

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



**21. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für
Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (OEGRM)**

27.-29.10.2005, Klagenfurt (Abstracts)

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (3), 177-188

www.kup.at/repromedizin

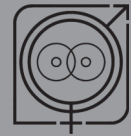
Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

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

21. JAHRESTAGUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE (OEGRM), 27.–29. 10. 2005, KLAGENFURT (ABSTRACTS)



ABSTRACTS

In alphabetischer Reihenfolge nach Erstautoren

HAUPTTHEMEN

Donnerstag, 27. Oktober 2005

16.00–18.00 Uhr Vorbereitungseminar
für junge Gynäkologen/
Gynäkologinnen zur
Facharztprüfung

- Genetik
- Embryologie
- Endokrinologie und
Reproduktionsmedizin

Freitag, 28. Oktober 2005

Samstag, 29. Oktober 2005

- Grundlagenwissenschaft:
Neuestes zu den Themen Apoptose
und Stammzellen
- Andrologie
- Fertilität und Rauchen
- Fertilität und Über- bzw. Unter-
gewicht
- *In-vitro*-Kultur
- Endoskopie/Mikrochirurgie
- Endometriose
- Endokrinologie/Follikelstimulation/
PCO-Syndrom
- Mehrlingsschwangerschaft
- Embryologie
- Genetik, Molekularbiologie
- Ethik/Recht/Patientenaufklärung
(EU-Direktive)
- Qualitätssicherung
- Neueste Entwicklung auf dem
Gebiet der Hormonersatztherapie,
Anti-Aging
- Wissenschaftlicher und klinischer
Informationsaustausch

Präsident der Gesellschaft
Univ.-Prof. Dr. med. Herbert Zech
Institut für Reproduktionsmedizin
und Endokrinologie
A-6900 Bregenz, Römerstraße 2

DER STELLENWERT PSYCHOLOGISCHER BETREUUNG IM REPRODUKTIONSMEDIZINI- SCHEN ALLTAG

K. Brandt, H. Zech
Institut für Reproduktionsmedizin und
Endokrinologie, Bregenz

Einleitung: Seit Dezember 2003 werden in unserem Institut Paare, Frauen und Männer in der frequenzstarken Ordinationszeit in Kurzkontakten bis maximal 30 Minuten psychologisch begleitet. Insgesamt drei Studien – zwei quantitative und eine qualitative Studie – wurden in diesem Zeitraum durchgeführt, um die potentiellen Nutzeffekte dieses „psychologischen Coachings“ zu untersuchen.

Material und Methodik: Wir berichten über die quantitative Verteilung verschiedener psychologischer Standardinterventionen und ihre unterschiedlichen Nutzeffekte, die quantitative Untersuchung von Nutzeffekten ausgewählter psychologischer Interventionen, die qualitative Untersuchung, wie die Interventionen auf die Paare wirkten sowie über Korrelationen zwischen dem psychologischen Coaching und dem Behandlungsergebnis.

Resultate: Über 1000 PatientInnen wurden ab Dezember 2003 psychologisch betreut. Aus anfänglich neun psychologischen Standardinterventionen kristallisierten sich drei als affin zum Auftreten einer Schwangerschaft heraus. In zwei weiteren quantitativen Untersuchungsabschnitten konnten diese Ergebnisse nur teilweise repliziert werden. Seit April 2005 wird der von den Paaren subjektiv empfundene Nutzeffekt der Interventionen untersucht. Das Ergebnis weist überdeutlich auf die Wichtigkeit eines psychologischen Betreuungsangebots im reproduktionsmedizinischen Alltag hin.

Diskussion: Wir gingen davon aus, daß durch die Einrichtung einer psychologischen Betreuung eine qualitative Verbesserung für die Sterilitätsbehandlung erreicht werden kann. Eine Untersuchung der Nutzeffekte sollte einerseits Aufschluß geben, inwieweit diese Annahme zutrifft und im weiteren zeigen, welche Art von Interventionen den Nutzeffekt optimieren kann. Eine kriti-

sche Bewertung der Ergebnisse läßt den Schluß zu, daß die Anwendung ausgewählter Interventionen einen wichtigen Aspekt in der Gesamtbehandlung darstellen kann.

FRÜHGEURTlichkeit BEI SINGULÄRER SCHWANGERSCHAFT NACH IVF-BEHAND- LUNG

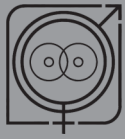
G. Brunnmayr, S. Polterauer, G. Alkan,
V. Seebacher, S. Daraei, W. Feichtinger
WahlfachteilnehmerInnen der Abteilung
für Frauenheilkunde der Medizinischen
Universität Wien und Wunschbaby-
Institut für Kinderwunsch, Wien

Fragestellung: Sind Schwangerschaftskomplikationen und/oder Frühgeburtlichkeit (Partus < 37. SSW) nach assistierter Reproduktion bei singulärer Schwangerschaft erhöht?

Material und Methodik: In den Jahren 2002 und 2003 kam es bei 309 unserer Patientinnen nach assistierter Reproduktion (*In-vitro*-Fertilisation [IVF] oder Intrazytoplasmatische Spermieninjektion [ICSI]) zur anhaltenden singulären Schwangerschaft. Retrospektiv konnten mittels Telefoninterviews Daten von insgesamt 145 Fällen evaluiert werden.

Ergebnisse: Bei 8 Patientinnen (5,52 %) kam es zur Frühgeburt. Verglichen mit den Daten eines nationalen Geburtsregisters (Institut für klinische Epidemiologie der TILAK) – 6,8 % im Jahr 2002 und 7,4 % im Jahr 2003 – konnten wir keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Frühgeburtlichkeit bei Patientinnen nach assistierter Reproduktion finden. Bei Frauen mit Frühgeburt konnte ein Trend zu mehr Oozyten festgestellt werden (ANOVA, $p = 0,0879$; Frühgeburt: $10 \pm 4,09$; keine Frühgeburt: $7,54 \pm 1,5$). Zu Frühgeburten kam es vor allem nach Stimulation mit dem Long-GnRH-a-Protokoll (8/71) und kaum (1/49) nach Stimulation mit Clomiphenzitrat und Gonadotropin.

Schlußfolgerung: Die jüngst von McGovern et al. in einer Metaanalyse untersuchte Hypothese [Fertil Steril 2004; 82: 1541–20], wonach das Frühgeburtsrisiko nach assistierter Reproduktion und eingetretener singulärer Schwangerschaft erhöht ist, konnte



ABSTRACTS

durch unsere Untersuchung nicht bestätigt werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um den direkten oder indirekten Einfluß des Stimulationstyps auf die Frühgeburtlichkeit zu untersuchen.

EINFLUSS DER RAUCHGEWOHNHEITEN AUF DIE EIZELL- UND EMBRYOQUALITÄT IN DER ASSISTIERTEN REPRODUKTION

A. Burda, S. Szalay
Privatkrankenanstalt Parkvilla,
Krumpendorf

Einleitung: Der negative Einfluß von Nikotin auf die Fertilität der Frau ist bereits gut untersucht. Im Rahmen einer IVF kann sich dieser in einem reduziertem Follikelwachstum, einer geringeren Fertilisationsrate sowie einer reduzierten Implantationsrate im Vergleich mit Nichtraucherinnen äußern – dies führt zu einer Zunahme der Behandlungszyklen. Weniger Augenmerk wurde hierbei auf den qualitativen Output von Raucherinnen gerichtet. In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Einfluß von Nikotin auf die Eizellqualität, die Befruchtungsrate, die Qualität der Embryonen am Tag 2 und die SS-Rate hinsichtlich unterschiedlicher Rauchgewohnheiten untersucht.

Methodik: Diese Studie umfaßte 141 Patientinnen. Davon waren 89 Nichtraucherinnen und 52 Raucherinnen. Innerhalb der Gruppe der Raucherinnen wurde zwischen einem Rauchkonsum von 5–10 Zigaretten/Tag und > 10 Zigaretten/Tag unterschieden. Die Patientinnen wurden hinsichtlich der Stimulation, des Alters sowie der Anzahl der Eizellen gematcht und befanden sich im 1. oder 2. Behandlungszyklus. Die Partner der Patientinnen waren Nichtraucher. Die Gesamtzahl der untersuchten Eizellen betrug 1166, die der Embryonen 678.

Ergebnisse: Das Gesamtkollektiv der Raucherinnen wies im Vergleich mit Nichtraucherinnen eine signifikant schlechtere Eizellqualität ($p < 0,001$) und Befruchtungsrate ($p < 0,05$) auf. Die Qualität der transferierten Embryonen am Tag 2 blieb in beiden Kollektiven dieselbe, jedoch zeigten in der Gruppe der Raucherinnen die verbliebenen Embryonen eine signifikant schlechtere Qualität als jene der Nicht-

raucherinnen ($p < 0,001$). Die klinische SS-Rate bei Raucherinnen war signifikant niedriger ($p < 0,05$). Der Einfluß der Rauchgewohnheiten zeigte sich deutlich bei der Eizellqualität ($p < 0,001$) und der Qualität der nicht transferierten Embryonen ($p < 0,01$).

