sich in der Endometriosegruppe signifikant mehr Tuben verschlossen als in der Kontrollgruppe (25,8 % vs. 15,3 %; $p = 0,029$); ein- und beidseitige Tubenverschlüsse wurden signifikant häufiger festgestellt ($p = 0,021$). In der multivariaten Analyse zeigte nur das rASRM-Stadium eine Assoziation mit bilateraler Verschlüssen (OR 1,440, 95%-CI: 1,018–1,926; $p = 0,038$). Sowohl ein höheres rASRM-Stadium als auch das Vorliegen einer sekundären Infertilität waren mit einem erhöhten Risiko für ein- und beidseitige Tubenverschlüsse assoziiert.

Schlussfolgerung Zusammenfassend lässt sich vermuten, dass bei unfruchtbaren Frauen Endometriose mit einem erhöhten Risiko für einen Tubenverschluss verbunden zu sein scheint. Während die Prävalenz des beidseitigen Tubenverschlusses bei Patientinnen mit minimaler oder milder Endometriose erstaunlich hoch ist, scheint sie bei Frauen mit mittelschwerer und schwerer Endometriose signifikant erhöht zu sein.

Samenaufbereitungsmethoden mit und ohne Zentrifugation im Vergleich: Funktionelle Kompetenz und DNA-Integrität intakter humaner Spermatozoen in der assistierten Reproduktionsmedizin

C. Miggitsch¹, M. Zech¹, L. Corn¹, S. Zech^{1,2}, M. Milosevic³, A. Heberle³, M. Keller², A. Weiss³, B. Weinberger², J. Zech¹
¹Abteilung für Andrologie, Private Kinderwunsch-Clinic Dr. J. Zech, Innsbruck; ²Abteilung für Immunoseneszenz und Impfungen, Institut für Biomedizinische Altersforschung, Universität Innsbruck; ³Abteilung für Mitochondrialer Metabolismus und zelluläre Seneszenz, Institut für Biomedizinische Altersforschung, Universität Innsbruck, Österreich

Einleitung Es gestaltet sich in der Praxis immer noch schwierig, einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines Male-Faktors, des Chromatin-Status der Spermien und des ART-Ansatzes zu untersuchen. Dies ist auf die multifaktorielle Natur der Fruchtbarkeit zurückzuführen, bei der jeweils die Eizelle, die Spermien und die Empfänglichkeit der Gebärmutter-schleimhaut einzeln für das Scheitern einer Schwangerschaft ausschlaggebend sind. Inwieweit die anfängliche Qualität der Samenprobe den Erfolg der ARTs beeinflusst, ist noch unklar. In dieser Studie wollen wir uns mit der Frage befassen, inwieweit die männliche

Unfruchtbarkeit in Zusammenhang mit der Mitochondrien-Aktivität innerhalb der ausgereiften Spermienzellen zusammenhängt. Mitochondrien spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel der Spermien und sind an verschiedenen Prozessen beteiligt, die von der Spermatogenese bis zur Befruchtung reichen. Aktuelle Studien belegen, dass diese Zellorganellen an verschiedensten entscheidenden Prozessen beteiligt sind, die die männliche Unfruchtbarkeit regulieren können. Sie sind strukturell und funktionell unterscheidbare Organellen, die sowohl an der Regulierung der Spermienqualität als auch an der Spermien-Kapazität und Akrosom-Reaktion beteiligt sind. In früheren Studien wurde gezeigt, dass defekte menschliche Spermien mit mitochondrialer Dysfunktion, reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), mtDNA-Gehalt, reduzierter funktioneller Kompetenz und DNA-Integrität einhergehen. In dieser Studie soll die Wirkung von Zentrifugation-basierenden und Zentrifugation-freien Technologien auf die Mitochondrien menschlicher Spermien prospektiv untersucht werden. Dabei sollen explizit die Spermien-effizienz und die mitochondriale Funktionalität/Dysfunktion verschiedenster in der klinischen Praxis verwendeter Spermienaufbereitungstechniken untersucht werden.

