

MERCK



SGRM / SSMR

*Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
Société Suisse de Médecine de la Reproduction*

SGRM Forschungspreis 2017

Prix de la recherche SSMR 2017

A B S T R A C T B O O K

Lausanne, January 12, 2017
13th Women's Health Congress, Lausanne - Switzerland

SGRM FORSCHUNGSPREIS / SSMR PRIX POUR LA RECHERCHE

Thursday, January 12, 2017

Chair: Felix Häberlin, St. Gallen & Nicolas Vulliémoz, Lausanne

14.00 - 14.15	ENDOMETRIOSE IST EIN RISIKOFAKTOR FÜR FEHLGEBURTEN – IN EINER SUBFERTILEN POPULATION <i>ENDOMETRIOSIS IS A RISK FACTOR FOR MISCARRIAGES – IN A SUBFERTILE POPULATION</i>	Kohl Schwartz A, Bern
14.15 - 14.30	EINFLUSS VON CIMICIFUGA RACEMOSA AUF DIE OLFAKTORISCHE GENEXPRESSION IM HIPPOCAMPUS UND HYPOTHALAMUS VON RATTEN NACH OVAREKTOMIE <i>IMPACT OF BLACK COHOSH ON HIPPOCAMPAL AND HYPOTHALAMIC OLFACTORY GENE EXPRESSION PROFILES IN OOPHORECTOMIZED RATS</i>	Stute P, Bern
17.15 - 17.30	ENDOKRINOLOGISCHE HINWEISE, WARUM MENSCHEN KAUM IN HÖHENLAGEN ÜBER 5.000M LEBEN KÖNNEN <i>ENDOCRINOLOGICAL EVIDENCE WHY HUMANS CAN HARDLY LIVE ABOVE AROUND 5.000M ALTITUDE</i>	von Wolff M, Bern
17.30 - 17.45	FOLLIKELSPÜLUNGEN BEI NATURAL CYCLE-IVF- BEHANDLUNGEN VERKÜRZEN WEDER DIE LUTEALPHASENLÄNGE NOCH DIE LUTEALE HORMONSEKRETION – EINE PROSPEKTIVE KONTROLLIERTE STUDIE <i>FOLLICULAR FLUSHING IN NATURAL CYCLE IVF NEITHER AFFECTS THE LENGTH OF THE LUTEAL PHASE NOR THE LUTEAL BODY HORMONE PRODUCTION – A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY</i>	Fäh M, Bern

ENDOMETRIOSIS IS A RISK FACTOR FOR MISCARRIAGES – IN A SUBFERTILE POPULATION

Kohl Schwartz AS^{1,2} Wölfler MM^{3,4} Alvera B¹ Stojanow K⁵, Häberlin F⁶, Eberhard M⁷, von Orelli S⁸, Geraedts K¹, Mitter V², Imesch P⁹, Fink D⁹, Leeners B¹.

1. Clinic for Reproductive Endocrinology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland
2. Division of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, Switzerland
3. Division of Endocrinology and Reproductive Medicine, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 14, 8036 Graz, Austria
4. RWTH Aachen, University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Aachen, Germany
5. Charité University Hospital Berlin, Department of Psychosomatics, Berlin, Germany
6. Fiore, Institute for Reproductive Endocrinology in Eastern Switzerland, St. Gallen, Switzerland
7. Women's Hospital, Schaffhausen, Switzerland
8. Maternité Triemli, Zürich, Switzerland
9. Clinic for Gynecology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland

INTRODUCTION: Endometriosis is a chronic disease affecting up to 10% of women within reproductive age. Compared to women without endometriosis, the number of childbirths is reduced but can be augmented by artificial reproductive technology. In infertile women diagnosed with endometriosis the ovarian response and oocyte quality are diminished and an increased risk of obstetric complications has been postulated. The aim of this study is to answer the question if women with endometriosis suffer from an increased miscarriage rate.