Schlußfolgerung: Die im Vergleich mit Nichtraucherinnen herabgesetzte SS-Rate bei Raucherinnen bei gleich guter Qualität der zu transferierenden Embryonen kann durch ein erschwertes Hatching aufgrund einer erhöhten Membranrigidität diskutiert werden, welche sich durch ein beeinträchtigtes Anstechverhalten der Eizellen bei ICSI zeigte.

WELCHES IVF-LABOR ÜBERLEBT DEN 7. APRIL 2006? – AKTUELLE ANFORDERUNGEN DER EU

O. Buurman
Minden, Deutschland

Die Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen ist im Internet unter: http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/human_substance/blood_tissues_organs_de.htm nachzulesen. Nach § 7 fallen Geschlechtszellen (Eizellen und Spermien) unter diese Regelung.

In dieser sogenannten EU-Direktive werden Anforderungen an konkrete Qualitätsnormen wie auch an die technische Ausstattung eines IVF-Labors festgelegt. Im September 2004 wurde erstmals Bürgern und Verbänden der Mitgliedsstaaten Gelegenheit gegeben, sich via Internet zu den Vorschlägen der EU-Norm zu äußern. Anschließend wurden diese Normen, die denen einer Zertifizierung nach ISO 9001 ähneln, beschlossen und sind seither nicht mehr diskutabel. Ende Mai 2005 begann eine offene Konsultation zum Entwurf der technischen Anforderungen an menschliches Gewebe und Zellen unter: http://europa.eu.int/comm/health/ph_threats/human_substance/oc_tech_cell/oc_tech_cell_de.htm. Am 07.04.2006 tritt die EU-Direktive in Kraft.

In dem Vortrag werden der aktuelle Stand der Entwicklung und die sich daraus ergebenden Konsequenzen dargestellt.

DIE BEDEUTUNG DER OOZYTENMORPHOLOGIE HINSICHTLICH IHRES WEITEREN ENTWICKLUNGSPOTENTIALS

T. Ebner
IVF an der LFKK Linz, Linz

Vor dem Hintergrund des gescheiterten Referendums über das Gesetz zur künstlichen Befruchtung in Italien gewinnt die Evaluierung der Eizellqualität wieder an Bedeutung.

Punktierte und denudierte Eizellen zeigen eine enorme Variabilität hinsichtlich ihrer Reife und ihres morphologischen Erscheinungsbildes. Für eine ICSI dürfen lediglich haploide Gameten in Metaphase II herangezogen werden, da sowohl Oozyten in Prophase I als auch Rieseneizellen einen diploiden Chromosomensatz aufweisen. Um eine optimale Eizelle zu gewährleisten (klares Plasma mit moderater Granulierung, intakter erster Polkörper, kleiner perivitelliner Spalt, normale *Zona pellucida*), sollten im Follikel sowohl Kern- als auch zytoplasmatische Reifung in einer koordinierten Art und Weise ablaufen. Störungen in einer der beiden Komponenten können zu morphologischen Anomalien führen. Die meisten morphologischen Abweichungen beeinflussen den weiteren Verlauf der Behandlung nicht (refraktile Körper, Granula im perivitellinen Spalt, zytoplasmatische Inklusionen), andere Veränderungen allerdings scheinen mit einer verringerten Befruchtungs- bzw. Schwangerschaftsrate einherzugehen (starke zentrale Granulierung, Vakuolen, Aggregation des glatten endoplasmatischen Retikulums, fragmentierter erster Polkörper).

Es wäre also durchaus ein gangbarer Weg, bereits am Tag der Eizellgewinnung unmittelbar nach der ICSI die Gameten anhand ihrer Morphologie in Gruppen zu inkubieren, um später bevorzugt jene Embryonen zu transferieren, die sich aus morphologisch einwandfreien Eizellen entwickelt haben.



WAS BRINGT DIE SOGENANNTEN „EINNISTUNGSSPRITZE“?

W. Feichtinger¹, E. Daxböck²,
M. Miklos², K. Ziegner²

¹Wunschbaby-Institut für Kinderwunsch,
Wien, ²Studentinnen der Wahlfachausbildung
„Einführung in die IVF“ der
Universitätsfrauenklinik Wien

Einleitung: Basierend auf einer Studie über die Verbesserung der Implantation nach einmaliger Gabe eines GnRH-Agonisten [1] und einem daraus folgenden Bericht in einem Printmedium wird an unserem Zentrum zur Zeit eine prospektiv randomisierte Studie zur Wirksamkeit dieser sogenannten „Einnistungsspritze“ durchgeführt.

Methodik: Patientinnen, die an geraden Tagen einen Embryotransfer hatten (n = 104), erhielten 105 µg des GnRH-Agonisten Triptorelinacetat (Decapeptyl 0,1-mg-Fertigspritze, Ferring). Als Kontrollgruppe (n = 103) fungierten Patientinnen, die an ungeraden Tagen zum Embryotransfer kamen, und diese Spritze nicht erhielten.

Die Auswertung erfolgte mittels eines Standardstatistikprogrammes.

Ergebnisse: Bei gleichem Durchschnittsalter beider Gruppen und gleicher Indikationsverteilung lag in der Gruppe der Frauen, die einen GnRH-Agonisten erhalten hatten, die Schwangerschaftsrate bei 36,8 % (vs. 37,8 % in der Kontrollgruppe).

Diskussion: Frühere Studien haben gezeigt, daß GnRH und GnRH-Agonisten die plazentare hCG-Produktion *in vivo* und *in vitro* steigern. Es ist möglich, daß die Anwendung von GnRH-Agonisten, welche sechs Tage nach der ICSI verabreicht wurden, die Sekretion von hCG bei frühimplantierten Embryos stimuliert, und somit das Implantationspotential gesteigert wird. Anders als in der obengenannten Arbeit an Fremdeizellen konnte eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate in der vorliegenden prospektiven, randomisierten Studie an unserem Zentrum nicht nachgewiesen werden.

Literatur:

1. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a

single administration of GnRH agonist at the time of implantation. *Human Reproduction* 2004; 19: 1176–80.

PRÄIMPLANTATIONS-DIAGNOSTIK – ÖSTERREICHWEIT ERSTE ERGEBNISSE

W. Feichtinger, M. Hengstschläger
Wunschbaby-Institut für Kinderwunsch,
Wien

Wir, der Genetiker Dr. Markus Hengstschläger und der Fortpflanzungsmediziner Dr. Wilfried Feichtinger, haben uns gemeinsame Ziele für die Optimierung der künstlichen Befruchtung gesteckt:

- die Erfolgsrate (Schwangerschaftsrate) zu steigern,
- die Fehlgeburtenrate zu senken,
- das Mehrlingsrisiko zu reduzieren und
- Schwangerschaftsabbrüche nach Pränataldiagnostik zu minimieren.

Prinzipiell gibt es im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik zwei Möglichkeiten, dieses Ziel zu erreichen:

- Untersuchung des 8zelligen Prä-Embryos oder
- Untersuchung des Polkörpers der Eizelle vor der Befruchtung.

Die Wahl fiel auf die zweite Methode, obwohl diese technisch weitaus komplizierter ist und das väterliche Genom dabei nicht berücksichtigt wird. Die Polkörperdiagnostik ist in Österreich uneingeschränkt rechtlich erlaubt. Diese Technik setzt vor der Verschmelzung der väterlichen und mütterlichen Genome an. Die Polkörperdiagnostik stellt einen sehr guten biomedizinischen Ansatz für das Erreichen der oben beschriebenen Ziele dar.

Für wen wird die Polkörperdiagnostik empfohlen? Im Prinzip für alle Frauen, für die die künstliche Befruchtung der letzte Weg zu einem eigenen Kind ist und die über 35 Jahre alt sind oder bereits mehrere Fehlversuche hinter sich haben. Österreichweit betrifft dies geschätzte 2000–3000 Frauen pro Jahr.

Wir berichten bei der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie über die Methodik und unsere ersten Ergebnisse unter Bezugnahme auf die besondere Rechtslage in Österreich.

EFFECT OF FEMALE SMOKING ON OOCYTE, ZYGOTE AND DAY 3 EMBRYO QUALITY IN IN-VITRO FERTILISATION AND EMBRYO TRANSFER

I. Gruber, M. Birner, A. Just, A. Lösch
Landesklinikum St. Pölten

Introduction: Approximately 30 % of the Austrian population are daily cigarette smokers. The share of male smokers (36 %) is significantly higher than the share of women smokers (28 %). However, share and number of female smokers (in particular young people) are rising. Cigarette smoke is known to contain a large number of compounds, some of which are suspected to cause damage to the reproductive system. Research is sparse regarding the effect of female smoking on embryo quality. The objective of this retrospective cohort study was to investigate the effect of female smoking on (i) the oocyte quality, the zygote quality, the embryo quality on day 3 and (ii) the likelihood of achieving an ongoing pregnancy at 8 weeks.

Materials and Methods: This study included 130 women (72 smokers and 58 non-smokers; p = 0.001) participating in a hospital-based IVF-embryo transfer programme within a period of 12 months in 2003–2004. Each couple was represented by only one ICSI cycle. A total of 1030 oocytes, 866 zygotes, and 562 day 3 embryos were scored and evaluated.