Methoden Intakte lebende Samenzellen, die durch verschiedene Aufbereitungsmethoden aus geteilten Samenproben gewonnen wurden, werden vergleichend analysiert. Samenzellen desselben Spenders werden mit folgenden unterschiedlichen Techniken untersucht: Dichtegradienten-Zentrifugation, Swim-up und mikro-fluidisches System. Im Zuge dessen wird eine Samenanalyse der Routineparameter laut WHO-Kriterien unter Berücksichtigung des Reifegrades, der Vitalität und der DNA-Integrität durchgeführt. Anschließend wird eine umfassendere und detailliertere Untersuchung der mitochondrialen Physiologie von Spermatozoen hinsichtlich ihrer Qualität und Quantität der Mitochondrien vorgenommen.

Resultate Die 3 Aufbereitungsmethoden zeigen im Vergleich einen signifikanten Unterschied sowohl hinsichtlich Samenkonzentration, Motilität, Morphologie und Vitalität als auch in Bezug auf das Fertilisierungspotenzial. Die Motilität, die Spermienreife und die Vitalität der selektierten Spermien sind nach Aufbereitung mit dem mikro-fluidischen System höher als nach der Dichtegradienten-Zentrifugation oder dem Swim-up. Je weniger die Zentrifugalkraft auf Spermatozoen wirkt, desto effizienter werden Spermien mit fragmentierter DNA selektiert. Die Produktion von intrazellulären Sauerstoffradikalen steigt jedoch in Spermatozoen, welche mittels Swim-up oder mikro-fluidischem System aufbereitet wurden. Die ATP-Produktion in Spermatozoen läuft durch Glykolyse und durch oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien ab, folglich im Rahmen der Zellatmung. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Spermienzellen so gut wie keine (messbare) Zellatmung besitzen. Jedoch konnte ein geringes Maß an Zellatmung, tendenziell innerhalb der Samenzellen, die mittels mikro-fluidischem System selektiert wurden, gezeigt werden. Des Weiteren zeigen wir eine erhöhte Enzymexpression von Laktatdehydrogenase-B (LDH) und Phosphofruktokinase (PFKL) in Spermatozoen, die mittels mikro-fluidischem System selektiert wurden.

Schlussfolgerung Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Spermatozoen, die eine erhöhte Beweglichkeit und normale Morphologie aufweisen, über eine intakte DNA und funktionierende Hyaluronsäure-Rezeptoren verfügen. Daten aus Respirometrie und qPCR zeigen eine Tendenz zur erhöhten Laktat-Produktion in Spermienzellen, die mittels mikro-fluidischem System selektiert wurden, was mit einer erhöhten progressiven Spermienmotilität korreliert.

Monozygote dichoriale Zwillingsschwangerschaft nach Einzel-embryotransfer im Blastozystenstadium: Ein Fallbericht genetischer Bestimmung der Zygotität post partum

N. Semrl, M. Barth, S. Feigl, R. Hochstätter, I. Oreskovic, H. Fluhr, P. Klaritsch, M. Kollmann
 Schwerpunkt für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Universität Graz

Einleitung Die anerkannte Theorie von Corner (1955) befasst sich mit der Entwicklung einer monozygoten Zwillingsschwangerschaft: Je nach Zeitpunkt der Trennung können monozygote Zwillinge (MZ) gemeinsame oder getrennte Plazenten (Chorionizität) und Eihäute (Amnionizität) haben. Dichoriale diamniote MZ entstehen bei der Trennung in den ersten 3 Tagen nach der Befruchtung, monochoriale diamniote MZ zwischen Tag 4 und Tag 8 und monochoriale monoamniote MZ bei der Trennung nach Tag 8. Dieser Fall widerspricht der Theorie von Corner. Wir berichten über eine monozygote dichoriale Zwillingsschwangerschaft nach Single-Embryotransfer (SET) im Blastozysten-Stadium.

