

Zweijahresbericht 2021-2022

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen

- 02 | Vorwort
- 03 | Mitarbeiter
- 04 | Personalia
- 04 | Patientenversorgung
- 05 | Schwerpunkte in Klinik und Forschung
- 13 | Publikationen
- 16 | Promotionen
- 17 | Drittmittel incl. Stiftungen
- 18 | Forschung, Kooperationen und Gastwissenschaftler
- 20 | Aktivitäten in der Lehre
- 21 | Kongressorganisationen
- 21 | Weitere Aktivitäten
- 22 | Ausblick



Vorwort

Liebe Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter,
liebe Freundinnen und Freunde der Abteilung für
Gynäkologische Endokrinologie und
Fertilitätsstörungen,

Die Jahre 2021 und 2022 waren weiter durch die Pandemie geprägt, aber im letzten Jahr auch durch die Energiekrise. Dies ist insbesondere für eine Abteilung, die hoch elektive Behandlungen mit einer hohen Selbstbeteiligung der Patienten anbietet, eine große Belastung. Dennoch sind wir bzgl. unserer Fallzahlen bis dato sehr gut durch diese Zeiten gekommen.

Unser Leistungsspektrum ist stabilisiert, wir haben gezielt Schwerpunkte weiter ausgebaut, insbesondere unser gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik sehr erfolgreich laufendes PID-Programm.

Im Bereich der Fertilitätsprotektion, einem ganz zentralen Schwerpunkt unserer Abteilung, bieten wir nach Klärung und Optimierung unserer Lagerungskapazitäten jetzt wieder in unserem Projekt Androprotekt auch fertilitätsprotektive Maßnahmen für Männer mit onkologischen Krankheitsbildern an.

Regelmäßig wird die Abteilung erfolgreich zertifiziert. Dazu trägt auch sehr unser neu etabliertes Dokumentationssystem mittels roxtra bei.

Neben der klinischen Versorgung in der Abteilung selbst sind wir eng mit anderen Instituten verbunden. Erwähnen möchte ich neben dem Institut für Humangenetik stellvertretend unsere Mitarbeit im Zentrum für Seltene Erkrankungen und die Nachuntersuchungen der Kinder mit der Kinderklinik, sowie unsere enge Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik insbesondere bei Männern mit Azoospermie und dem Institut für Medizinische Psychologie.

Viele von uns engagieren sich in wissenschaftlichen Fachgesellschaften, z.B. in der DGGG, der DGGEF, bei FertiProtekt, dem URZ, der ESHRE, der ESC und mehr.

Unsere Forschungsarbeit wird u.a. durch erneut bewilligte DFG-Projekte, die Alexander von Humboldt Stiftung und die Dietmar Hopp Stiftung gefördert.

Im Berichtszeitraum ist Professor Vogt in den Ruhestand getreten. Damit findet die molekulargenetische Forschung in der Andrologie ihren

Abschluss, die genetischen Forschungsarbeiten zu Störungen der Geschlechtsdifferenzierung basierend auf seiner Arbeit und die Genetik der Follikulogenese bilden den Schwerpunkt der molekulargenetischen Forschung in unserer Abteilung.

Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ist ein innovatives Fach. Viele Errungenschaften der modernen Hochleistungsmedizin wären ohne die Techniken der Reproduktionsmedizin heute nicht durchführbar. Weltweit ist der Stellenwert extrem hoch, für die deutsche Universitätsmedizin machen wir uns aber zunehmend Sorgen. Trotz aller Bekenntnisse zur Bedeutung dieses Schwerpunktes für das Gesamtfach Frauenheilkunde gibt es nur noch 2 eigenständige universitäre Abteilungen für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin. Ein Blick ins deutschsprachige Ausland und natürlich auch weltweit zeigt, wie es geht. In Deutschland ist und bleibt Heidelberg ein Leuchtturm in der universitären Reproduktionsmedizin. An keinem anderen universitären Standort existiert eine vergleichbare eigenständige Abteilung, die die gynäkologische Endokrinologie, die Reproduktionsmedizin und die Fertilitätschirurgie umfassend betreibt. Dies trägt zur hohen nationalen und internationalen Sichtbarkeit unserer Abteilung ganz wesentlich bei.

Alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter arbeiten mit hohem Engagement für unsere Patientinnen und Patienten und für den gemeinsamen Erfolg unseres schönen Faches. Dafür möchte ich hier an dieser Stelle Allen von Herzen danken.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Strowitzki

Im Frühjahr 2023



1 Mitarbeiter

Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Thomas Strowitzki

Sekretariat Prof. Strowitzki

Christine Mahrla (Chefsekretärin bis 31.12.2021)
Petra Blim (Chefsekretärin seit 1.1.2022)
Manuela Schaul (Stv. u. OA-Sekretariat)
Julia Zuber (OA-Sekretariat)

Leitende Oberärztin

Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

Operative Station

Prof. Dr. Thomas Strowitzki
Prof. Dr. Ariane Germeyer
Dr. Julia Rehnitz
Dr. Marina Sourouni (seit 7/2022)

Privatambulanz

Prof. Dr. Thomas Strowitzki

Endokrine Ambulanz

Prof. Dr. Ariane Germeyer
FOÄ Dr. Petra Frank-Herrmann (Drittmittel)
Dr. Verena Holschbach
Dr. Nefeli Malliou-Becher
Dr. Tamara Göggel
Dr. Jade Kirscht (seit 10/2022)
Bianca Schell (bis 31.12.2022)
Dr. Laïla Langer (bis 31.12.2022)

Sekretariat QM

Julia Zuber (seit 5/2021)

Kinderwunschsprechstunde/ Reproduktionsmedizin

Prof. Dr. Ariane Germeyer
Dr. Sabine Rösner (anteilig Drittmittel)
Dr. Julia Rehnitz (anteilig Drittmittel)
Dr. Verena Holschbach
FOA Prof. Dr. Ruben Kuon (Reproduktionsimmunologie)
Dr. Anne Marshall
Dr. Marie Weber
Dr. Tamara Göggel
Dr. Nefeli Malliou-Becher
Dr. Sabine Keß (seit 1/2022)
Dr. Marina Sourouni (seit 7/2022)
Dr. Kristin Spaich (seit 10/2022)

Sekretariat der Kinderwunschambulanz

Ingeborg Jebram
Sandra Grosch (bis 3/2021)
Claudia Augustin (bis 10/2022)
Kerstin Bähr (seit 8/2022)
Chantal Binder (seit 8/2022)

Ambulanz für Kinder- und Jugend- gynäkologie

FOÄ Dr. Petra Frank-Herrmann (Leitung)
Dr. Nefeli Malliou-Becher
Dr. Jade Kirscht (seit 10/2022)

Reproduktionsmedizinisches Labor

Dr. rer. nat. Jens Erik Dietrich (Leitung, QM)
Dr. rer. nat. Gürkan Agircan (seit 5/2019)
Julia Liebscher (MTA, Elternzeit seit 3/2019)
Sabrina Hoffmann (MTA)
Diana Simon-Michel (MTA)
Alina Stalf (MTA)

Reproduktionsgenetik

Prof. Dr. rer. nat. Peter H. Vogt (Leitung, bis 31.12.2022)
Dr. Julia Rehnitz
Dr. Maria Krivega
Dr. Nguyen, Xuan Phuoc (Postdoc, bis 10/2022)
Jutta Zimmer (CTA)
Ulrike Bender (MTA)