METHODS: Case-control study about the incidence of miscarriages nested in a large retrospective observational survey on the quality of life in women with endometriosis. Data from 557 women with surgically/ histologically confirmed endometriosis (WwE) and 565 healthy control women (CW) were collected, total n=1122. Women were recruited in eight Swiss, German and Austrian hospitals 2010 - 2015. Data concerning the women's gynecologic and obstetric history, perceived quality of life, emotional wellbeing and socio-demographic data were collected using a validated self-administered questionnaire. For this analysis only previously pregnant women in age-matched pairs within reproductive age, up to 45 years were included (n=286). In total 508 previous pregnancies were analyzed (WwE=240, CW=268). Conception within 12 months time (n=162) was considered fertile and later than 12 months (n=124) subfertile. Staging according to the rASRM score and histological phenotyping was performed.

RESULTS: Miscarriage rates are shown in % and 95% confidence interval (CI). In WwE 35.8 (29.6-42.0) of pregnancies resulted in miscarriage compared to 22 (16.7 – 27) CW, p<0.001. This difference remained significant in subfertile WwE 50 (40.7 – 59.4) vs. CW 25.8 (8.5 – 41.2), p=0.017 but not in fertile WwE 24.5 (16.3 – 31.6) vs. CW 21.5 (15.9 – 26.8), p=0.548. The miscarriage rate in WwE was increased in milder forms of endometriosis such as rASRM I/II 42.1 (32.6 – 51.4) vs. rASRM III/IV: 30.8 (22.6 – 38.7), p <0.001, and in superficial peritoneal endometriosis (SUP) 42 (32 – 53.9) vs. ovarian endometriosis (OMA) 28.6 (17.7 – 38.7) and deep infiltrating endometriosis (DIE) 33.9 (21.2 – 46.0), p=0.005. After adjustment for age, BMI, fertility status and smoking habits the logistic regression showed an increased miscarriage rate in WwE, OR 1.57 (95% CI 1.0 – 2.48), p=0.05.

CONCLUSION: Endometriosis appears to be a risk factor for miscarriages, although within the fertile population the difference was not significant and should not be overrated. The higher proportion of miscarriages in WwE with mild disease might be due to a greater level of inflammatory disorder in early stages. These significant findings should be considered in fertility counseling of WwE.

ENDOMETRIOSE IST EIN RISIKOFAKTOR FÜR FEHLGEBURTEN – IN EINER SUBFERTILEN POPULATION

Kohl Schwartz AS^{1,2} Wölfler MM^{3,4} Alvera B¹ Stojanow K⁵, Häberlin F⁶, Eberhard M⁷, von Orelli S⁸, Geraedts K¹, Mitter V², Imesch P⁹, Fink D⁹, Leeners B¹

10. Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz
11. Abteilung für Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern, Schweiz
12. Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich
13. RWTH Aachen, Universitätsspital, Department für Geburtshilfe und Gynäkologie, Aachen, Deutschland
14. Charité, Universitätsklinikum Berlin, Psychosomatik, Berlin, Deutschland
15. Fiore, Fachinstitut für Reproduktionsmedizin und Gynäkologische Endokrinologie in der Ostschweiz, St. Gallen, Schweiz
16. Frauenklinik Schaffhausen, Schweiz
17. Maternité Triemli, Zürich, Schweiz
18. Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

EINFÜHRUNG: Bis zu 10% der Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter leiden an Endometriose. Im Vergleich zu gesunden Frauen ist die Geburtenrate reduziert, sie kann durch reproduktionsmedizinische Massnahmen erhöht werden. Bei subfertilen Frauen mit Endometriose ist das ovarielle Ansprechen auf eine Stimulationstherapie oft vermindert und die Eizellqualität reduziert. Ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wurde postuliert. Das Ziel dieser Studie ist es, zu ergründen, ob Frauen mit Endometriose eine erhöhte Fehlgeburtenrate haben.