Results: Oocytes, zygotes and embryo quality on day 3 of smoking women did not differ from non-smoking women. A logistic regression model showed no relationship between different scoring quality of oocytes, zygotes and embryos on day 3 in smoking versus non-smoking. The clinical pregnancy rate per cycle in smokers was 40.8 % versus 39.2 % in non-smokers. Only a higher number of non-fertilised oocytes was obtained in smokers than non-smokers (20.1 vs. 10.8 % of fertilisation failure; p < 0.001).

Conclusions: The present study indicates that cigarette smoking in women does not affect oocyte, zygote and embryo day 3 quality, but smoking reduces the chance of fertilisation.



HABITUELLE ABORTE: DIAGNOSTIK UND LOW-DOSE-THERAPIE MIT PREDNISOLON

*D. Hadziomerovic, H. Ott, L. Wildt
Medizinische Universität Innsbruck,
Abt. f. Klinische Gynäkologische Endo-
krinologie und Sterilität, Innsbruck*

Habituelle Aborte scheinen mit anatomischen, genetischen und hormonellen Anomalien, Autoimmunerkrankungen oder internistischen Erkrankungen einen Zusammenhang zu haben. Eine spezifische Ursache läßt sich allerdings in 50–75 % der Fälle nicht nachweisen.

Ziel dieser Arbeit war es, bei Patientinnen mit Aborten, die sich in einem Zeitraum von vier Jahren bei uns vorgestellt haben, die Ergebnisse der Diagnostik auszuwerten und die Ergebnisse einer Therapie mit niedrig dosiertem Prednisolon zu überprüfen.

Es wurden die Daten von 197 Patientinnen mit mindestens 2 Aborten in der Anamnese ausgewertet. 116 Patientinnen erhielten eine Behandlung mit 5 mg Prednisolon pro Tag (5 Patientinnen brachen die Behandlung ab), während 81 Patientinnen als Kontrollgruppe dienten.

Das Alter der Patientinnen betrug im Durchschnitt 31 Jahre (22–43 Jahre). Von den 116 mit Prednisolon behandelten Patientinnen stellten sich bei 97 (83,6 %) eine oder mehrere Schwangerschaften ein (insgesamt 134 Schwangerschaften), bei 35 (36,1 %) kam es unter Therapie zu einem oder mehreren erneuten Aborten (insgesamt 44 Aborte). 19 Patientinnen wurden trotz Kortisonbehandlung nicht schwanger.

Die 81 Patientinnen der Kontrollgruppe bekamen keine Prednisolon-Therapie. Von diesen wurden 30 (37,0 %) Frauen schwanger (insgesamt 38 Schwangerschaften) und 17 (44,7 %) Schwangerschaften endeten in einem Abort (16 Patientinnen). 51 Patientinnen wurden nicht schwanger.

88 (66 %) der unter Prednisolon eingetretenen Schwangerschaften wurden ausgetragen. In der Kontrollgruppe wurden 21 (53,3 %) Schwangerschaften ausgetragen.

Mit der Low-dose-Therapie wurden also deutlich mehr Frauen schwanger als

ohne Kortikosteroidtherapie. Weiterhin wurden mehr Graviditäten ausgetragen.

Im Vergleich zu gänzlich unbehandelten Patientinnen sind die besseren Ergebnisse der Kontrollgruppe eventuell damit zu erklären, daß sich alleine die Tatsache einer Betreuung durch die Klinik möglicherweise positiv auf die Psyche der Patientinnen auswirkt.

INTERLEUKIN-6-WERTE VOR UND NACH EINER KORTISONBEHANDLUNG BEI PATIENTINNEN MIT HABITUELLEN ABORTEN

*D. Hadziomerovic, H. Ott, L. Wildt
Medizinische Universität Innsbruck,
Abt. f. Klinische Gynäkologische Endo-
krinologie und Sterilität, Innsbruck*

Der Anteil der Aborte bei Frauen ist erheblich und beträgt nahezu 75 % aller befruchteten Eizellen und 15 % der erkannten klinischen Schwangerschaften. Als habituelle Aborte bezeichnet man definitionsgemäß ein Auftreten von mehr als zwei Aborten in Serie, unabhängig von vorangegangenen ausgetragenen Schwangerschaften. Die Ursachen für die habituellen Aborte sind sehr vielfältig und das Patientinnen-Kollektiv deshalb sehr heterogen. Nach Ausschluss chromosomaler, endokriner und organischer Ursachen scheinen „immunologische“ Faktoren eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der habituellen Aborte zu spielen.

In einigen Studien wurde über erhöhte IL-6-Werte bei den Patientinnen mit habituellen Aborten berichtet. Wir haben deshalb Interleukin 6- (IL6) und Kortisol (F) im Serum von 6 Patientinnen mit habituellen Aborten über 12 Stunden (18:00–06:00 Uhr; Blutentnahmen alle 10 Minuten) gemessen. Danach wurden alle Patientinnen mit 5 mg Prednisolon, Einnahme um 23:00 Uhr, behandelt. Nach 3–6 Wochen wurde ein zweites Profil der IL-6- und der F-Sekretion erhoben. Die Mittelwerte der ersten und zweiten Messung wurden mittels T-Test miteinander verglichen, wobei jede Patientin als ihre eigene Kontrolle diente.

Die IL-6-Konzentrationen wiesen ein pulsatile Muster mit einem Peak zwischen Mitternacht und 02:00 morgens auf, während eine Steigerung der Kor-

tisalsekretion erst einige Stunden später zu beobachten war. Die Behandlung mit Prednisolon führte zu einem deutlichen Abfall der IL-6-Konzentrationen, hatte jedoch keinen Einfluß auf die Kortisolwerte. Demnach wurde durch die Prednisolon-Gabe am Abend der nächtliche IL-6-Peak gedrosselt, während die Tagesrhythmik von Kortisol unbeeinflusst blieb.

Die Tatsache, daß eine niedrig dosierte Kortison-Therapie bei vielen Patientinnen mit „idiopathischen“, habituellen Aborten zum Erfolg führt, könnte eine Erklärung in der Hemmung der nächtlichen proinflammatorischen IL-6-Peaks ohne eine Beeinflussung der antiinflammatorischen Kortisolwerte haben.

„TRANSDIFFERENZIEREN“ ADULTE STAMMZELLEN ZU EMBRYONALEN ZELLEN?

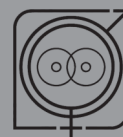
*S. Köstenbauer¹, N. Zech^{2,3},
P. Vanderzwalmen³, C. Daxböck¹,
G. Dohr¹*

¹Institut für Histologie und Embryologie, Graz, ²Universitätsspital, Departement Frauenheilkunde, Zürich, Schweiz, ³Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Seitdem bekannt wurde, daß adulte Stammzellen nicht nur ihr Ursprungsgewebe und dessen Zelltypen regenerieren können, sondern auch andere Gewebetypen, wurde der Einsatz von Stammzellen für die Transplantationsmedizin immer interessanter. Die Regenerationsfähigkeit der Stammzellen über die Grenzen des Ursprungsgewebes hinweg nennt man Transdifferenzierung.

Durch *In-vivo*- und *In-vitro*-Experimente konnte gezeigt werden, daß Stammzellen, ungeachtet der Keimblattgrenzen, verschiedenste Zelltypen ausbilden können. Ob sie sich auch in Zellen mit embryonalem Charakter transdifferenzieren können, ist noch relativ unklar. Einige *In-vivo*-Experimente zeigten zwar, daß eine solche Transdifferenzierung möglich ist, ob sie aber auch *in vitro* nachweisbar ist, wurde noch nicht näher untersucht.

Wenn es möglich wäre, aus adulten Stammzellen wieder Zellen mit dem Potential einer embryonalen Zelle zu



schaffen, könnte man diese expandieren und bei Bedarf einer Transplantation in verschiedene Zelltypen differenzieren lassen. Ungeachtet dessen könnten embryonale Stammzellen beforscht werden, ohne an ethische und moralische Grenzen zu stoßen.

Mit unserer Arbeit präsentieren wir die ersten Ergebnisse einer Co-Kultur von embryonalen mit adulten hämatopoietischen Stammzellen – insbesondere hinsichtlich dem Neuaufreten von Oberflächenmarkern auf hämatopoietischen Stammzellen, welche zur Charakterisierung von embryonalen Stammzellen verwendet werden, und bezüglich dem Verlust von Markern, die normalerweise hämatopoietische Zellen auszeichnen.

LOKALE WIRKUNGEN VON hCG AM ENDOMETRIUM

P. Licht
Kinderwunsch- und Frauen-Hormon-Zentrum Nürnberg, Deutschland

Die Qualität der Implantation beim Menschen scheint von einem embryo-maternalen Dialog abhängig zu sein, der bereits unmittelbar nach der Ankunft der Blastozyste *in utero* beginnt. Als einem der frühesten embryonalen Signale scheint dem Choriogonadotropin des Menschen (hCG) im Rahmen dieses juxtakrin/parakrinen Dialogs eine wichtige Rolle zuzukommen. Die hCG-Untereinheiten werden bereits im 8-Zellstadium exprimiert, spätestens die Blastozyste produziert bioaktives hCG in relevanten Mengen. Gegenstand unserer Untersuchungen war deshalb die Frage: „Hat embryonales hCG – vor seiner endokrinen Wirkung auf das *Corpus luteum* – einen direkten Einfluß auf die Differenzierung und Funktion des Endometriums an der Implantationsstelle?“ Grundvoraussetzung für einen solchen direkten hCG-Effekt am Endometrium ist die Expression von LH/hCG-Rezeptoren. Mit Hilfe der nested-RT-PCR konnten wir die Expression von vollständiger hCG/LH-Rezeptor-mRNA zum Zeitpunkt des Implantationsfensters nachweisen. Die Regulation erfolgt zum Teil durch alternatives Splicing [1].