Fallbericht Eine 26-jährige Patientin mit PCOS und ihr 36-jähriger Partner mit schwerer Oligozoospermie (WHO) wurden mit unerfülltem Kinderwunsch seit 18 Monaten vorstellig. Es erfolgte eine Stimulation im Antagonisten-Protokoll, gefolgt von ICSI, wobei 10 Blastozysten entstanden. Alle wurden aufgrund des OHSS-Risikos vitrifiziert. Drei Monate später, nach einer Downregulation, erfolgte ein Kryotransfer des Embryos im Blastozystenstadium. Die Unterdrückung des Eisprungs wurde mittels Sonographie bestätigt. In der 7. Schwangerschaftswoche zeigte sich sonographisch eine dichoriale Zwillingsschwangerschaft. Bei Zustand nach SET im downreguliertem Kryozyklus kann diese nur als eine monozygote dichoriale Zwillingsschwangerschaft interpretiert werden. Eine postpartale genetische Analyse bestätigte die Monozygotie.

Zusammenfassung Laut Theorie von Corner entsteht eine monozygote dichoriale Zwillingsschwangerschaft bei der Trennung des Embryos vor dem Erreichen des Blastozysten-Stadiums. Dieser Fall lässt vermuten,

dass, zumindest im Rahmen einer IVF-Behandlung, die Chorionizität nicht unbedingt (nur) vom Zeitpunkt der Embryonenteilung abhängt.

Looking into the future: non-invasive preimplantation genetic testing – new techniques for embryo selection

C. Serrano Comes, C. Pastor Leary, M. Schenk, G. Weiss
Das Kinderwunsch Institut Schenk GmbH, Dobl, Österreich

Introduction In the past years, pre-implantation genetic testing of embryos to screen for aneuploidies (PGT-A) has been a trend. In order to obtain genetic information from the embryos a biopsy must be performed, with trophectoderm biopsy being the most commonly used technique. Recently, many groups have been focusing on developing non-invasive testing techniques. In 2020, Embrace was presented as a revolutionary non-invasive testing of embryos, analysing cell-free DNA present in the culture media of human blastocysts.

Methods The study was designed and conducted at the Kinderwunsch Institut Schenk GmbH (Dobl, Austria). A total of 32 patients with an average age of 39.1 years that had suffered previous abortions or with repetitive implantation failure (RIF) were offered the possibility to test their embryos with the new non-invasive technique Embrace between 2020 and 2021. All oocytes were inseminated by intracytoplasmic sperm injection (ICSI). On day 4 of embryo culture embryos were washed and transferred to a new culture dish with fresh culture medium. On day 6 of culture all embryos that had arrived to blastocyst stage were cryopreserved and the media of each embryo was collected for analysis. The media collected was frozen at -20°C and sent to a genetic lab for analysis. Subsequently, only embryos with the highest euploidy score were transferred.

Results Out of the 32 patients included in the study, 21 embryos with the highest euploidy score were transferred resulting in 7

(33.3%) positive hCG tests and a Live Birth Rate (LBR) of 23.8%.

Conclusion According to the data in this study, Embrace is a potent tool for preimplantation genetic screening. The main benefit of the technique is that there is no need for embryo biopsy which on the one hand reduces embryo manipulation and on the other hand facilitates the implementation of the technique in an IVF routine.

Auswirkungen von Chromosomenanomalien auf die frühe Embryonalentwicklung – Vergleich unterschiedlicher Aneuploidien mittels Polkörperdiagnostik

L. Tschare^{1,2}, L. Carli¹, A. Ennemoser¹, E. Vaccari¹, M. Feichtinger¹

¹Wunschbabyinstitut Feichtinger, Wien; ²Karl-Landsteiner-Universität für Gesundheitswissenschaften, Krems, Österreich