METHODEN: Dies ist eine Fall-Kontroll-Studie in einer großen retrospektiven Studie über die Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose. Daten von 557 Frauen mit chirurgisch / histologisch bestätigter Endometriose (WwE) und von 565 gesunden Kontrollen (CW) wurden gesammelt, insgesamt n = 1122. Die Frauen wurden in acht schweizer, deutschen und österreichischen Spitälern 2010 - 2015 rekrutiert. In einem validierten, selbst konzipierten Fragebogen wurden die gynäkologische und geburtshilfliche Anamnese, die Lebensqualität, das emotionale Wohlbefinden und soziodemographischen Daten erfragt. Für diese Analyse wurden nur zuvor schwangere Frauen im reproduktiven Alter bis zu 45 Jahren, gepaart nach Alter, einbezogen (n = 286). Insgesamt wurden 508 Schwangerschaften analysiert (WwE = 240, CW = 268). Konzeption innerhalb von 12 Monaten (n = 162) galt als fertil, später als 12 Monate (n = 124) als subfertil. Die Endometriose wurde nach dem rASRM Score eingeteilt, die Lokalisationen nach Phänotyp klassifiziert.

ERGEBNISSE: Fehlgeburtenraten werden in % und 95% Konfidenzintervall (CI) angegeben. Bei WwE endeten 35,8 (29,6-42,0) der Schwangerschaften als Fehlgeburten im Vergleich zu 22 (16,7-27) bei den CW, p < 0,001. Dieser Unterschied blieb signifikant bei subfertilen WwE 50 (40,7-59,4) vs. CW 25,8 (8,5-41,2), p = 0,017, aber nicht bei fertilen WwE 24,5 (16,3-31,6) vs. CW 21,5 (15,9-26,8), p = 0,548. Die Abortrate war höher bei milderer Form der Endometriose rASRM I / II 42,1 (51,4 32,6) vs. rASRM III / IV 30,8 (22,6-38,7), p < 0,001 und bei oberflächlicher peritoealer (SUP) 42 (32-53,9) vs. ovarieller (OMA) 28,6 (17,7-38,7) vs. tief infiltrierender Endometriose (DIE) 33,9 (21,2-46,0) p = 0,005. Nach Adjustierung für Alter, BMI, Fertilität und Rauchgewohnheiten zeigte die logistische Regression eine erhöhte Fehlgeburtenrate bei WwE, OR 1,57 (95% CI 1,0-2,48), p = 0,05.

SCHLUSSFOLGERUNG: Endometriose scheint ein Risikofaktor für Fehlgeburten zu sein, obwohl es für die fertilen Frauen in dieser Studie keinen signifikanten Unterschied gab. Der höhere Anteil an Fehlgeburten bei Frauen mit leichter Erkrankung könnte auf eine höhere Aktivität entzündlicher Faktoren in frühen Stadien zurückzuführen sein. Diese wichtigen Ergebnisse sollten in die Fertilitätsberatung bei WwE einfließen.

EINFLUSS VON CIMICIFUGA RACEMOSA AUF DIE OLFAKTORISCHE GENEXPRESSION IM HIPPOCAMPUS UND HYPOTHALAMUS VON RATTEN NACH OVAREKTOMIE

Stute P. 1), von Wolff M. 1), Ehrentraut S. 2)

1) Frauenklinik Inselspital Bern

2) Arrows Biomedical Deutschland GmbH, Universität Münster

Einführung: Die olfaktorische Funktion von Frauen verändert sich während verschiedener reproduktiver Stadien, wobei die Menopause mit einer Abnahme der Fähigkeit zur Geruchsdiskriminierung verbunden ist. Die olfaktorische Dysfunktion wird als mögliches frühes Zeichen einer Alzheimerdemenz diskutiert. Östrogene sind neuroprotektiv. Allerdings werden Östrogene nach der Menopause weder zur Demenzprävention noch zum Erhalt der olfaktorischen Funktion, sondern v.a. zur Reduktion von Hitzewallungen, empfohlen. Phytotherapeutika wie *Cimicifuga racemosa* (CR) sind für die Therapie von Hitzewallungen eine Alternative. Ausserdem wurden neuroprotektive Effekte von CR bei Ratten beobachtet. Das Ziel dieser exploratorischen Studie war es, Genexpressionsprofile im Hippocampus und Hypothalamus von Ratten mit oder ohne CR Therapie nach Ovarektomie (OVX) zu untersuchen.