Um die intrauterine Parakrinologie bei der Frau *in vivo* untersuchen zu können, wurde ein intrauterines Mikrodialyse-

system (IUMD) entwickelt, das es erlaubt, die parakrinen Mediatoren *in utero* zu quantifizieren und die Response auf Stimuli zu erfassen. Über das IUMD wurde bei 54 Sterilitätspatientinnen in der Lutealphase (5.–12. Tag nach Beginn des LH-Peaks) hCG verabreicht und sein Einfluß auf die intrauterine Konzentration verschiedener relevanter Zytokine und Wachstumsfaktoren bestimmt. IGFBP-1 wird selektiv von dezidualisierten endometrialen Stromazellen produziert und dient als Marker der endometrialen Differenzierung. Sein abrupter Anstieg am 10. Tag der Lutealphase koinzidiert mit dem Schließen des Implantationsfensters und legt zudem eine funktionelle Rolle des Bindungsproteins im Rahmen der Restriktion der endometrialen Rezeptivität nahe [1]. Die Verabreichung von hCG führte zu einer signifikanten Hemmung der intrauterinen IGFBP-1-Spiegel in der späten Sekretionsphase ($p < 0,05$), während zum Zeitpunkt des Implantationsfensters kein Einfluß zu verzeichnen war [1]. Dieser Effekt bestätigt sich im Rahmen von Experimenten mit „*in vitro* dezidualisierten“ endometrialen Stromazellen, in denen hCG ebenfalls eine signifikante dosis- und zeitabhängige Hemmung der IGFBP-1-mRNA-Spiegel bewirkte. Darüber hinaus stimulierte hCG signifikant die intrauterinen VEGF-Spiegel ($p < 0,01$), einem Schlüsselregulator der Angiogenese, und von LIF ($p < 0,001$), einem für die Implantation essentiellen Zytokin. Dagegen wurde die Sekretion von M-CSF gehemmt ($p < 0,05$) [2, 3].

Zusammenfassung: Mit der Bestimmung der intrakavitären IGFBP-1-Spiegel scheint erstmals ein funktionelles „dating“ des Endometriums möglich zu sein. Embryonales hCG scheint, vermittelt über endometriale hCG/LH-Rezeptoren, einen direkten Einfluß auf die Differenzierung und Funktion des Endometriums in der Periimplantationsphase auszuüben. Über diese Mechanismen ist der Embryo möglicherweise in der Lage, sein eigenes Implantationsfenster zu modulieren.

Literatur:

1. Licht P, Russu V, Lehmeier S, Moll J, Sieb-zehnruhl E, Wildt L. Intrauterine microdialysis reveals cycle-dependent regulation of endometrial insulin-like growth factor binding protein secretion by human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2002; 78: 252–8.
2. Licht P, Russu V, Lehmeier S, Wildt L. Molecular aspects of direct LH/hCG effects on hu-

man endometrium—lessons from intrauterine microdialysis in the human female *in vivo*. *Reprod Biol* 2001; 1: 10–9.

3. Licht P, Von Wolff M, Berkholz A, Wildt L. Evidence for cycle-dependent expression of full-length human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor mRNA in human endometrium and decidua. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl.1): 718–23.

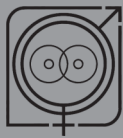
ACTH-TEST UND MOLEKULARGENETIK ZUR DIAGNOSE DES HETEROZYGOTEN CYP21-HYDROXYLASEMANGELS

V. Mattle¹, E. Kraus-Kinsky¹, E. Schulze², M. Witsch-Baumgartner³, L. Wildt¹
¹Universitätsfrauenklinik Innsbruck, ²Labor für Molekulargenetik, Heidelberg, ³Universität Innsbruck, Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Innsbruck

Hintergrund: Hyperandrogenämische, hirsute Frauen zeigen eine deutlich erhöhte Prävalenz des heterozygoten 21-Hydroxylasemangels. Die Identifikation dieser Patientinnen erfolgt klassischerweise mittels ACTH-Test. Seit einiger Zeit werden zu diesem Zweck vermehrt molekulargenetische Methoden eingesetzt, die eine definitive Diagnose erlauben. Im Rahmen unserer retrospektiven Studie wurde die Zuverlässigkeit des ACTH-Tests mit jener der molekulargenetischen Analyse verglichen.

Methodik: 80 hyperandrogenämische, hirsute Frauen wurden untersucht. Der ACTH-Test wurde folgendermaßen durchgeführt: Intravenöse Injektion von 250 mcg Synacthen um 9 Uhr morgens nach adreneraler Suppression mit 2 mg Dexamethason am Vorabend um 23 Uhr. Vor, 15 und 30 Minuten nach der Synacthengabe wurde Blut zur Bestimmung von Kortisol und 17OHP abgenommen. Aus dem Anstieg von 17OHP in Relation zum Anstieg von Kortisol wurde ein Index errechnet, dessen Grenzwert aus den Indizes sicher heterozygoter Frauen (Mütter von homozygot erkrankten Kindern) abgeleitet wurde. Für die molekulargenetische Analyse wurde ebenfalls eine Blutprobe entnommen und die kodierende Region des CYP21B-Gens komplett sequenziert.

Ergebnisse: 24 der 80 Patientinnen erwiesen sich als heterozygote Träger des



CYP21-Hydroxylasemangels. Im ACTH-Test zeigten dieselben 24 Patientinnen einen pathologischen Index. Bei 12 weiteren Patientinnen ließ der ACTH-Test einen heterozygoten CYP21-Hydroxylasemangel vermuten, während die Molekulargenetik bei diesen Patientinnen negativ war. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 77 %.

Schlußfolgerung: Die gewonnenen Daten zeigen, daß sich der ACTH-Test als Screeningmethode zur Identifikation von heterozygoten Trägern des CYP21-Hydroxylasemangels hervorragend eignet.

KLIMAKTERIUM VIRILE – NEUE KLINISCHE UND ENDOKRINOLOGISCHE DATEN

H. Pusch, I. Leonhard
Ambulatorium für Andrologie und Reproduktionsmedizin, Graz

Einleitung: Die „Wechseljahre des Mannes“ werden seit Jahrzehnten in Fachkreisen diskutiert. Während die einen in der langsam nachlassenden Testosteronproduktion durchaus einen Vorgang sehen, der mit klinisch faßbaren Beschwerden einhergeht, lehnen andere schon den Gedanken an Symptome, die den Wechseljahren der Frau gleichkommen, vehement ab.

Schon die Vielzahl der gängigen Bezeichnungen für dieses Phänomen (ADAM, PADAM, AMS, *Klimakterium virile*, PEVAM, Androclise, Andropause etc.) spricht dafür, daß die Wissenschaft von einer einheitlichen Betrachtung weit entfernt ist. Das Thema widerspricht dem männlichen Selbstverständnis und wird daher nur zögerlich beforscht. Dabei ist zu betonen, daß mit steigender Lebenserwartung Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität immer wichtiger werden.

Die Massachusetts Aging Male Study war die erste umfassende Publikation, die Zusammenhänge zwischen dem Altern und absinkenden Androgenspiegeln nachweisen konnte.

Patienten und Methodik: 395 steirische Männer wurden in 6 Altersgruppen geteilt und hormonell untersucht. Eine randomisierte Stichprobe von 50 Männern über 50 Jahre wurde hinsichtlich

Befindlichkeit und Lebenszufriedenheit mit den entsprechenden Fragebogen-Instrumentarien befragt. Daraus wurde ein „Factor-Score“ errechnet, der einer multiplen Regressionsanalyse unterzogen wurde. Somatische Daten und die Hormonresultate wurden zu Symptomen des *Klimakterium virile* und zur Lebenszufriedenheit in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse: 27 % der Männer zwischen 40 und 50 Jahren hatten ein meßbares Testosterondefizit, bei den 50–60jährigen waren es bereits 40 %.

Der Großteil der Varianz des körperlichen und seelischen Befindens der Männer kann durch 3 Variablen erklärt werden:

- Testosteronmangel
- Rauchen
- mangelnde körperliche Aktivität

Das heißt, Männer, bei denen diese 3 Faktoren zutreffen, leiden signifikant häufiger an Symptomen des *Klimakterium virile* als andere. Das Alter an sich hat keinen signifikanten Einfluß auf die Lebenszufriedenheit.

Die Ergebnisse dieser Studie werfen ein neues Licht auf viele altbekannte Probleme und rücken das männliche Klimakterium aus dem Bereich des Mythos in die nachvollziehbare Realität.

STELLENWERT DER LUTEALPHASENUNTERSTÜTZUNG MIT DYDROGESTERON BEI DER KONTROLLIERTEN OVARIELLEN ÜBERSTIMULATION

M. Sator
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Wien

Im Zusammenhang mit der assistierten Reproduktion dient die Lutealphasenunterstützung als Hormongabe in der zweiten Phase des stimulierten Zyklus, um einen Progesteronmangel zu vermeiden, der zu einer verminderten Implantations- und Schwangerschaftsrate führen kann.