Endokrinologisches Forschungslabor

Prof. Dr. Ariane Germeyer (Leitung)
Dr. Shabnam Fayezi (Drittmittel, seit 9/2021)
Dr. Carsten Lange (Drittmittel, Postdoc seit 7/2019)
Dr. Anne Marshall
Dr. Sabine Keß
Dr. Nefeli Malliou-Becher
Dr. Marina Sourouni
Julia Jauckus (MTA)
Birgitta Messmer (MTA)

Schwestern und Arzthelferinnen

Sr. Marion Bergen (Privatambulanz)
Sr. Bernadette Zebel
Sr. Filiz Arbaz
und die Schwestern der Kinderwunsch- und
Hormonambulanz

Gastwissenschaftler und Lehrbeauftragte

Prof. Dr. med. Edison Capp, UFRGS, Porto Alegre,
Brasilien
Dr. Stefan Weinschen (Lehrbeauftragter)

2 Personalia

2.1 neue Mitarbeiter/innen

Dr. Marina Sourouni
Dr. Sabine Keß
Dr. Kristin Spaich
Manuela Schaul
Chantal Binder
Kerstin Bähr
Julia Zuber

2.2 Elternzeit

Dr. Nefeli Malliou-Becher (seit 8/2022)
Dr. Julia Rehnitz (seit 9/2022)
Dr. Anne Marshall (bis 7/2022)
Dr. Jade Kirscht (bis 10/2022)
Dr. Sabine Keß (seit 5/2022)
Dr. Maria Krivega (seit 6/2022)
Julia Liebscher

2.3 ausgeschiedene Mitarbeiter/innen

Prof. Dr. Peter H. Vogt (31.12.2021)
Bianca Schell (31.12.2022)
Dr. Laila Langer (31.12.2022)
Christine Mahrta (31.12.2021)
Sandra Grosch (1.3.2021)
Claudia Augustin (30.9.2022)

2.4 Ernennungen und Weiterbildungen

Dr. Jens Erik Dietrich, Senior Clinical Embryologist der ESHRE, 7/2022



3 Patientenversorgung

3.1 Ambulante Versorgung

Die Zahl der ambulanten Besuche ist über die Jahre völlig stabil mit mehr als 23.000 Besuchen.

	2021	2022
AOP insgesamt	1000	857
Ambulanzbesuche insgesamt	24.232	21.195

3.2 Stationäre Versorgung

	2021	2022
Stat. Fälle	nicht gesondert ausgewiesen	dito

3.3 Assistierte Reproduktion

Insgesamt wurden im Jahr 2021 507 und 2022 441 Follikelpunktionen trotz der Pandemie-bedingten Einschränkungen durchgeführt. Aufgrund des hohen Selbstzahleranteils und der nur teilweisen Vergütung durch die Kassen hat die Zahl der Punktionen 2022 in Anbetracht der Energiekrise dem bundesweiten Trend folgend um 13% abgenommen. Die Schwangerschaftsraten sind im bundesweiten Vergleich auf sehr hohem Niveau.

2021	IVF	ICSI	Kryo
Zyklen	194	313	537
ET-Rate (%)	74,2	62,0	91,8
Grav./ET (%)	32,6	36,1	30,7
Abortrate/SS (%)	17,0	11,4	25,2

2022	IVF	ICSI	Kryo
Zyklen	195	246	401
ET-Rate (%)	67,3	68,1	91,9
Grav./ET (%)	32,6	48,2	32,6
Abortrate/SS (%)	4,7	13,4	13,6

4 Schwerpunkte in Klinik und Forschung

4.1 Assistierte Fortpflanzung

Leitung: Prof. Dr. Thomas Strowitzki
 Prof. Dr. Ariane Germeyer
 Dr. Jens Erik Dietrich (Reproduktionsmedizinisches Labor)

In unserer Kinderwunschambulanz bieten wir alle aktuellen Maßnahmen der künstlichen Befruchtung an. Dazu zählen in erster Linie die **intrauterine Insemination (IUI)**, die **In-vitro-Fertilisation (IVF)**, die **intracytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)** sowie die **in vitro Maturation (IVM)**, die **Polkörperdiagnostik (PKD)** und die **Präimplantationsdiagnostik (PID)**. Die Kryokonservierung ist sowohl für fertilisierte als auch für nicht fertilisierte Eizellen, für Embryonen sowie für Spermien und Hodengewebe etabliert.

Abbildung: IVF Labor

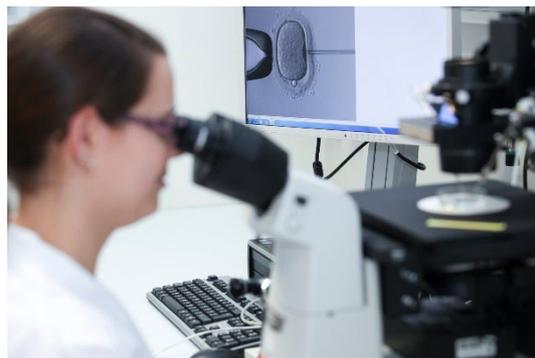


Seit einigen Jahren betreuen wir zunehmend Frauen mit dem Wunsch nach einer IVF/ICSI im sogenannten „**natürlichen Zyklus**“ (NC-IVF/ICSI) ohne jegliche hormonelle Stimulation.

Diese Option ist geeignet bei Kontraindikationen gegen eine hormonelle Stimulation wie z.B. im Z. n. hormonsensitivem Mamma-Carcinom, aber auch bei „Poor Respondern“, also bei Frauen, bei denen eine Hormonstimulation nur zur Rekrutierung von 1-2 Eizellen führt. Darüber hinaus ist die NC-IVF/ICSI auch geeignet für Frauen mit Angst vor Hormonbehandlungen. Dieses Verfahren bieten wir bis zum 42. Lebensjahr an. Optimale Chancen auf eine

Schwangerschaft sind jedoch insbesondere vor dem 38. Lebensjahr gegeben.

Abbildung: Durchführung einer ICSI



Seit 2008 sind die Kinderwunschambulanz und das IVF-Labor nach ISO 9001 zertifiziert mit kontinuierlicher Rezertifizierung.

Unter den universitären Zentren hält die Abteilung weiterhin eine der führenden Positionen in Deutschland mit um 500 Behandlungszyklen von Maßnahmen der künstlichen Befruchtung (2021: 578, 2022: 486) und zusätzlich ca. 100 Behandlungen im natürlichen Zyklus pro Jahr (2021: 117, 2022: 114).

Seit der Einführung der Blastozystenkultur 2010 haben wir das Spektrum der Behandlungsmethoden kontinuierlich erweitert. Mit der zusätzlichen Hilfe des **Time lapse Imaging (EmbryoScope®)** ist nicht nur eine sehr gute Bewertung des Entwicklungspotentials von Embryonen, sondern auch eine verbesserte, da störungsfreie Kultur möglich. Das erste EmbryoScope konnte durch eine großzügige private Spende angeschafft werden. 2018 haben wir mit Mitteln des Klinikums ein zweites EmbryoScope aufgestellt und verfügen seitdem über ausreichende Kapazitäten für die Betreuung aller Patientinnen.