Material und Methoden: Die Genexpression im Hippocampus und Hypothalamus wurde bei 20 weiblichen Sprague Dawley Ratten zu folgenden Zeitpunkten untersucht: INTAKT (3 Monate vor OVX); OVX (3 Monate nach OVX); OVX+ICR (OVX+isopropanolischer Extrakt von 60 mg *Cimicifuga racemosa*/kg während 3 Monate). Die hippocampale und hypothalamische RNA wurde isoliert, gereinigt und an GeneExpression 4x44K Rat Genome Arrays hybridisiert. Per differentieller Genexpressionsanalyse wurden für Hippocampus resp. Hypothalamus folgende Gruppenvergleiche durchgeführt (i) INTAKT versus OVX, (ii) INTAKT versus OVX+ICR, (iii) OVX versus OVX+ICR. Der Cutoff wurde bei einer signifikanten ($p < 0.5$) Hoch- oder Herunterregulation von Genen mit einem Fold Change von mindestens 1.5 gesetzt. Für die statistische Auswertung wurde das R-basierte Bioconductor Linear Models for Microarray Data (LIMMA) Paket verwendet. Genontologie und Signalwege wurden mit der Broad Institute Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) Plattform analysiert. Die olfaktorischen Gene OLR1063, OLR661, OLR379, OLR522, OLR655 und OLR841 wurden per qRT-PCR validiert.

Ergebnisse: Die OVX hatte einen signifikanten Einfluss auf die Genexpressionsprofile im Hippocampus und Hypothalamus von Ratten. ICR führte nach OVX zu einer signifikanten Hoch- oder Herunterregulation von Genen im Hippocampus ($n=2119$) und Hypothalamus ($n=1957$). Einige dieser Gene ($n=56$ im Hippocampus; $n=49$ im Hypothalamus) zeigten Überlappungen, d.h. sie wurden durch OVX (im Vergleich zu INTAKT) und ICR (im Vergleich zu OVX) signifikant hoch- oder herunterreguliert. Viele dieser Gene konnten dem olfaktorischen System zugeordnet werden. ICR kehrte den Einfluss der OVX auf die Expression der identifizierten Gene im Hippocampus (Olr84, Olr379, Olr823, Olr661, Olr1540, Olr156, Olr1521, Olr522) bzw. Hypothalamus (Olr1063, Olr655, Olr780, Olr1200, Olr384, Olr1514, Olr841, Olr200) um, d.h. kompensierte ihn.

Schlussfolgerung: Die olfaktorische Funktion verändert sich in Abhängigkeit vom (reproduktiven) Altern und ist mit der Kognition assoziiert. CR kompensiert einige Effekte der Menopause auf die olfaktorische Funktion. Möglicherweise ist damit ein positiver Einfluss auf die Kognition verbunden.

Interessenskonflikt: P. Stute erhielt 2014 den kompetitiven Grant „Research Grant Bionorica Global Research Initiative“. Sie hat außerdem an Advisory Boards der Firma Max Zeller Söhne teilgenommen.

IMPACT OF BLACK COHOSH ON HIPPOCAMPAL AND HYPOTHALAMIC OLFACTORY GENE EXPRESSION PROFILES IN OOPHORECTOMIZED RATS

Stute P. 1), von Wolff M. 1), Ehrentraut S. 2)

1) Department of Obstetrics and Gynecology, University Bern

2) Arrows Biomedical Deutschland GmbH, University Münster

Introduction: Olfactory function changes across reproductive life stages in women with menopause being associated with a decrease in smell discrimination ability. Olfactory dysfunction may be a possible early sign of Alzheimer's disease. Estrogens display neuro-protective and -reparative properties. However, estrogens are neither recommended for prevention of dementia nor for maintenance of olfactory function after menopause but for vasomotor symptom control. Many menopausal women seek for alternatives to estrogen therapy such as herbs, e.g. black cohosh (BC). BC reduces hot flushes in women and displays neuroprotective effects in rats. The aim of this exploratory study was to assess gene expression profiles within the hippocampus and hypothalamus of rats with or without BC treatment after oophorectomy (OVX).