Einleitung Bei konventionellen IVF/ICSI-Zyklen werden die Embryos für den Transfer nach morphologischen Parametern wie Blastozystenausdehnung, Zellzahl und Fragmentierungsrate ausgewählt. Embryonen, die im Blastozystenstadium in allen morphologischen Parametern eine optimale Entwicklung aufweisen, werden als Top-Embryos bezeichnet und gelten als geeignet für den Transfer *in utero*. Ziel dieser Studie ist es, den morphologischen Entwicklungsstatus von aneuploiden Embryonen an Tag 3 und Tag 5 post-Fertilisation nach chromosomaler Fehlverteilung zu vergleichen. Die primäre Studienfrage ist, welche aneuploide Konstellationen die Möglichkeit und das Potential haben, sich trotz Fehlverteilung zu einer morphologischen Top-Blastozyste zu entwickeln.

Material und Methoden Diese Studie wurde als retrospektive, observierende, deskriptive Studie durchgeführt. 930 Eizellen von 151 Patientinnen wurden analysiert und die genetischen Ergebnisse der Polkörperdiagnose mit den morphologischen Beurtei-

lungen durch Embryologen kombiniert, die durch Blastomer-Beurteilung, Blastozysten-Expansion, der inneren Zellmasse und des Fragmentierungsgrades beschrieben wurde. Der Status der Embryonalentwicklung am 3. und 5. Tag nach Fertilisation wurde mit den einzelnen Daten der genetischen Analyse aus der Polkörperbiopsie verknüpft: Euploidie, Aneuploidie und die Art der Chromosomenaberration. Die gesammelten Daten wurden deskriptiv ausgewertet, die statistische Signifikanz wurde mittels Chi-Quadrat-Test und t-Test nachgewiesen.

Resultate Von 930 untersuchten Eizellen waren 566 (60,9 %) aneuploid. Die häufigsten chromosomalen Anomalien betrafen die Chromosomen 15, 16, 21 und 22.

Top-Embryos waren mit höherer Wahrscheinlichkeit euploid als aneuploid (52,4% vs. 47,6%, $p = 0,032$). Außerdem zeigte sich, dass aneuploide Embryos in ihrer Entwicklung eher vor dem Blastozystenstadium sistieren als euploide Embryos (6,7% vs. 15,3%, $p = 0,001$).

Der Vergleich von aneuploiden und euploiden Embryonen, die im Stadium der Furchung verbleiben, zeigt keine statistische Signifikanz (28,6% vs. 24,6%, $p = 0,29$).

Es zeigte sich kein Unterschied im Entwicklungspotential zwischen Embryos mit Monosomien zu Embryos mit Trisomien. Bestimmte Chromosomenanomalien wiesen aber ein höheres Potential zur Entwicklung eines Top-Embryos auf. Darunter die Monosomien 2, 5, 8, 10, 16, 17, 20, 21 und 22 sowie die Trisomien 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 20 und 22.

Zusammenfassung Meiotisch bedingte Aneuploidien der Eizelle wirken sich nach Befruchtung unterschiedlich stark auf die frühe Embryonalentwicklung aus. Es ließ sich außerdem ein hoher Anteil aneuploider Top-Embryos beobachten, die unter alleiniger morphologischer Begutachtung nicht von euploiden Top-Embryos zu unterscheiden waren.

Autorenverzeichnis (nur Erstautoren)

F	H	M
Feigl S. 2	Hanzer F. 3	Mayrhofer D. 4
Forstner D. 2		Miggitsch C. 5
G	K	S
Gold D. 2	Kollmann M. 4	Semrl N. 5
Gorsek Sparovec T. 2		Serrano Comes C. 6
Gschanes K. 3	L	T
Guettler J. 3	Lyssy F. 4	Tschare L. 6

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

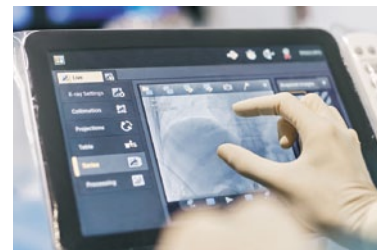
[Medizintechnik-Produkte](#)



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](#)