Vor Einführung der Blastozystenkultur im EmbryoScope® erfolgte ein Embryotransfer an Tag 2 bzw. Tag 3 von bis zu diesem Tag „ideal“ entwickelten Embryonen; die Kombination der Methoden ermöglicht eine kontinuierliche Beobachtung bis Tag 5 mit deutlich höherer Chance auf Implantation.

Mit der Einführung der Blastozystenkultur wurde auch der Anteil der Zyklen mit Transfer von einem Embryo (Single Embryo Transfers, SET) stetig erhöht. Im Jahr 2021 betrug der Anteil der Zyklen mit SET schon 70,5%, im Jahr 2022 77,1%. Mit der Durchführung von SET kann das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften deutlich reduziert werden. Im Jahr 2021 betrug die Mehrlingsrate insgesamt in unserer Abteilung nur noch 6,9%.

Wissenschaftlich stellt die Morphokinetik einen der Schwerpunkte der Abteilung dar.

Abbildung: EmbryoScope®



Seit Einführung der Technik der **In-vitro-Maturation (IVM)** 2005 hat die Abteilung die Maßnahme stetig optimiert und die Schwangerschaftsrate stabil hochgehalten. Insbesondere bei Frauen mit PCOS bzw. einem hohen Risiko für ein Überstimulationssyndrom wird die IVM angewandt. Zusätzlich erfolgte weiterhin die wissenschaftliche Begleitung auch nach Ablauf der Förderung durch die DFG im Rahmen der Forschergruppe „Germ Cell Potential“. In unserer weltweit ersten Metanalyse zur kindlichen Entwicklung nach IVM bis in ein Alter von 2 Jahren konnten wir ermutigende Daten zur kindlichen Gesundheit zeigen ohne relevante Abweichungen von Standardmethoden der künstlichen Befruchtung.

Die Analysetechniken der Polkörperdiagnostik wurden mit führenden externen Anbietern weiter ausgebaut. So konnten wir die Polkörperdiagnostik (PKD) mittels Array-Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH) um die Analytik mit Next Generation Sequencing (NGS) erweitern. Für die PKD kooperieren wir mit dem Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MGZ) in Martinsried. Die Entnahme der Polkörper erfolgt in unserem IVF-Labor, anschließend werden diese für die humangenetische Diagnostik versandt.

Weiter ausbauen konnten wir in den letzten Jahren die seit 2016 etablierte Präimplantationsdiagnostik (PID) in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik und Psychosomatik, die Paaren mit erblich bedingten schwerwiegenden Erkrankungen die Möglichkeit zur Vermeidung der Erbvariante beim Nachwuchs sichert (siehe Punkt 4.2).

Seit 2011 sind wir zudem offiziell Mitglied des PGD-Consortiums der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) und tragen durch die Bereitstellung von Daten der PKD und PID aktiv zu wissenschaftlichen Auswertungen bei.

Eine erfolgreiche Kinderwunschbehandlung schließt viele Fachrichtungen ein. Dazu zählen die andrologischen Fächer Urologie und Andrologie in der Dermatologie, die Humangenetik, die internistische Endokrinologie, die Psychologie und viele mehr. Die Strukturierung der Kinderwunschbehandlung als interdisziplinärer Ansatz ist deshalb weiterhin ein erklärtes Ziel für die nächsten Jahre, basierend auf bereits gemeinsam etablierten Kooperationen.

4.2 PID-Zentrum

Abt. Gyn. Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Prof. Dr. Thomas Strowitzki
Prof. Dr. Ariane Germeyer

Institut für Humangenetik
Prof. Dr. Christian Schaaf
Prof. Dr. Maja Hempel
Dr. Karin Hinderhofer
Dr. Alexandra Tibelius

Abbildung: Trophektodermbiopsie



Gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik sind wir 2015 als Zentrum für Präimplantationsdiagnostik (PID) in Baden-Württemberg benannt worden. Die Akkreditierung ist im Mai 2020 von den zuständigen Behörden für weitere 5 Jahre verlängert worden. Für die erfolgreiche Implementierung der PID im IVF-Labor konnten wir auf unsere langjährige Erfahrung bei der Blastozystenkultur, der Kryokonservierung von Blastozysten mittels Vitrifikation, sowie der Proben-vorbereitung für eine humangenetische Diagnostik im Rahmen der PKD zurückgreifen. Neu etabliert wurde die Biopsie trophektodermer Zellen der Blastozyste.

In den Jahren 2021-2022 haben wir 47 Embryotransfers nach durch die Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik bei der Landesärztekammer Baden-Württemberg genehmigtem Antrag durchgeführt mit bis dato 15 Geburten bzw. weiterlaufenden Schwangerschaften.

Die Ergebnisse sind außerordentlich gut und das PID-Zentrum ist eine fest etablierte Größe.

	2021	2022
Grav.-Rate/ET	30,8%	52,4%
Geburten	5	9

In unserer Studie zur Nachuntersuchung der geistigen und motorischen Entwicklung dieser Kinder im Vergleich zu Kontrollen im Alter von 2 und 8 Jahren sind bislang in enger Zusammenarbeit mit der Kinderklinik 8 Kinder nach PID und 16 Kinder nach IVF bzw. ICSI als Kontrollen ohne Auffälligkeiten zum 2. Geburtstag nachuntersucht worden.

Somit haben wir unser PID-Programm sehr erfolgreich fest etabliert.

4.3 Fertilitätsprotektion-FertiProtekt

Leitung: Prof. Dr. Ariane Germeyer



Die Dietmar Hopp Stiftung, der insbesondere eine optimale Patientenversorgung am Herzen liegt, hat den Bedarf der fertiprotektiven Beratung von Patientinnen vor ovarschädigender Therapie erkannt und eine Stelle zur Fertilitätsprotektion in unserer Abteilung geschaffen, die bis 2023 finanziert ist.

Steigende Überlebensraten bei jungen Krebspatientinnen verbunden mit dem Wunsch einer späteren Familiengründung haben in den letzten Jahren das Bewusstsein und die Notwendigkeit für effektive fertilitätskonservierende Maßnahmen vor zytotoxischen Therapien gestärkt (siehe www.fertiprotekt.de).

Mithilfe der Förderung durch die Dietmar Hopp Stiftung haben wir uns zum Ziel gesetzt, allen Frauen zeitnah bei Neudiagnose einer Krebserkrankung oder

interventionsbedürftigen benignen Erkrankungen eine Beratung zu fertilitätsershaltenden Maßnahmen anzubieten.

Wir führen im Rahmen des Netzwerks FertiProtekt alle weltweit verfügbaren fertilitätsprotektiven Techniken durch und sind eines der führenden deutschen Zentren auf diesem Gebiet. Dazu gehören neben der regulären **In-vitro-Fertilisation** die **In-vitro-Maturation**, die **Kryokonservierung von Oozyten mittels Vitrifikation** und die **Kryokonservierung von Ovarialgewebe**, sowie die **Transposition von Ovarien**.

Wissenschaftlich haben wir beginnend 12/2017 die zusätzliche Gewinnung von unreifen Eizellen aus entnommenem Ovargewebe mit anschließender Nachreifung in vitro untersucht (Ethikvotum S222-2017). Auch dieses Projekt wird großzügig von der Dietmar Hopp Stiftung gefördert.