Methods and Materials: Comparative transcriptomic analyses were carried out using hippocampal and hypothalamic tissues from 20 female Sprague Dawley rats at the following time points: INTACT (3 months prior to OVX); OVX (3 months after OVX); OVX+ICR (OVX+isopropanolic extract of 60 mg Cimicifuga racemosa/kg for 3 months). Hippocampal and hypothalamic tissue RNA was isolated, purified, and hybridized to GeneExpression 4x44K Rat Genome Arrays. Differential gene expression analysis was performed setting contrasts between (i) INTACT and OVX, (ii) INTACT and OVX+ICR, (iii) OVX and OVX+ICR for hippocampus and hypothalamus, respectively. Cutoff was set for significantly (p -value <0.5) up- or down-regulated genes that showed a fold change of at least 1.5-fold change in gene expression. For statistical analyses the R-based Bioconductor Linear Models for Microarray Data (LIMMA) package was used. Gene ontology and pathway analyses were performed using the Broad Institute Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) platform. The olfactory genes OLR1063, OLR661, OLR379, OLR522, OLR655 and OLR841 were validated by qRT-PCR.

Results: OVX had a significant impact on gene expression profiles in rat hippocampus and hypothalamus. In OVX rats, ICR significantly up- or down-regulated genes in hippocampal ($n=2119$) and hypothalamic tissue ($n=1957$). Some genes ($n=56$ in hippocampus; $n=49$ in hypothalamus) were overlapping, meaning they were significantly up- or down-regulated by OVX (compared to INTACT) and ICR treatment (compared to OVX). Within this group, various genes were associated with the olfactory system. ICR reversed the impact of OVX on the expression of identified genes in hippocampus (Olr84, Olr379, Olr823, Olr661, Olr1540, Olr156, Olr1521, Olr522) and hypothalamus (Olr1063, Olr655, Olr780, Olr1200, Olr384, Olr1514, Olr841, Olr200), respectively.

Conclusion: Olfactory function changes due to (reproductive) aging and is associated with cognition. BC might reverse some effects of menopause on olfactory function implicating a possibly positive impact on cognition.

Conflict of Interest: P. Stute obtained a competitive grant „Research Grant Bionorica Global Research Initiative“ in 2014. She also attended advisory boards by Max Zeller Söhne.

ENDOCRINOLOGICAL EVIDENCE WHY HUMANS CAN HARDLY LIVE ABOVE AROUND 5.000 M ALTITUDE

von Wolff M.¹, Nakas C.T.², Merz T.M.³, Veldhuis J.D.⁴, Huber A.R.⁵, Pichler Hefti J.⁶

¹ University Women's Hospital, Division of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Inselspital, University Hospital, Berne, Switzerland

² University Institute of Clinical Chemistry, University Hospital, Berne, Switzerland

³ Division of Intensive Care Medicine, Inselspital, University Hospital Berne, Switzerland

⁴ Endocrine Research Unit, Dept. of Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Center for Translational Science Activities, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.

⁵ Center for Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland

⁶ Division of Pneumology, Inselspital, University Hospital, Berne, Switzerland

Introduction

Humans cannot live for a long time above around 5.000m altitude for reasons which have not been completely understood and which are not restricted to cardiorespiratory changes alone. The aim of this so far largest and first male and female hormone related study was to comprehensively assess hormonal changes during prolonged hypobaric hypoxia to determine effects on the hypophysis-end organ axis.