Die derzeit verwendeten Substanzen sind Gestagenderivate und humanes Choriongonadotropin (hCG). Beide Steroide sind für die Lutealphasenunterstützung äquivalent, sodaß eine Nutzen/Risiko-Bewertung in bezug auf das ovari-

elle Hyperstimulationssyndrom (OHSS) notwendig ist, da die Verabreichung von hCG die Entstehung des OHSS verstärken kann.

Die Gestagene haben heute ein etabliertes und breites Einsatzgebiet in der Frauenheilkunde erlangt. Unterschiedlichste Dosierungen, Darreichungsformen und Steroidtypen wurden in den vergangenen Jahren zur Unterstützung der Lutealphase herangezogen, die Literatur zeigt bis dato kontroverielle Ergebnisse.

Progesteron und seine Abkömmlinge sind die idealen Steroide für die Lutealphasenunterstützung in IVF-Zyklen, bei denen GnRH-Analoga zum Einsatz kommen. Wie bereits der Name verdeutlicht, ist das Retroprogesteron dem Progesteron in seiner chemischen Struktur besonders nahe verwandt.

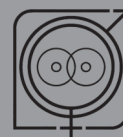
Dydrogesteron ist oral wirksam, metabolisch stabil und weist, im Unterschied zu oral verabreichtem, mikronisiertem Progesteron, keine gonadotropinhemmenden, thermogenetischen und sedierenden Eigenschaften auf. In Österreich wird Dydrogesteron zur Lutealphasenunterstützung in einer Dosierung von 10 mg 2–3x täglich empfohlen.

ISOLATION AND CHARACTERISATION OF FETAL ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS (EPC) FROM HUMAN PLACENTA

E. Sölder¹, N. Sepp²
¹Department of Obstetrics and Gynaecology, ²Department of Dermatology, Medical University of Innsbruck

Human placental tissue may be a large source of progenitor cells (PC) as well as of endothelial cells (EC). In order to obtain EPC we used fine minced specimens from full term placentae and incubated them, after washing with Hanks buffered saline in dispase II overnight and pressed them gently with syringes. Cells were plated on gelatine coated tissue flasks and attached cells were cultured with endothelial basal medium supplemented with 10 % human serum and 10 % fetal calf serum.

Freshly isolated endothelial cells displayed an elongated shape with pale



cytoplasm. Confluent cultures showed a cobblestone pattern. Cytospin preparations displayed positive staining with vWF, Ulex europaeus lectin-1, CD31 and VE-cadherin, but no staining with Glut-1. Immunohistochemical markers recognising EC derived from lymphatic vessels were negative (Lyve-1, Prox-1, Podoplanin).

Flow cytometer analysis demonstrated expression of CD31, CD34, CD36, CD51/61, CD54, CD62E, CD105, CD106, CD133, CD134, CD144, Flk/KDR, and thrombomodulin. Cytokine stimulation with TNF- α 500 U/ml for 4 hours and 24 hours resulted in an upregulation of CD62E and CD54, respectively. FISH-analysis of the isolated cells from placental tissue with male fetus revealed XY genotype suggesting the fetal origin of the cells. The culture on matrigel resulted in the development of typical "capillary-like" networks. At the ultrastructural level cells with large deeply indented micropinocytic vesicles, cells rich of ribosomes were seen. Typical Weibel-Palade bodies were detected in roughly half of the inspected cells. The expression of CD34, CD133 and Flk-1 suggests that these cells are EPC with their typical cytological, immunohistochemical and ultrastructural features, isolated from fetal tissue of human placenta.

VIERLINGSSCHWANGERSCHAFT NACH TRANSFER VON ZWEI BLASTOZYSTEN

D. Spitzer¹, H. Steiner², A. Staudach², H. Zech¹

¹Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Medicent Salzburg, ²Paracelsus Medizinische Privat-Universität, Frauenklinik Salzburg

Einleitung: Der Transfer von maximal 2 Blastozysten wird als Möglichkeit gesehen, das Risiko für höhergradige Mehrlinge einzuschränken. Der seltene Fall einer bichorial-quadroamniolen Vierlingsschwangerschaft, nach Transfer von zwei Blastozysten, war Anlaß, Entstehungsursachen und Vermeidungsstrategien zu überdenken.

Kasuistik: Bei einer 27jährigen Patientin wurde eine FSH/HMG-Stimulation nach einem langen GnRH-Antagonisten-Protokoll durchgeführt und 2 Blastozysten

wurden transferiert. Am 26. Tag nach BZ-ET wurde eine bichoriale Zwillingsschwangerschaft festgestellt, die sich in der Folge als bichorial-quadroamniolen Vierlings-Schwangerschaft herausstellte. Eine Chorionzottenbiopsie ergab für beide Zwillingspaare einen normalen Chromosomensatz (Zwillingsspaar I: Knaben, II: Mädchen). Nach ausführlicher Aufklärung entschloß sich das Paar zur Reduktion eines Zwillingspaars. Bis auf ein leichtes, intermittierendes feto-fetales Transfusionsyndrom war der weitere Verlauf unkompliziert und endete mit der Geburt zweier gesunder Mädchen.

Diskussion: Die Inzidenz monozygoter Zwillinge nach ICSI liegt bei 0,72–8,9 %. Als Gründe werden u. a. erwogen: Gonadotropinstimulation, Superfecundatio, sequentielle Medien und Zona-Manipulationen. Als Vermeidungsmöglichkeiten höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften sind demnach ein Verbot der Spontankohabitation während des Stimulationszyklus und der Transfer von nur einer Blastozyste zu diskutieren.

KULTUR VON EMBRYONEN BIS ZUM TAG 5 IN SEQUENTIELLEM MEDIUM ODER IN EINEM EINFACHEN OPTIMIERTEM KULTURMEDIUM („ONE-STEP“-PROTOKOLL): EINE PROSPEKTIVE ANALYSE

A. Stecher¹, M. Zintz¹, A. Neyer¹, M. Bach¹, N. Zech¹, H. Zech¹, P. Vanderzwalmen^{1,2}

¹Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz, ²Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Braine l'Alleud-Bruxelles, Belgium

Einleitung: Die Entwicklung von Embryokulturmedien wurde von zwei Philosophien beeinflusst. Die erste ist das „Back to nature“-Prinzip. Diese sogenannten „sequentiellem Medien“ wurden aufgrund der Kohlenhydrat-Zusammensetzung der Flüssigkeiten im Eileiter und in der Gebärmutter formuliert. Sie tragen der sich verändernden Physiologie (zuerst Eizelltranskripte, dann genome Transkripte) und den metabolischen Anforderungen (Glukose und Aminosäuren) des menschlichen Embryos Rechnung. Derzeit wird die Verwendung von zwei verschiedenen Medien für die Kultur von Zygoten bis zum Blastozysten-

stadium vorwiegend eingesetzt. Das Medium wird in der Mitte der Kulturzeit gewechselt, um ein natürliches Milieu nachzuempfinden. Diese Periode fällt mit dem Übertreten des Embryos aus dem Eileiter in die Gebärmutter zusammen. Auch wenn diese Art von Medien fast universell angewendet wird, ist das „In-vitro“-Milieu vielleicht verschieden von der „In-vivo“-Situation. Die Messungen der einzelnen Komponenten im Eileiter und in der Gebärmutter variieren und repräsentieren nur die allgemeine Zusammensetzung der Flüssigkeiten und nicht die Mikroumgebung um den Embryo.

Eine andere Annäherung an eine Optimierung der Kultur ist das „Let the embryo choose“-Prinzip. Dabei werden die optimalen Konzentrationen der einzelnen Bestandteile durch Bioassays bestimmt. Nach einer Forschungszeit an verschiedenen Säugetierspezies wurde ein einfaches optimiertes Medium, das mit erhöhter Konzentration an KCl (KSOM) versetzt wurde, vorgeschlagen, welches den menschlichen Embryo von der Zygote bis zum Blastozystenstadium ohne ein notwendiges Wechseln in ein anderes Medium („One-step“-Protokoll) unterstützt. Solch ein Medium ist noch nicht sehr verbreitet und seine Verwendung noch auf wenige IVF-Zentren beschränkt.

Design: In dieser Studie haben wir prospektiv sequentielle Medien mit KSOM-Medien in einer ersten Versuchsreihe an zwei verschiedenen Patientengruppen, in einer zweiten Reihe an gleichen Patienten unter Verwendung von Schwesterzellen verglichen. Die Befruchtungsraten, die Entwicklungsrate bis zur Blastozyste und die fortdauernde Schwangerschaftsraten wurden analysiert.

Material und Methodik: Die Studie wurde an einer Patientengruppe mit vorhergehender fehlgeschlagener Implantation vorgenommen. Bei diesen Patienten wurde ein früherer Embryotransfer aufgrund der legalen Restriktion in ihrem Heimatland am Tag zwei oder drei vorgenommen. In einem ersten Experiment, das drei verschiedene Perioden umfaßte, wurden 223 Patienten randomisiert aufgeteilt in eine Kultur mit sequentiellem Medium (Gill-Series) von Vitrolife oder mit nicht sequentiellem Medium (KSOM) von LifeGlobal. In einem zweiten Experiment, das 135 Zyklen umfaßte, wur-



ABSTRACTS

den beide Medien prospektiv unter Verwendung von Schwestereizellen und -embryonen evaluiert.