Nicht zuletzt wird zur zusätzlichen Ovarprotektion unter Chemotherapie die Ruhigstellung der Eierstöcke durch eine **GnRH-Analoga-Behandlung**, soweit onkologisch vertretbar, angeboten. Eine Kombination der o.g. Techniken ist in ausgewählten Fällen möglich. Die Summe aller Techniken eröffnet die Möglichkeit einer individualisierten Durchführung fertilitätsprotektiver Maßnahmen, abhängig vom patienteneigenen Sicherheitsbedürfnis. Es besteht eine enge Kooperation mit den onkologischen Zentren in der Heidelberger Universität. Zu diesen zählen neben dem NCT die internistische Onkologie sowie die pädiatrische Onkologie, an die unsere Fertilitätsprotektionssprechstunde, die täglich beratend zur Verfügung steht, gut angebunden ist. Zur Gewährleistung der besseren Versorgung hat Frau Prof. Germeyer darüber hinaus bei zahlreichen Kongressen, aber auch in Einzelvorträgen in Kliniken der näheren und weiteren Umgebung immer wieder über fertilitätsershaltende Maßnahmen, sowie deren Nutzen und Risiken referiert.

Seit Februar 2013 ist Frau Prof. Germeyer im Vorstand des Netzwerkes FertiPROTEKT e.V. aktiv (zuletzt 3/2017-3/2022 als 1. Vorsitzende, derzeit als Beisitzerin). Das Netzwerk kümmert sich um die flächendeckende einheitliche Therapie, sowie die adäquate Dokumentation mit dem Ziel der Qualitätssicherung, aber auch der Verbesserung der einzelnen Beratungen der Fertiprotektion.



Im Jahre 2021 haben wir 99 Betroffene beraten, 2022 waren es 64 Patientinnen. Die Reduktion der Patientenzahlen ist der Tatsache geschuldet, dass eine

externe Lagerung durch den Gesetzentwurf mit Kostenübernahme durch die Krankenkasse plötzlich nicht mehr möglich war (s.u. bei Androprotekt).

Hinzu kommen Beratungen von Patientinnen nach abgeschlossener Chemotherapie (zuletzt 32 im Jahre 2021 und 32 im Jahre 2022), die nach mehrjähriger Rezidivfreiheit den Kinderwunsch angehen möchten, eine hormonelle Analyse mit Beratung wünschen oder auch eine hormonelle Substitution nach stattgehabter Therapie benötigen u.a. zum Erhalt der Knochengesundheit.

Seit 06/2020 bieten wir zudem eine Androprotektberatung für Männer an. Wir haben im Jahr 2021 und 2022 51 bzw. 6 Patienten diesbezüglich beraten. Der Einbruch der Zahlen ist der Tatsache geschuldet, dass durch die Kostenübernahme durch die Krankenkasse eine Auslagerung in eine externe Kryobank derzeit nicht statthaft ist und die hausinternen Lagerkapazitäten erschöpft waren. Ein neues Kryokonservierungssystem ist daher durch das aufwendige Genehmigungsverfahren beantragt worden und wird 2023 etabliert.

4.4 Endokrine Ambulanz

Leitung: Prof. Dr. Ariane Germeyer
Dr. Petra Frank-Herrmann, FÖÄ



In der Hormonsprechstunde werden Patientinnen mit unterschiedlichen gynäkologisch-endokrinologischen Krankheitsbildern behandelt. Die Hormonambulanz unserer Abteilung hat besonders in der Endometriosesprechstunde, der Abortsprechstunde und der **DSD-Sprechstunde** (Differences or Disorders of Sex Development) ein stetiges Wachstum zu verzeichnen. Jährlich kommen ca. 10-15 Patientinnen mit 46,XY-DSD hinzu: 5 mit kompletter Androgenresistenz, ca. 3-4 mit 46,XY-Gonadendysgenese und vereinzelt gemischte Gonadendysgenesen (45,X 46,XY) und Androgensynthesestörungen (eventfalls 46,XY). Dazu

sehen wir wöchentlich Patientinnen mit Ullrich Turner-Syndrom.

Ein spezielles Programm befasst sich mit der Abklärung der vorzeitigen Ovarialerschöpfung (**POF/POI-Syndrom**) sowohl von endokrinologischer als auch von genetischer Seite. Zu dieser Fragestellung betreuen wir die größte Patientenzahl in Deutschland mit inzwischen über 510 Patientinnen.

Im Rahmen der Zyklusdiagnostik liegt neben dem eigens dargestellten Schwerpunkt der **natürlichen Familienplanung** (ca. 70 Beratungen/Jahr) das Augenmerk auf der Diagnostik und Therapie der **Hyperprolaktinämie** sowie auf der Abklärung der **Schilddrüsenfunktion**, soweit sie für gynäkologische Fragestellungen von Belang ist. Die Betreuung erfolgt in enger Kooperation u.a. mit der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Klinik.

Zahlreiche Patientinnen stellen sich wegen **Androgenisierungserscheinungen** (z.B. Akne vulgaris, Hirsutismus, Alopezie) unterschiedlicher Ausprägung vor. Patientinnen mit einem **PCO-Syndrom** sind die größte Gruppe von Patientinnen mit erhöhten männlichen Hormonen. Auch die Betreuung von Patientinnen mit einem PCO-Syndrom erfolgt allumfassend in unserem Team und stellt einen bedeutenden Schwerpunkt dar. Wir bieten diesen Frauen symptomorientierte, etablierte Therapieoptionen an und zudem neueste Therapieansätze in ausgewählten Studien.

Die **kinder- und jugendgynäkologische Sprechstunde** umfasst das gesamte gynäkologische Spektrum von der Labiänsynechie, unspezifischen Vulvovaginitis, Lichen sclerosus bis hin zu pubertären und hormonellen Entwicklungsstörungen z.B. Pubertas praecox, Pubertas tarda. Wir sehen 10-20 Kinder und Jugendliche/Woche.

Seit 2010 sind wir dazu als aktiver Kooperationspartner innerhalb des ZSE (**Zentrum für Seltene Erkrankungen**) auch mit der Sektion der pädiatrischen Endokrinologie unserer Kinderklinik vernetzt. Die Transition der Patienten mit DSD, die bereits seit der Geburt oder seit dem Kindesalter in der Kinderklinik erkannt und behandelt werden, erfolgt seitdem nach der Pubertät nahtlos in unserer Spezial-Sprechstunde unter der Leitung von Frau Dr. Frank-Herrmann (40 Patientinnen/Jahr).

Bei Patientinnen mit **klimakterischen Beschwerden** liegt unser Schwerpunkt auf der Bewertung eines individuellen Beschwerde- und Risikoprofils. Wir beraten auch über nicht-hormonelle Alternativen bzw. individuell risikoadaptiert über die Vor- und Nachteile einer Hormonbehandlung.

Des Weiteren betreuen wir in Zusammenarbeit mit der sportmedizinischen Abteilung der Medizinischen Klinik Leistungssportlerinnen bei gynäkologischen Fragestellungen und Problemen (20-30 Patientinnen/Jahr).