Materials and Methods

40 participants (21 males and 19 females) were repetitively examined before and during a 4 weeks lasting high altitude expedition in Nepal in 2013. Fasting blood samples were drawn at 550m in the morning before the expedition, at 4.800m, 6.050m, and 7.050m during the expedition one day after ascent and in addition at 4.800m following acclimatization to determine cortisol, TSH, fT3, fT4, LH, total testosterone, prolactin and somatotropin. Additionally, in a subgroup of 8 females pulsatile hormone secretion was evaluated at all altitude levels up to 6.025m altitude with repeated blood samplings in 10-20 minutes intervals over 360min. Additionally cardiorespiratory and metabolic parameters were evaluated to correlate hormonal parameters with other altitude dependent factors.

Results

Cortisol concentrations in males and females decreased between 550m and 4.800m and increased at higher altitude at 6.025m and 7050m. fT4 also increased with increasing altitude in male and females but TSH concentrations remained stable. LH concentrations as well as testosterone concentrations decreased in males at high altitude. After acclimatization lasting 12 to 13 days normalization of cortisol, LH and prolactin was found at 4.800m. Correlation analysis with several cardiorespiratory and metabolic parameters revealed strongest association with altitude but not with oxygen saturation. Pulsatility analysis revealed an altitude related modulation of pulsatility in several hormones, i.e. an increase in the number of pulses and a reduction of the mean interpulse interval length in cortisol.

Conclusions

Acute hypobaric hypoxic exposure affects most hypophysis-end organ hormone axes but adaptation and normalization of hormone values is found at 4.800m. Above 4.800m stress axes are activated and male gonad axis is suppressed. This dysregulation possibly contributes to the incapability of humans to live at extreme altitudes.

ENDOKRINOLOGISCHE HINWEISE, WARUM MENSCHEN KAUM IN HÖHENLAGEN ÜBER 5.000 M LEBEN KÖNNEN

von Wolff M.¹, Nakas C.T.², Merz T.M.³, Veldhuis J.D.⁴, Huber A.R.⁵, Pichler Hefti J.⁶

¹ University Women's Hospital, Division of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Inselspital, University Hospital, Berne, Switzerland

² University Institute of Clinical Chemistry, University Hospital, Berne, Switzerland

³ Division of Intensive Care Medicine, Inselspital, University Hospital Berne, Switzerland

⁴ Endocrine Research Unit, Dept. of Internal Medicine, Mayo School of Graduate Medical Education, Center for Translational Science Activities, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA.

⁵ Center for Laboratory Medicine, Cantonal Hospital Aarau, Aarau, Switzerland

⁶ Division of Pneumology, Inselspital, University Hospital, Berne, Switzerland

Einführung

Menschen können nicht lange oberhalb von ca. 5.000 Höhenmetern existieren. Die Gründe dafür sind unklar. Wenngleich die kardiorespiratorische Leistungsfähigkeit in diesen Höhenlagen sinkt, ist dies als Erklärung unzureichend. Aufgrund dessen wurden in dieser bisher grössten Studie, erstmalig auch unter Einschluss von Frauen, die Hypophysen-Endorgan-Achsen bei Frauen und Männern unter dem Einfluss der hypobaren Hypoxie in verschiedenen Höhenlagen ohne und mit Akklimation untersucht.

Material und Methoden

40 Teilnehmer (21 Männer und 19 Frauen) wurden vor und während einer 4 Wochen dauernden Hochgebirgs Expedition 2013 in Nepal untersucht. Nüchtern-Blutwerte wurden morgens auf 550m (vor der Expedition), auf 4.800m, 6.050m und 7.050m ein Tag nach dem Aufstieg und zusätzlich auf 4.800m nach einer 12-13-tägigen Akklimationsphase bestimmt. Analysiert wurden die Konzentrationen von Kortisol, TSH, fT3, fT4, LH, Gesamt-Testosteron, Prolaktin und Somatotropin. Zusätzlich wurde in einer Subgruppe von 8 Frauen die Pulsatilität der Hormonfreisetzung anhand von Blutproben bestimmt, die alle 10-20 Minuten über einen Zeitraum von 360 Minuten auf allen Höhenstufen bis 6.050m abgenommen wurden.