Die Embryokultur wurde in vorgespülten 4-Well-Multi-Dishes (Nunc), in welchen jedes Well 800 µl Medium enthielt, bei 37 °C in einer feuchten Atmosphäre von 6 % CO₂ in Luft durchgeführt.

In der Kultur mit sequentiellem Medium wurden die Embryonen bis zum Tag 3 in G1.3 kultiviert, dann in G2.3 überführt und weitere 48 Stunden kultiviert.

KSOM-Medium (nicht sequentiell) wurde von Tag 0 (ICSI) oder Tag 1 (IVF) bis zu Tag 5 verwendet. In diesem Experiment beschlossen wir, die besten zwei Embryonen unabhängig von ihrem Kulturprotokoll zu transferieren.

Ergebnisse: siehe Tabellen 1 und 2

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Verwendung von nur einem Typ an Medium keinen nachteiligen Effekt auf die Embryonalentwicklung bis zum Blastozystenstadium hat

und auch deren Fähigkeit zur weiteren Entwicklung nicht negativ beeinflusst ist.

Daten in Relation zum mütterlichen Alter und zur Anzahl der Zygoten werden diskutiert. Es ist interessant, daß die höchste Schwangerschafts- und Implantationsrate erzielt wurde, wenn ein Transfer mit einer Mischung von zwei Embryonen vorgenommen wurde.

Jeder Embryo hat offensichtlich „Präferenzen“ für das eine oder andere Medium, welche wir allerdings noch nicht kennen.

VORSCHLÄGE ZU EINER NEUGESTALTUNG DES IVF-VERTRAGES MIT DEM ÖBIG

G. Tews, T. Ebner, M. Sommergruber, J. Hartl
IVF an der LFKK Linz

Wie allgemein bekannt ist, besteht der IVF-Fonds-Vertrag seit dem 01.01.2000, wobei es in den insgesamt 5 Jahren zu keiner Erhöhung der Tarife (Angleichung

an die Inflation, Abgeltung des Blastozystentransfers) gekommen ist. Im Vertragsbereich wurde lediglich vereinbart, die Erfolgsquote von 12 % auf 18 % zu steigern, dies im Gegenzug mit einer Erfolgsprämie von etwa 75 Euro pro erzielter Schwangerschaft.

Insbesondere im Licht der aktuellen europaweiten Diskussion, wie sich die Reproduktionsmedizin weiterentwickeln wird, lohnt es sich, auch über die Situation in Österreich zu diskutieren. Zur Erinnerung: Die rechtliche Situation in Deutschland ist eigentlich als unhaltbar einzustufen – man exportiert Moral und importiert medizinischen Standard. Die Situation in Italien führt unter anderem seit einigen Monaten dazu, daß man gesetzlich gezwungen ist, auch völlig untaugliche und zum Absterben verurteilte Embryonen zu transferieren.

Zurück zu Österreich, das im Vergleich zu diesen Ländern sicherlich bessere gesetzliche Grundlagen aufweist. Aber ist es tatsächlich gerechtfertigt, bis zu 7 Embryonen zu transferieren? Oder anders gesagt, ist die aktuelle Rate von bis zu 25 % Doppelherzaktionen oder bis zu 3 % Dreifachherzaktionen wirklich hinnehmbar? Als wichtige Gegenargumente können wohl einerseits die immensen Kosten an den neonatologischen Abteilungen, aber auch die Bestrebungen hin zum Single-Transfer in den skandinavischen Ländern angeführt werden.

Die Vertragssituation in Österreich mit einer oberflächlich gehaltenen „Erfolgsanforderung“, ohne wirklich die Qualität einer Abteilung zu überprüfen, zementiert derzeit noch den „Status quo“. Hier mit dem IVF-Fonds im Rahmen des wissenschaftlichen Beirates bessere Lösungen zu erarbeiten, ist die Herausforderung für die nächsten Jahre.

Tabelle 1: A. Stecher et al. Prospektiv randomisierte Applikation von zwei verschiedenen Protokollen bei 223 Patienten

	Sequentiell (G1.3 2.3)	Nicht sequentiell (KSOM)
Durchschnittl. Alter (Spanne)	36,6 (26–42)	36,4 (21–44)
Anzahl Kulturzyklen	59	164
Befruchtungsraten/gefundene Eizellen (2PN)	62 % (491)	66 % (1016)
% Blasto/2PN	35 %	42 %*
% TOP Blasto/2PN	17 %	27 %*
Durchschn. Zahl transferierter Embryos	1,97	1,92
Fortdauernde SS	24 (41 %)	87 (53 %) [#]
Implantation/Embryo	21 %	31 % [#]

* p < 0,01 + p < 0,001 # p < 0,05

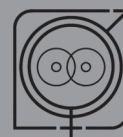
Tabelle 2: A. Stecher et al. Schwestereizellen und Embryokultur in sequentiellem (Vitrolife) und nicht sequentiellem Medium (KSOM) (135 Kulturzyklen bis Tag 5; 727 Eizellen in sequentiellem Medium; 688 in KSOM-Medium)

Transfer	Anzahl Transfers (%)	Fortdauernde SS (%)	Implantation/Embryo
Nur KSOM-Embryonen	43 (32 %)	21 (49 %)	33 %
Nur Vitrolife-Embryonen	22 (16 %)	9 (41 %)	21 %
KSOM- und Vitrolife-Embryonen	70 (52 %)	45 (64 %)	36 %

DIE KONSERVATIVE THERAPIE DER ENDO-METRIOSE

W. Urdl
Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Graz

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Endometriose ist als erste Maßnahme die operative Intervention (z. B. Laparoto-



mie, Endoskopie) zur Gewebentnahme mit anschließender histologischer Sicherung der Diagnose, wie auch zur weitgehenden Entfernung endometriotisch veränderten Gewebes, unumstritten. Die Tatsache, daß in nahezu 75 % der Fälle nach derartigen Ersteingriffen Rezidive bzw. rezidivierende Beschwerden auftreten, stellt die Grundlage für eine postoperative konservative Nachbehandlung dar.

Für das Verständnis derartiger konservativer Therapiekonzepte ist die Kenntnis der Theorien über die Pathogenese der Endometriose unerlässlich.

Die Pathogenese des Krankheitsbildes Endometriose ist offensichtlich multifaktoriell. So scheinen Faktoren, wie retrograde Menstruation, Metaplasie des Peritonealepithels, aberrante Genexpressionen in eutopem Endometrium wie auch in ektopem Endometriosegewebe, der Einfluß erhöhter Estrogengewebe-konzentrationen, eine Progesteronresistenz wie auch genetische, immunologische, inflammatorische, angiogenetische Faktoren und Umwelteinflüsse eine Rolle zu spielen.

Viele Jahre stand die „klassische“ konservative Endometriose-therapie (z. B. GnRH-Analoga, GnRH-Antagonisten, Antigonadotropine u. a.), der eine Absenkung zirkulierender Estrogenkonzentrationen zugrunde liegt, im Vordergrund. Um den daraus resultierenden Estrogenmangelsymptomen (insbesondere einer Osteoporose) zu begegnen, wurden „klassische“ Therapiekonzepte durch die Zugabe von Steroiden, Tibolon bzw. Bisphosphonaten („Add-back-Therapie“) erweitert.

Basierend auf den derzeit diskutierten pathogenetischen Mechanismen wurde eine Vielzahl von Substanzen zur konservativen Therapie der Endometriose in Studien untersucht (z. B. SERMs, Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren, Aromatasehemmer, Cox-2-Inhibitoren, Angiogenesehemmer, Immunmodulatoren u. a.).

Von den erwähnten neueren Therapiekonzepten haben insbesondere Aromatasehemmer und Cox-2-Inhibitoren Eingang in praktische Therapiekonzepte gefunden. In Diskussion stehende neuere Therapiekonzepte der Endometriose werden im einzelnen dargestellt.

EMBIC – EIN VIRTUELLES EUROPÄISCHES INSTITUT ZUR UNTERSUCHUNG DER MOLEKULAREN MECHANISMEN DER EMBRYOIMPLANTATION

K. Valdés, P. Sedlmayr
Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Zentrum für molekulare Medizin, Medizinische Universität Graz

Das Exzellenz-Netzwerk (NoE) EMBIC (Embryo Implantation Control) umfaßt 170 Wissenschaftler aus 17 Institutionen in 8 Staaten. Die Finanzierung erfolgt ab Oktober 2004 über 4 Jahre mit 7,4 Millionen € durch das 6. Forschungsrahmenprogramm der EU.