Die Hormonsprechstunde ist auch Anlaufstelle für zahlreiche Patientinnen mit unterschiedlichen Risikofaktoren (z.B. Status nach Thrombose, familiäre kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Status nach kardiovaskulären Erkrankungen bei der Patientin selbst, Langzeitmedikation bei Epilepsie, rheumatische Erkrankungen, Asthma, Allergien, angeborene Stoffwechselerkrankungen etc.) mit der Frage, ob eine hormonale Kontrazeption, eine Hormonbehandlung bei Endometriose oder eine Hormonersatztherapie möglich sind.

4.5 Endometriosezentrum

Leitung: Prof. Dr. Ariane Germeyer

Die Betreuung von Frauen mit Endometriose ist ein fester Bestandteil unserer Abteilung. Pro Jahr beraten und behandeln wir mehrere 100 Patientinnen mit Endometriose und sind damit eines der größten Zentren im gesamten süddeutschen Raum. Die Zuweisung erfolgt zum großen Teil durch niedergelassene Fachkollegen. Von zunehmender Bedeutung sind aber auch Selbsthilfegruppen und Patientinnenforen im Internet: Über diese Wege finden vor allem Frauen mit ausgeprägter chronischer Endometriose und langer Krankheitsgeschichte den Weg zu uns. Mit der Selbsthilfegruppe haben wir eine rege und erfolgreiche Zusammenarbeit.

Basis der Endometriosebehandlung sind die **medikamentöse** und die **operative Therapie**. Durch die enge Zusammenarbeit mit der Schmerzsprechstunde der Anästhesiologie und dem Zentrum für psychosoziale Medizin, aber auch der engen Kooperation mit der Chirurgie, der Urologie und der Radiologie, bieten wir ein interdisziplinäres Team.

Besonders wichtig ist uns die psychologische Betreuung unserer Patientinnen, die in sehr enger Kooperation mit dem Institut für Medizinische Psychologie erfolgt. Zahlreiche Patientinneninformationen wurden hier gemeinsam entwickelt, die den Patientinnen, aber auch deren Partnern helfen mit der Erkrankung umzugehen. In diesem Rahmen laufen auch Studien, die die bessere langfristige Betreuung gewährleisten sollen.

Das Einzugsgebiet unserer Patientinnen erstreckt sich weit über die Grenzen von Baden-Württemberg und Hessen hinaus. Ein besonderes Anliegen ist uns, in

unserer Spezialsprechstunde die umfassende Beratung und Aufklärung über die Ursache der Erkrankung und diagnostische und therapeutische Möglichkeiten anzubieten. Somit werden erkrankte Frauen zu selbstbestimmten Entscheidungen und zur Mitarbeit befähigt.

Auch heute noch ist eine rege Öffentlichkeitsarbeit wichtig, um das Bewußtsein für dieses oft erst spät diagnostizierte Krankheitsbild zu schärfen. So findet einmal im Jahr der **Tag der Endometriose** (8. November) statt, der gemeinsam mit der Selbsthilfegruppe Baden-Württemberg ausgerichtet wird.

4.6 Natürliche Fertilität

Leitung: Dr. Petra Frank-Herrmann (FOÄ)
Dr. Nefeli Malliou-Becher

In der Sprechstunde „Natürliche Fertilität“ führen wir Beratungen zum erweiterten Zyklusmonitoring, zur Selbstbeobachtung des fertilen Fensters und zur Natürlichen Familienplanung (**NFP**) durch. Patientinnen mit Kinderwunsch können ihr Fertilitätsoptimum im individuellen Zyklus selbst aktuell feststellen. Bei Kontrazeptionswunsch wird über eine sichere natürliche Familienplanungsmethode (symptomthermale Methode) beraten. Die Methode ist unter dem Begriff **„Sensiplan“** exakt definiert und etabliert. Bei Zyklusstörungen wird die Kenntnis des individuellen fertilen Fensters zum Timing der Ovulations- und Lutealphasendiagnostik und zur Beurteilung des Schweregrads der Ovarialinsuffizienz herangezogen. Insgesamt soll die Patientin dadurch aktiver in das diagnostisch-therapeutische Geschehen einbezogen werden.

2006 wurde das Forschungsprojekt NFP mit der NFP-Zyklusdatenbank von der Universität Düsseldorf an unsere Abteilung übertragen. Die NFP-Zyklusdatenbank beinhaltet aktuell mehr als 44.000 Zyklusaufzeichnungen von fast 2.000 Frauen. Ebenso ist die Geschäftsstelle der Sektion „Natürliche Fertilität“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) bei uns angesiedelt (www.sektion-natuerliche-fertilitaet.de).

Im Zuge der zunehmenden Nutzung von Zyklus- und Verhütungs-Apps ist das Interesse an der Natürlichen Familienplanung gestiegen. Seit einigen Jahren bildet deshalb die Bewertung der laufend auf den Markt kommenden Zyklus-Apps inkl. neuer Messsysteme, die das fertile Fenster anzeigen, einen weiteren Schwerpunkt.

Prof. Strowitzki ist seit 2008 wissenschaftlicher Beirat der Kommission Ehe und Familie des Bereichs Pastoral der Deutschen Bischofskonferenz. Seit 2014 ist Frau Dr. Frank-Herrmann Mitglied der Expertengruppe "Non-hormonal methods of contraception" der European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC).

Im Rahmen von HeiCuMed findet eine Vorlesung zur Natürlichen Familienplanung statt, ebenso regelmäßige Fortbildungen für Hebammen-schülerinnen.

4.7 Habituelle Abortneigung

Leitung: Prof. Dr. Ruben Kuon (FOA)

Die Sprechstunde für wiederholte Fehlgeburten ist seit vielen Jahren eine zentrale Anlaufstelle für Paare mit habituellen Frühaborten, Spätaborten oder im Z. n. intrauterinem Fruchttod. Die Sprechstunde findet an zwei Tagen in der Woche statt. Es werden ca. 250 Paare pro Jahr betreut.

Im Rahmen eines standardisierten, strukturierten und stufenweise diagnostischen Konzeptes findet eine umfangreiche Aufklärung und Abklärung der unterschiedlichen Risikofaktoren statt. Aus den Ergebnissen dieser Diagnostik leitet sich ein individuelles Therapieschema für die nachfolgende Schwangerschaft ab. Grundlage hierfür ist auch die 2018 erarbeitete S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten, welche im Mai 2022 aktualisiert wurde und nun bis 2025 Gültigkeit besitzt. Herr Prof. Dr. Kuon war hier federführend beteiligt.

Aufgrund der interdisziplinär-vernetzten Strukturen können wir den Paaren im Rahmen der Sprechstunde die Abklärung aller derzeit etablierten Abortursachen anbieten. Durch die Kooperation mit verschiedenen Fachgebieten wird eine zeit- und kostenintensive Abklärung über verschiedene andere Sprechstunden vermieden.

Neben der Diagnostik etablierter Risikofaktoren kann im Einzelfall eine weiterführende immunologische Diagnostik sinnvoll sein. Hierbei können immunologische/infektiologische Faktoren im Blut als auch lokal in der Schleimhaut der Gebärmutter, dem Endometrium, untersucht werden.

Bereits seit 2011 besteht hierfür eine enge Kooperation mit der Transplantationsimmunologie der Universität Heidelberg, Prof. Daniel. Im Falle von immunologischen Auffälligkeiten, wie beispielsweise einer erhöhten Anzahl an peripheren oder uterinen Killerzellen kann im

Einzelfall eine immun-modulatorische Behandlung im Rahmen eines individuellen Heilversuches erfolgen.