Ergebnisse

Die Kortisol-Konzentrationen sanken bei Männern und Frauen zwischen 550 und 4.800 Höhenmetern ab und stiegen in einer Höhe von 6.025m und 7.050m an. Die Konzentration von fT4 stieg ebenso mit zunehmender Höhe bei Männern und Frauen an, aber die TSH-Konzentrationen veränderten sich nicht. Die LH-Konzentrationen sowie Testosteron-Konzentrationen sanken bei Männern in grossen Höhenlagen ab. Nach einer Akklimation normalisierten sich Kortisol, LH und Prolaktin auf 4.800 Höhenmetern. Korrelationsanalysen mit kardiorespiratorischen und metabolischen Parametern zeigten, dass die Veränderungen am stärksten mit der Höhe als solche, jedoch weniger mit der Sauerstoffsättigung assoziiert waren. Pulsationsanalysen wiesen eine Höhen-assoziierte Modulation der pulsilen Freisetzung einiger Hormone nach. Das Pulsationsmuster von Kortisol zeigte beispielsweise eine Zunahme der Puls-Anzahl bei einer Abnahme der mittleren Intervalllänge zwischen den Pulsen.

Schlussfolgerung

Eine akute hypobare Hypoxie verändert die meisten Hypophysen-Endorgan-Hormonachsen. Eine Normalisierung der hormonellen Dysregulation findet sich auf der Höhe von 4.800m nach einer mehrtägigen Akklimationsphase. Oberhalb von 4.800m werden die Stressachsen aktiviert und die männliche Gonadenachse wird gehemmt. Diese hormonelle Dysregulation trägt möglicherweise dazu bei, dass der Mensch nicht langfristig in extremen Höhenlagen leben kann.

FOLLIKELSPÜLUNGEN BEI NATURAL CYCLE-IVF-BEHANDLUNGEN VERKÜRZEN WEDER DIE LUTEALPHASENLÄNGE NOCH DIE LUTEALE HORMONSEKRETION – EINE PROSPEKTIVE KONTROLLIERTE STUDIE

Fäh M. 1), Rohner S. 1), Otti G. 1), Kohl Schwartz A. 1), Stute P. 1), Schürch R. 2), von Wolff M. 1)

- 1) Universitäts-Frauenklinik, Abteilung Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Inselspital Bern, Schweiz
- 2) Universität Bern, Clinical Trial Unit, Bern, Schweiz

Zielsetzung

Natural Cycle IVF (NC-IVF) wird von vielen Frauen bevorzugt aufgrund der Einfachheit, der niedrigen Kosten und der geringen psychologischen Belastung. Meist wird der Follikel gespült zur Erhöhung der gewonnenen Eizellzahl und dadurch der Transferrate. Da unklar ist, ob dies die Funktion des Corpus luteum reduziert, wird meistens eine Lutealphasenunterstützung durchgeführt, die bei 10-50% der Frauen zu Nebenwirkungen führt. Untersucht wurde deswegen, ob die Follikelspülung die Lutealphase nachteilig beeinflusst.

Material und Methoden

Eine prospektive Kohorten-Phase II-Studie wurde bei 24 NC-IVFs 2013-2015 durchgeführt. Es wurde erwartet, dass die Spülung die Lutealphasenlänge (primäres Zielkriterium) verkürzt und die lutealen Progesteron- und Estradiol-Konzentrationen (sekundäres Zielkriterium) an den Tagen 2-3, 6-7 und 10-11 post ovulationem reduziert. Zur Feststellung einer signifikanten Verkürzung der Lutealphasenlänge (Power 80%, $p < 0.05$) waren 22 Probanden erforderlich.

Die Frauen führten zunächst einen Trainingszyklus mit Ovulationsinduktion durch HCG jedoch ohne Aspiration durch. Im folgenden, identischen Spülungszyklus wurde der Follikel aspiriert und 3x gespült.