Das „Instrument“ NoE soll der Fragmentierung der europäischen Forschungslandschaft entgegenwirken und Synergie und wechselseitige Spezialisierung zwischen den Arbeitsgruppen fördern, wobei Mobilität, Multidisziplinarität und ein gemeinsames Forschungsprogramm wesentliche Elemente sind. Letzteres umgreift folgende 6 Themenfelder:

1. Frühe embryonale Signale (dies umfaßt die Suche nach Markern in Embryokulturüberständen, die eine Prognose des Implantationserfolges erlauben)
2. Die Rolle der natürlichen Killerzellen an der Implantationsstelle
3. Die Entzündungsmechanismen des Gefäßumbaus in der Dezidua
4. Zytokine und Chemokine in der Periimplantationsphase
5. Immuno-endokrine Signale mit Wirkung auf das Endometrium – Kontrolle der peri- und frühen postimplantations-fetoplazentalen Entwicklung und des Wachstums
6. Rolle von MHC-I-Molekülen bei der Implantation

Die Grazer Gruppe beteiligt sich in mehrfacher Hinsicht an diesem Arbeitsprogramm: U. a. wurden Tests zum Nachweis von löslichem HLA-G entwickelt, das als prognostischer Marker in Embryokulturen diskutiert wird, ein dreidimensionales Konfrontationskulturmodell wird für eine Reihe von Fragestellungen wie z. B. der Rolle von HLA-G für die Invasion angewendet; der Aktivierungstyp von Makrophagen und das Zusammenspiel von Progesteron mit dem lokalen Immunsystem werden untersucht.

ASEPTICAL VITRIFICATION OF DAY 3 AND DAY 5 EMBRYOS IN A HERMETICALLY CLOSED CONTAINER

P. Vanderzwalmen^{1, 2}, B. Lejeune², A. Stecher¹, N. Zech¹, A. Delva², H. Zech¹
¹Institute for Reproductive Medicine and Endocrinology, Bregenz, ²Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Braine l'Alleud-Bruxelles, Belgium

Introduction: The success rates of vitrification of embryos have been increased with the use of an ultra-rapid cooling rate which is based on direct contact between a reduced volume of cryoprotectant and liquid nitrogen (LN2). One of the disadvantages of such an approach is that an unprotected exposure to LN2 bears a certain degree of biohazard such as bacteriological and viral contamination of embryos. Therefore, to minimise such risks, aseptic technologies have to be introduced, shielding embryos from LN2 during the cooling process while maintaining cooling rates compatible with high survival rates.

Design: Experimental trials with embryos using aseptic vitrification methods.

Material and Methods: 53 day 3 embryos originating from 1PN or 3PN zygotes and 158 supernumerary day 5 blastocysts not eligible in our ART cryopreservation programme were vitrified after exposure to dehydration solutions containing a 10 % equal mixture of DMSO and ethylene glycol (EG) in PBS 1 % HSA for 2–3 min. This was followed by a 30–40 s exposure at room temperature (RT) to PBS 1 % HSA containing 20 % EG, 20 % DMSO, 25 µmol/l Ficoll (MW 400.000) and 0.75 M sucrose. During this short time period, an extremely small amount (< 1 µl) of vitrification solution containing the embryos (maximum 2) were deposited to the tip of the trough of a straw (termed hemi-straw) using an attenuated pipette.

In the control group, the hemi-straw (HS) was instantly plunged into a Dewar of LN2 and with the aid of forceps inserted under LN2 into a larger pre-cooled 500 µl straw before closing it. In the experimental group, before plunging into LN2, the HS was inserted into a 250 µl straw or inside a straw with a larger diameter (500 µl straw), which was then sealed and plunged into LN2. For thawing, the HS were pulled out of the differ-



Table 3: P. Vanderzwalmen et al. Results of aseptic vitrification of day 3 and day 5 embryos

	Day 3 embryos			Day 5 blastocysts		
	Contact with LN2	Aseptic cooling in 500 µl straw	Aseptic cooling in 250 µl straw	Contact with LN2	Aseptic cooling in 500 µl straw	Aseptic cooling in 250 µl straw
Nb embryos	25	13	15	78	50	30
Survival	20 (80 %)	10 (77 %)	12 (80 %)	57 (73 %)	31 (62 %)	23 (77 %)

ent straws and the tip of the straw holding the embryos was immediately immersed into 0.5 M sucrose at RT. After 3 minutes, the embryos were transferred to 0.25 M and 0.125 M sucrose at intervals of 2 minutes at 37 °C. The embryos were then washed several times in PBS-HSA solution and placed into Global medium for culture. Embryo survival was assessed after 24 h culture. Day 3 embryos that survived had to further cleave to the morulae stage and day 5 embryos had to re-expand after 24 h culture.

Results: see Table 3

Discussion: The results show that post-thaw survival rates of day 3 and day 5 embryos vitrified inside an hermetically sealed straw are comparable to the control group: however, blastocysts seem more sensitive to the cooling rate compared to day 3 embryos. The observed lower survival rates when loading the HS into a bigger straw supports the idea that the cooling rate is critical for an optimal protection of blastocysts and more specially the blastocoele cavity.

CRYOPRESERVATION OF MURINE EMBRYOS: IN VITRO COMPARISON OF SLOW FREEZING VERSUS VITRIFICATION IN FVB AND C57BL/6 (B6) STRAINS

P. Vanderzwalmen^{1,2}, L. Grobet³, N. Zech¹, F. J. Ectors³

¹Institute for Reproductive Medicine and Endocrinology, Bregenz, ²Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Braine l'Alleud-Bruxelles, Belgium, ³GIGA – Ulg; 2: cBIG – Ulg; University de Liège, Belgium

Introduction: In the next decade, production of new mouse mutants will increase dramatically. As a consequence,

it will not be possible to maintain live animals for all these lines. Embryo cryopreservation turns out to be the best solution to address this logistical problem. Besides by-passing the need of keeping animals alive with all associated costs and drawbacks, cryopreservation presents other advantages: (i) it constitutes an easy way of back-uping the strains at different locations without any prerequisite other than disposing of liquid nitrogen tanks, (ii) by stopping the breeding scheme, it avoids loss of strains through infection, breeding failure, accidents or simply against genetic drift and, (iii) it provides the easiest way for exchanging animals across sanitary barriers, being easily combined with embryo sanitisation procedures.

Design: The goal of our work was to determine if vitrification (V) could be a lower-cost and easier cryopreservation alternative to classical slow freezing (SF) procedures. In that perspective, we have performed an all *in vitro* comparison of SF versus V methods in FVB and in B6 strains, with D1 to D4 embryos. B6 and FVB embryos do not present the two-cell block *in vitro*, unlike the majority of other mouse strains. Moreover, those strains are the most commonly used in mutagenesis experiments. Therefore, they have been selected for carrying out this study. Moreover, FVB embryos are perfectly adapted to the SF method. On the other hand, the same procedure is not as efficient with B6 embryos due to the high lipid content of their cytoplasm.

Material and Methods: All embryos were harvested at the one-cell stage after superovulation of 4 or 6 weeks old FVB and B6 mice, respectively. Before and after cryopreservation, all the embryos were cultured *in vitro* until D5 in 50 µl of M16 under oil. The slow freezing protocol was described by Renard and Babinet [1]; the method for

vitrification is adapted from Vanderzwalmen et al. [2] using the hemi-straw system.

Results: For development and hatching rates obtained as functions of the age of the embryo, the cryopreservation technique and the mouse strain see Table 4.

For D1 to D4 FVB embryos, no significant differences could be observed between slow freezing (SF) and vitrification (V) methods. In the B6 group, V is always significantly better than SF. Vitrification of B6 embryos is as efficient as slow freezing of FVB embryos. Besides its now demonstrated efficiency in both strains, vitrification is a lower-cost and an easier alternative to classical SF procedure.

A global reduction of the hatching rates is observed among all groups with embryos cryopreserved at the latest stages. This may be due to reduction in vitality induced by the *in vitro* culture. This hypothesis will be investigated by *in vivo* development studies.

Conclusion: This *in vitro* study demonstrates that vitrification using the hemi-straw system could become the first choice method of cryopreservation. In our working conditions, the efficiency of this method is not depending on the mouse strain.

Literatur:

1. Renard JP, Babinet C. High survival of mouse embryos after rapid freezing and thawing inside plastic straws with 1-2 propanediol as cryoprotectant. *J Exp Zool* 1984; 230: 443–8.
2. Vanderzwalmen P, Bertin G, Debauche Ch, Standaert V, Bollen N, van Roosendaal E, Vandervorst M, Schoysman R, Zech N. Vitrification of human blastocysts with the Hemi-Straw carrier: application of assisted hatching after thawing. *Hum Reprod* 2003; 18:1504–11.