Neben reproduktionsimmunologischen Studien werden seit dem Jahr 2018 in Kooperation mit dem Institut für Medizinischen Psychologie der Universitätsklinik Heidelberg, Prof. Dr. Wischmann, auch psychologische Fragestellungen wissenschaftlich bearbeitet. Hierbei werden die psychologische Belastungssituation und die Verarbeitungsmechanismen sowohl der Patientin als auch des Partners ausführlich evaluiert, was eine Besonderheit der Studie darstellt. Die Ergebnisse wurden in mehreren Publikationen in hochrangigen Journalen veröffentlicht. Sie weisen auf die hohen Risiken der betroffenen Paare für psychische Erkrankungen wie Depression, Angst- und posttraumatischer Belastungsstörung hin. Eine empathische Betreuung der Paare, die von der schwerwiegenden Erfahrung von wiederkehrenden Fehlgeburten betroffen sind, ist uns ein besonderes Anliegen.

Das Therapiekonzept bei Frauen mit wiederholten Fehlgeburten beruht primär auf Evidenz-basierten Behandlungen. Aufgrund der teilweise uneinheitlichen Datenlage (u.a. für die Therapie anatomischer Auffälligkeiten wie Synechien/Uterusseptum) ist eine Beratung unter sorgfältiger Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren von großer Bedeutung. Die Betreuung der Patientinnen in der nachfolgenden Schwangerschaft kann zusammen mit dem Frauenarzt und der Schwangerenambulanz der Frauenklinik erfolgen.

4.8 Fertilitätschirurgie, Myomambulanz

Leitung: Prof. Dr. Thomas Strowitzki
Prof. Dr. Ariane Germeyer

Weiterführende operative Diagnostik und chirurgische Maßnahmen zur Verbesserung der Fertilität sind ein wichtiger Schwerpunkt unserer Abteilung.

Mehr als 90% der Eingriffe werden hierbei minimal-invasiv, d.h. laparoskopisch bzw. hysteroskopisch durchgeführt. Zu unserem Spektrum zählen die Myomchirurgie bei Kinderwunsch, die Tubenchirurgie bei Eileiterverschlüssen, die Endometriosesanierung, resektionshysteroskopische Eingriffe bei uterinen Verwachsungen, submukösen Myomen oder Fehlbildungen sowie die Entfernung gutartiger Ovarbefunde. Komplikationen in der Frühschwangerschaft, wie z. B. Extrauterin graviditäten oder Frühaborte werden ebenfalls behandelt. Einschließlich der Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung werden an unserem Zentrum jährlich ca.

1000 ambulant durchgeführte Operationen vorgenommen.

Die Beratung und Aufklärung unserer Patientinnen erfolgt in unserer speziellen OP-Sprechstunde, in der Patientinnen mit entsprechenden Fragestellungen vorgestellt werden können und die neben der Vorbereitung auf die geplante Operation auch die Möglichkeit der postoperativen Befund-besprechung im individuellen Arzt-Patientinnen-Gespräch bietet.

	2021	2022
HSK/LSK, auch operativ	202	178
Operative HSK	53	31
HSK/Abrasio	58	76

Besonders anspruchsvoll ist die fertilitätschirurgische Beratung bei Frauen mit Myomen und unerfülltem Kinderwunsch, die sich grundsätzlich von der Beratung bei abgeschlossener Familienplanung unterscheidet. Ohne begleitende klinische Symptomatik müssen Myome bei Kinderwunsch nicht in jedem Fall entfernt werden. Um dies individuell mit der Patientin entscheiden zu können haben wir eine spezielle Myomambulanz für Kinderwunschpatientinnen.

Abbildung: Fertilitätschirurgie



4.9 Endometrium und Implantation

Prof. Dr. Ariane Germeyer
 Julia Jauckus
 Birgit Messmer
 Dr. Shabnam Fayezi (Postdoc)
 Dr. Anne Marshall
 Dr. Sabine Keß
 Dr. Nefeli Malliou-Becher
 Dr. Marina Sourouni

Als zentraler Punkt zur Verbesserung der Schwangerschaftsraten wird die optimale fetomaternalen Interaktion betrachtet. Deshalb beschäftigen wir uns mit der Vorbereitung der maternalen Gegebenheiten zur Verbesserung der Einnistungsbedingungen des Embryos in das Endometrium. Von besonderem Interesse sind dabei

die Interaktion der unterschiedlichen endometrialen Zellkompartimente sowie die Einflüsse parakriner Faktoren (u.a. von Einflussfaktoren der Granulosazellsekrete) auf lokaler Ebene, die die Einnistung beeinflussen können. Neu etablieren wollen wir darüber hinaus ein 3-D in vitro Modell, um die Einflüsse spezifischer analysieren zu können.

Abbildung: Im Forschungslabor



Der parakrine Einfluss von Granulosazellen sezernierter Exosome und deren Lipide werden derzeit auf die lokalen endometrialen Gen- und Proteinexpressionsveränderungen näher analysiert.

Die translationale Forschung von der „bench“ zur „bedside“ beinhaltet die Analyse von möglichen maternalen Einflussfaktoren (messbar im Serum), wie die maternale Protein- oder Lipidexpression im Blut, die sich womöglich auf die Implantationsfähigkeit auswirken kann. Dies ermöglicht uns ggf. prospektiv die Schwangerschaftschancen abzuschätzen und ggf. zu verbessern durch einen individuellen Therapieansatz.

Ein weiterer klinischer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe sind Biomarker im Blut der schwangeren Frau, die eine prognostische Aussage zur Intaktheit einer frühen Schwangerschaft ermöglichen sollen, um die Sorge der Frauen um Frühaborte zu reduzieren. Erste Biomarker, die diesbzgl. in einer Pilotanalyse detektiert wurden, werden derzeit validiert.

4.10 Reproduktionsgenetik

Prof. Dr. rer. nat. Peter H. Vogt (bis 31.12.2022)
 Dr. med. Julia Rehnitz (Stellvertreterin)
 Dr. Maria Krivega
 Dr. Nguyen, Xuan Phuoc (Postdoc, bis 10/2022)
 Jutta Zimmer (TA)
 Ulrike Bender (TA)

Mit Gründung der Sektion für Reproduktionsgenetik im Jahre 2002 hat die Abteilung neue Wege in der Vernetzung von Grundlagenforschung und klinischer Anwendung der experimentellen Reproduktions-

medizin beschränkt. Ziel war es, mit Hilfe von Prof. Vogt Grundlagenforscher auf dem Gebiet der Humangenetik in den genetischen Ursachen männlicher und weiblicher Infertilität direkt in der Klinik der Reproduktionsmedizin weiterzubilden und die Ergebnisse mit den klinischen Daten aus dem IVF-Labor zu vernetzen. Ebenfalls sollten umgekehrt für das IVF-Labor mit gezielter molekulargenetischer Diagnostik infertile Männer und Frauen auf potentielle genetische Ursachen ihrer Infertilität untersucht werden. Dazu wurde auf weiblicher Seite eine Expressionsdiagnostik sogenannter POF/POI-Kandidatengene des X-Chromosoms (z.B. *FMR1* aus POF/POI-1; *XIST* aus POF/POI-2; *DDX3X*, aus POF/POI-3) für Leukozyten der Patienten etabliert um zu klären, ob sich bereits über diese nicht-invasive Materialquelle pathologische Expressionsmuster in den Keimzellen der Patienten erkennen lassen, d.h. die dann auch in den noch vorhandenen Follikeln dieser Patienten vorliegen.