Ergebnisse

49 Frauen (18-40 Jahre) mit regelmässigen Zyklen (26-32 Tage) und AMH-Konzentrationen $> 5 \text{ pmol/L}$ wurden gescreent, 46 eingeschlossen und 24 finalisierten die Studie. Die Drop out-Rate von 52% beruhte auf 11/46 Frauen, die während der Studie schwanger wurden und 11/46 Frauen, die die Studie aufgrund der Blutentnahmen abbrachen. Bei 29.2% der Frauen (7/24) war die Lutealphase im Spülungszyklus kürzer, bei 16.7% (4/16) gleich lang und bei 50.0% (12/24) länger ($p > 0.05$). Die Lutealphasenlängen betragen (Median) im Trainingszyklus 13 und im Spülungszyklus 14 Tage. Unterschied (95% CI): 0.5 (-0.5 to 1.5). Die lutealen Hormonkonzentrationen unterschieden sich nicht signifikant.

Zusammenfassung

Eine Follikelaspilation/Follikelspülung beeinträchtigt weder die Lutealphasenlänge noch die lutealen Hormonkonzentrationen, so dass eine Lutealphasenunterstützung bei der NC-IVF nicht erforderlich ist.

FOLLICULAR FLUSHING IN NATURAL CYCLE IVF NEITHER AFFECTS THE LENGTH OF THE LUTEAL PHASE NOR THE LUTEAL BODY HORMONE PRODUCTION – A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

Fäh M. 1), Rohner S. 1), Otti G. 1), Kohl Schwartz A. 1), Stute P. 1), Schürch R. 2), von Wolff M. 1)

1) University Women's Hospital, Division of Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine, Berne, Switzerland

2) CTU Berne, Department of Clinical Research, and Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Berne, Berne, Switzerland

Aim of the study

Natural Cycle IVF (NC-IVF) is favoured by many women due to its simplicity, lower treatment induced psychological stress and lower costs. Follicular flushing increases the efficacy of monofollicular IVF such as NC-IVF by higher oocyte yield and higher transfer rates. However, as follicular flushing causes loss of granulosa cells, follicular flushing might negatively affect the formation and endocrine function of the luteal body, requiring luteal phase support with progesterone and possibly also estrogen. This substitution can cause side effects in 10-50% of participants. Does follicular flushing affect the length of the luteal phase and the luteal phase concentrations of progesterone and 17beta-estradiol?

Materials and methods

A prospective cohort phase II study was performed with 24 women undergoing NC-IVF between 2013 and 2015. Follicle flushing was expected to reduce luteal phase length (primary outcome) and decrease luteal phase progesterone and estradiol concentrations (secondary outcome). 22 women were required to detect a shortening of the luteal phase due to flushing of the follicles (power 80%, $p < 0.05$). Women first underwent a training cycle with HCG induced ovulation, followed by the analysis of the length of luteal phase and concentrations of progesterone and estradiol on day 2-3, 6-7 and 10-11 post ovulation. A second (NC-IVF) flushing cycle was identically performed but follicles were aspirated and flushed 3 times.

Results

49 women (age 18-40y) with regular menstrual cycles (26-32days) and AMH-concentrations $> 5 \text{ pmol/L}$ were screened at a University based infertility center. 46 of them were enrolled and 24 women finalized the study. The high drop out rate of 52% was due to 11/46 women who became pregnant during the first cycle and 11/46 women who preliminarily stopped the study due to withdrawal (denying of blood tests). In 7 of these women luteal phase was shorter (29.2%), in 4 women luteal phase length was equal (16.7%) and in 12 women luteal phase was longer (50.0%) after flushing of the follicles. Overall, the difference in luteal phase length was not significant: median duration in training cycle: 13d, in flushing cycle: 14d; median difference (95% CI): 0.5 (-0.5 to 1.5); Median progesterone and estradiol concentrations did not differ significantly between training and flushing cycle.

Summary

Follicular flushing in NC-IVF does affect neither the length of the luteal phase nor the luteal phase concentrations of progesterone and estradiol. The result of the study suggest that luteal phase support is not required in NC-IVF.