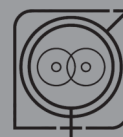


Table 4: A. Vanderzwalmen et al. Development and hatching rates obtained as functions of the age of the embryo, the cryopreservation technique and the mouse strain

Day of cryo-preservation	Type of cryo-preservation	Mouse strain	Nr of replicates	Nr of embryos	% (n) of lost embryos	% (n) of developed embryos at D5	% (n) of embryos hatching at D6
D1	SF	FVB	4	367	6 (21)	81 (279/346)	47 (51/109)
	SF	B6	3	113	3 (3)	60 (66/110)	0 (0)
	V	FVB	2	49	0	82 (40/49)	50 (20/40)
	V	B6	3	134	1 (1)	83 (110/133)	76 (84/110)
D2	SF	FVB	1	62	8 (5)	84 (48/57)	17 (8/48)
	SF	B6	1	29	0 (0)	79 (23/29)	48 (11/23)
	V	FVB	2	50	2 (1)	78 (38/49)	21 (8/38)
	V	B6	3	121	9 (11)	86 (95/110)	45 (43/95)
D3	SF	FVB	1	51	4 (2)	90 (44/49)	32 (14/44)
	SF	B6	1	30	3 (1)	66 (19/29)	11 (2/19)
	V	FVB	2	37	14 (5)	78 (25/32)	64 (16/25)
	V	B6	4	124	11 (14)	90 (99/110)	14 (14/99)
D4	SF	FVB	2	50	2 (1)	98 (48/49)	38 (18/48)
	SF	B6	—	—	—	—	—
	V	FVB	2	50	2 (1)	96 (47/49)	28 (13/47)
	V	B6	4	131	4 (5)	94 (118/126)	27 (32/118)

SF = slow freezing, V = vitrification

APOPTOSIS: INTRANUCLEAR EVENTS AND TISSUE CONSEQUENCES

A. Wyllie, C. Watson, R. W. E. Clarkson, T. Rich
University of Cambridge, Department of Pathology, Cambridge, UK

Apoptosis is a mode of cell death that occurs widely in biology, being implicated in many circumstances of endocrine-induced atrophy, in development, and in the responses of cells to injury.

It is effected by a precisely orchestrated set of protein-protein interactions, which culminate in activation of caspases (cysteine-containing proteases) that cleave a large set of endogenous cellular substrates at sites that critically alter their function. These cleavage events are responsible for most of the well-described structural changes that accompany apoptosis. This review focuses on the role of apoptosis in the post-lactational regression of mammary epithelium, the potential significance of failed apoptosis checkpoints in carcinogenesis, and the intranuclear events that may modulate the decision to abort or activate apoptosis following DNA injury.

SINGLE EMBRYO TRANSFER: SELECTION ON DAY 3 OR DAY 5? A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

N. Zech¹, B. Lejeune², F. Puissant², H. Zech¹, S. Vanderzwalmen², P. Vanderzwalmen^{1,2}
¹Institute for Reproductive Medicine and Endocrinology, Bregenz, ²Centre Hospitalier Interrégional Edith Cavell, Braine l'Alleud-Bruxelles, Belgium

Introduction: Of utmost importance for IVF centres dealing with the transfer of only one embryo is to know which one has the best chances for further development after transfer. However, the optimal point of time for selecting the best embryo is still a matter of debate. Therefore, the aim of the present study was to analyse prospectively and retrospectively if the embryos that we selected for transfer on day 5 would have been chosen on day 3 if the transfer would have taken place on day 3. The frequency of transfers on day 5 with embryos that were pre-selected on day 3 and the outcome of the embryos that would have been selected for transfer if performed on day 3 were analysed.

Design: This observational prospective study was undertaken to analyse the capacity of embryos to develop to day

5 after a previous pre-selection on the third day.

Material and Methods: Embryos were cultured individually under mineral oil in 50 µl droplets of G1–3 from day 1 to day 3 and in G2–3 medium from day 3 to day 5. A total of 224 embryo selection on day 3 were performed. The criteria of inclusion for the prospective study were: women age younger than 37 years on the first and second IVF attempt with at least 5 zygotes and one six to eight cell embryo without fragment on day 3.

On day 3, from the cohort of embryos, the one showing the best morphological appearance and that would have been destined for transfer if the transfer would have taken place on that day, was identified and put in a separate culture drop. On day 5, the morphological aspect of all the embryos was assessed and the pre-selected embryo was examined to determine if it would be eligible for embryo transfer.

Results: The prospective study included 224 prolonged culture cycles. On day 3, 1434 embryos were obtained and from the cohort of embryos, 224 six- to eight-cell-embryos without fragments were selected such as if embryo transfer would have taken place that day. On day 5, 224



ABSTRACTS

transfer of two embryos were performed. In 133 transfer cycles (59.3 %), none of the pre-selected day 3 embryos was transferred. An analysis of the outcome of the 133 pre-selected embryos that were not transferred demonstrated that 43 embryos developed to the blastocyst stage with varying qualities out of which 18 were vitrified. A total of 90 embryos (40.1 %) did not cleave further than the morula stage.

Conclusions: Our prospective study indicates that although early morphological markers have some predictive value as to the quality of the embryos, the morphological criteria assessment for cleavage-stage embryo selection may fall short when the transfer is limited to one and even two embryos.

Therefore why not to consider to culture further the embryo to the blastocyst stage in order to increase the accuracy of selection? This decision is important when only one embryo has to be transferred from a cohort of embryos. Extended *in vitro* culture may therefore be an effective means of optimising IVF clinical success.

MIKROSKOPISCHE UND IMMUNHISTOCHEMISCHE ANALYSE DES INTEGRATIONSPOTENTIALS VON ADULTEN STAMMZELLEN IN MÄUSEBLASTOZYSTEN

N. Zech¹, S. Köstenbauer²,
P. Vanderzwalmen³, H. Zech³,
C. Daxböck², G. Dohr²

¹Klinik für Gynäkologie, Departement Frauenheilkunde, Universitätsspital, Zürich, Schweiz, ²Institut für Zellbiologie, Histologie und Embryologie, Zentrum für Molekulare Medizin, Medizinische Universität Graz, ³Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Obwohl schon seit mehr als drei Jahrzehnten adulte Stammzellen intensiv erforscht werden, ist es bisher noch nicht gelungen, aus hochgereinigten Zellpopulationen (in unserem Fall aus der hämatopoietischen Reihe), in denen

Stammzellen vermehrt anzutreffen sind, einzelne pluripotente Zellen zu isolieren und näher zu charakterisieren. Zudem ist bis dato die Frage noch nicht geklärt, ob adulte Stammzellen durch eine Fusion mit anderen Zellen oder durch eine intrinsisch gegebene Plastizität zu einer Transdifferenzierung fähig sind.

Vor kurzem konnten wir zeigen, daß sich adulte hämatopoietische Stammzellen nach Injektion in Mäuseblastozysten an der inneren Zellmasse anhaften können [1]. Ob sich diese Zellen an der normalen Embryogenese beteiligen und welcher Mechanismus dahinter steckt (Fusion oder Transdifferenzierung), kann mit unserem Modell in Zukunft möglicherweise vielversprechend näher untersucht werden.

In dieser Arbeit werden die aktuellsten mikroskopischen und immunhistochemischen Untersuchungsergebnisse bezüglich Integrationsverhalten von hämatopoietischen Stammzellen in Mäuseblastozysten präsentiert.

Literatur:

1. Zech NH, Koestenbauer S, Vanderzwalmen P, Schoonjans L, Danloy S, Zech H, Blaschitz A, Dohr G. Paraffin-embedded manipulated blastocysts: a tool to demonstrate stem cell plasticity? *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 406–14.

EPIGENETIK IN DER REPRODUKTIONSMEDIZIN

M. Zintz
Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms hat zu Erkenntnissen hinsichtlich der molekularen Grundlagen körperlicher Fehlfunktionen geführt, sodaß in vielen Fällen ein Zusammenhang zwischen fehlerhaften Genen und den resultierenden Krankheitsbildern hergestellt werden konnte. Die Gesamtheit der genetischen Information eines Organismus ist dabei hinsichtlich der Expression einzelner Gene äußerst heterogen, d. h. bestimmte Genabschnitte werden

sehr häufig transkribiert, andere eher selten.

Epigenetik ist als Modifikation der genetischen Aktivität definiert, der eine DNA-Modifikation durch Methylierung zugrunde liegt, die zu einer Gen-Inaktivierung führt („transcriptional silencing“).

Neben der DNA-Methylierung kann auch die Änderung der Chromatinstruktur, v. a. durch Azetylierung der Histone, zur epigenetischen Modifikation von Genen beitragen. Diese Vorgänge beruhen auf Enzymen und sollten daher durch spezifische Modulatoren gezielt beeinflussbar sein.

Die Transkriptionsrate eines Gens ist direkt vom Modifikationsmuster der umgebenden Histonproteine sowie vom Methylierungsmuster der DNA abhängig. Die Modulation epigenetischer Mechanismen ermöglicht es, den Phänotyp einer Zelle zu beeinflussen, ohne ihren Genotyp zu verändern.

Die DNA-Methylierung ist einer der wesentlichen Regulationsmechanismen der differenzierten Inaktivierung von Genen während der Embryonalentwicklung, der X-chromosomalen Inaktivierung und des Imprinting, dem differenzierten Ausschalten eines elterlichen Allels.

Die elternspezifische Prägung („genomic imprinting“) stellt ein epigenetisches Phänomen dar, wodurch identische Basensequenzen homologer elterlicher Gene ein- und ausgeschaltet werden können.

Das Prader-Willi-Syndrom wie auch das molekulargenetisch eng benachbarte, klinisch allerdings völlig andersartige Angelman-Syndrom zählen zu den ersten Krankheitsbildern, bei denen ein Funktionsausfall eines Imprint-Gens als Krankheitsursache nachgewiesen wurde.

Sicherlich stehen alle genetischen Informationen schon in Form des Vier-Buchstaben-Codes auf der DNA geschrieben, die Epigenetik beschreibt die Kunst, zwischen den Zeilen zu lesen.

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](#)