Die direkte Nutzung von Zellen aus den Follikeln dieser Patientinnen für solch eine Expressionsdiagnostik ist naturgemäß nur möglich, wenn die betreffenden POF/POI Kandidatengene in den somatischen Begleitzellen (z.B. Granulosazellen, Cumuluszellen) zur Expression kommen.

Unsere systematische POF/POI-Studie führte uns hier in den letzten Jahren zu dem wichtigen Ergebnis, dass *FMR1* in der POF-1 Region, ein Gen mit hoher Mutationsfrequenz im CGG Triplett-Muster von Exon 1, tatsächlich in den Granulosazellen variabel exprimiert wird.

Frau Dr. Rehnitz wurde dazu bereits 2014 ein DFG-Forschungsprojekt bewilligt mit dem Ziel die Funktion von *FMR1* bei der Eizellreifung in Granulosazellen auf molekularer Ebene zu entschlüsseln. Eine Fortführung des Projektes um weitere 3 Jahre wurde 2018 von der DFG bewilligt. Für diese Studie wurden bislang 480 Patientinnen aus der Kinderwunschambulanz rekrutiert, die entweder nach hormoneller Stimulation und Eizellentnahme durch eine gestörte Eizellreifung sog. "poor responder" (POR) auffielen oder bei „normal response“ (NOR) der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Es konnte erkannt werden, daß der Promoter des *FMR1* Gens in POR- und NOR- Patienten tatsächlich eine unterschiedliche epigenetische Signatur in 3 CG-reichen Domänen aufwies, deren Methylierungsgrad wiederum die Expression von *FMR1* in Granulosazellen moduliert. Zudem wurde ein erster Zusammenhang von *FMR1*/FMRP-Expression in diesen Zellen zur Aktivität des mTOR-Signalweges erkannt, der für die humane Eizellreifung eine bekannte Schlüsselfunktion übernimmt. Seit 10/2019 ist Dr. Nguyen mit an diesem Projekt tätig. Der Forschungsbereich wurde deshalb um weitere Teilgebiete erweitert. So wird zum einen auf Proteinebene der Einfluss der RAN-Translation im Fragilen X assoziierten POI (FXPOI) untersucht und zum anderen weitere assoziierte Signalwege der

Follikulogenese an Granulosazellen und nun auch in Follikelflüssigkeit analysiert.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt der Sektion sind Untersuchungen zum tatsächlichen Gonadoblastom-Risiko bei Patienten mit dysgenetischen Gonaden und einem Y-Chromosom im Chromosomensatz (DSD-XY Patienten). Das Y-Chromosom kann bei diesen Frauen in den noch vorhandenen Keimzellen des dysgenetischen Gonadengewebes eine Serie von Y-Genen exprimieren, die physiologisch eigentlich nur für die Spermatogonien-Proliferation in der Keimbahn des Mannes wichtig sind. Es wird deshalb vermutet, dass ihre Expression in den entarteten Spermatogonien im Gonadengewebe der Frau ein hohes Risiko für die Entwicklung von Gonadoblastomen und Dysgerminomen birgt. Sie werden deshalb auch Gonadoblastoma Y (GBY) Kandidatengene genannt. Klinisch wird den DSD-XY Frauen mit Expression von GBY bisher meist eine komplette Gonadektomie empfohlen. Diese pauschale klinische Konsequenz muss man nun heute kritisch in Frage stellen.

Die bisherige immunohistochemische Diagnostik mit spezifischen Antisera für jedes GBY-Kandidatenprotein in den Keimzellen von DSD-Patienten mit CAIS/PAIS oder mit Swyer-Syndrom hat nämlich gezeigt, dass die GBY-Expression sehr variabel und auch in Keimzellen ohne Tumor-Phänotyp sichtbar ist. Für die klinische Abschätzung des tatsächlichen Tumorrisikos in den Keimzellen dieser Patienten wurde der diagnostische Wert des OCT3/4-Pluripotenzfaktors erkannt, sowie eine hohe GBY-Expression, die dazu parallel zu beobachten ist. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse mit 40 DSD-XY Patienten wurde in der Zeitschrift „Human Reproduction“ publiziert. Klinisch arbeitet die Sektion hier sehr eng mit Frau Dr. Petra Frank-Herrmann aus der Hormonambulanz und mit Prof. Dr. Markus Bettendorf aus der Kinderklinik auch im Rahmen des Zentrums „Seltene Erkrankungen“ (ZSE) bei der klinischen Beratung von Kindern und Frauen nach der Pubertät zusammen (TRANSLATE-NAMSE Projekt). Für die verschiedenen DSD-Patientengruppen wurde dazu eine Datenbank etabliert, die helfen wird, die sehr unterschiedlichen endokrinologischen Phänotypen in den verschiedenen DSD-Patientengruppen weiter zu differenzieren, um ihnen dann auch erfolgreich eine individuell ausgerichtete Hormonersatz-Therapie anbieten zu können.

Die AZF-Gendeletionsdiagnostik ist insbesondere wichtig für Patienten mit wenig oder fehlenden reifen Spermien in ihrem Ejakulat (Azoospermie; hochgradige Oligozoospermie), aber wohl in ihrem Hodengewebe. Haben diese Patienten eine komplette AZFa- oder AZFb-Deletion, ist auch das Auffinden reifer Spermien in ihrem Hodengewebe nicht zu erwarten; bei einer AZFc-Deletion dagegen ist das Auffinden testikulärer reifer Spermien auch im Hodengewebe mit hoher

Wahrscheinlichkeit möglich. Allerdings werden Spermien mit AZFc-Deletionen mit Hilfe des ICSI-Protokolls dann auf die männlichen Nachkommen dieser Patienten vererbt. Damit besteht das Risiko, dass sich in der frühen Embryogenese diese AZFc-Deletionen erweitern und sogar somatische Zellen ohne Y Chromosom (45,Xo Zellen) entstehen können. Zusätzliche Störungen bei der Gonadendifferenzierung in diesen Nachkommen sind deshalb nicht auszuschließen und wurden bereits in der Literatur beschrieben.

4.11 Reproduktionsimmunologie

Prof. Dr. Ruben Kuon

Bei der Implantation des Embryos und der Entwicklung einer Schwangerschaft spielen außergewöhnliche immunologische Prozesse eine Rolle. Der Fetus stellt ein semi-allogenes Transplantat dar, welches das maternale Immunsystem kontinuierlich herausfordert. An der materno-fetalen Grenzzone finden immunologische Reaktionen statt, die streng reguliert werden müssen und Teil der physiologischen Anpassungsprozesse während der gesamten Schwangerschaft sind.

Implantationsversagen und gestörten Schwangerschaftsverläufen wie Früh- und Fehlgeburten können immunologische Fehlregulationen zugrunde liegen.

Die immunologische Interaktion zwischen Mutter, Embryo, Fetus und Neugeborenem zu erkennen, zu verstehen und zu regulieren sind die großen Herausforderungen in der Reproduktionsimmunologie. Ein besseres Verständnis dieser Prozesse kann nur durch eine interdisziplinäre Betrachtung geschehen. Deshalb versteht sich unsere Arbeitsgruppe als ein Baustein einer vernetzten Kollaboration mit Arbeitsgruppen der Geburtshilfe, Kinderheilkunde (Kooperation mit Dr. H. Hudalla; Neonatologie, Universitätsklinikum Heidelberg AG Perinatale Immunologie) und der Transplantationsmedizin (Kooperation mit Prof. Dr. V. Daniel, Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Heidelberg).

Ein Ziel unserer Bemühungen ist die Identifizierung gemeinsamer immunologischer Muster und Pathways, von denen wir erwarten, dass sie für die reproduktive und perinatale Immunität einzigartig sind. Ein Schwerpunkt der interdisziplinären Projekte liegt auf einer frühen translationalen Anwendung. Neben der Etablierung einer immunologischen Diagnostik (peripher: Blut; lokal: Endometrium) bei Implantationsversagen und wiederkehrenden Fehlgeburten steht die Entwicklung risikofaktor-spezifischer Therapiemodelle im Fokus.

5 Publikationen

5.1 Originalpublikationen 2021

Human Reproduction Update, Vol.27, No.3, pp. 460-473, 2021

Advance Access Publication on December 30, 2020 doi:10.1093/humupd/dnaa256

human
reproduction
update

Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes—a systematic review and meta-analysis

Thomas Strowitzki^{1,2*}, Thomas Bruckner², and Sabine Roesner¹

¹Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Heidelberg University, 69121 Heidelberg, Germany; ²Institute for Medical Biometry and Informatics, Heidelberg University, 69121 Heidelberg, Germany

*Correspondence address: Department of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 460, 69121 Heidelberg, Germany. Email: thomas.strowitzki@med.uni-heidelberg.de | https://orcid.org/0000-0002-7291-8334

Rehnitz J, Youness B, Nguyen XP, Dietrich J, Roesner S, Messmer B, Strowitzki T, Vogt PH. FMR1 expression in human granulosa cells and variable ovarian response: control by epigenetic mechanisms. *Mol Hum Reprod* (2021) 27(2):gaab001

Strowitzki T, Bruckner T, Roesner S. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction with in-vitro matured oocytes—a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* (2021) 27:460-473

Strowitzki T. Advanced diagnosis of polycystic ovary syndrome—new prediction models with standard parameters. *Fertil Steril* (2021) 115:92-93

Vomstein K, Herzog A, Voss P, Feil K, Goeggl T, Strowitzki T, Toth B, Kuon RJ. Recurrent miscarriage is not associated with a higher prevalence of inherited and acquired thrombophilia. *Am J Reprod Immunol* (2021) 85:e13327

Vogt PH, Bender U, Deibel B, Kiesewetter F, Zimmer J, Strowitzki T. Human AZFb deletions cause distinct testicular pathologies depending on their extensions in Yq11 and the Y haplogroup: new cases and review of literature. *Cell Biosci* (2021) 11:60

Lange C, Machado Weber A, Schmidt R, Schroeder C, Strowitzki T, Germeyer A. Changes in protein expression due to metformin treatment and hyperinsulinemia in a human endometrial cancer cell line. *PLoS One* (2021) 16(3):e0248103

Freis A, Roesner S, Marshall A, Rehnitz J, von Horn K, Capp E, Dietrich JE, Strowitzki T, Germeyer A. Non-invasive Embryo Assessment: Altered Individual Protein Profile in Spent Culture Media from Embryos Transferred at Day 5. *Reprod Sci* (2021) 28:1866-1873

Rehnitz J, Capp E, Messmer B, Nguyen XP, Germeyer A, Freis A, Dietrich JE, Hinderhofer K, Strowitzki T, Vogt PH. FMR1 and AKT/mTOR Signaling in Human Granulosa

Cells: Functional Interaction and Impact on Ovarian Response. *J Clin Med* (2021) 10:3892

Vogt PH, Zimmer J, Bender U, Strowitzki T. AZFa candidate gene UTY and its X homologue UTX are expressed in human germ cells. *Reprod Fertil* (2021) 2:151-160

Vomstein K, Feil K, Strobel L, Aulitzky A, Hofer-Tollinger S, Kuon RJ, Toth B. Immunological Risk Factors in Recurrent Pregnancy Loss: Guidelines Versus Current State of the Art. *J Clin Med* (2021) 10:869

Kuon RJ, Berger R, Rath W. 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth - A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account the PROLONG Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd* (2021) 81:61-69

Strobel L, Vomstein K, Kyvelidou C, Hofer-Tollinger S, Feil K, Kuon RJ, Ebner S, Troppmair J, Toth B. Different Background: Natural Killer Cell Profiles in Secondary versus Primary Recurrent Pregnancy Loss. *J Clin Med* (2021) 10:194

Ehrbar V, Germeyer A, Nawroth F, Dangel A, Findekle S, Urech C, Rochlitz C, Stiller R, Tschudin S. Long-term effectiveness of an online decision aid for female cancer patients regarding fertility preservation: Knowledge, attitude, and decisional regret. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2021) 100:1132-1139

5.2 Originalpublikationen 2022

Rehnitz et al.
Reproductive Biology and Endocrinology (2022) 20:44
<https://doi.org/10.1186/s12958-022-00919-0>

Reproductive Biology
and Endocrinology

RESEARCH

Open Access

Activation of AKT/mammalian target of rapamycin signaling in the peripheral blood of women with premature ovarian insufficiency and its correlation with *FMR1* expression

Julia Rehnitz^{1*}, Birgitta Messmer¹, Ulrike Bender¹, Xuan Phuoc Nguyen¹, Ariane Germeyer¹, Katrin Hinderhofer¹, Thomas Strowitzki¹ and Edison Capp^{1,3}

Weinschenk S, Benrath J, Kessler E, Strowitzki T, Feisst M. Therapy With Local Anesthetics to Treat Vulvodynia. A Pilot Study. *Sex Med* (2022) 10:100482

Rehnitz J, Messmer B, Bender U, Nguyen XP, Germeyer A, Hinderhofer K, Strowitzki T, Capp E. Activation of AKT/mammalian target of rapamycin signaling in the peripheral blood of women with premature ovarian insufficiency and its correlation with *FMR1* expression. *Reprod Biol Endocrinol* (2022) 20:44

Nguyen XP, Vilkaite A, Messmer B, Dietrich JE, Hinderhofer K, Schäkel K, Strowitzki T, Rehnitz J. Expression of *FMRpolyG* in Peripheral Blood

Mononuclear Cells of Women with Fragile X Mental Retardation 1 Gene Premutation. *Genes (Basel)* (2022) 13:451

Weinschenk S, Weiss C, Benrath J, von Baehr V, Strowitzki T, Feißt M. Anti-Inflammatory Characteristics of Local Anesthetics: Inhibition of TNF- α Secretion of Lipopolysaccharide-Stimulated Leucocytes in Human Blood Samples. *Int J Mol Sci* (2022) 23:3283

Vogt PH, Besikoglu B, Bettendorf M, Frank-Herrmann P, Zimmer J, Bender U, Knauer-Fischer S, Choukair D, Sinn P, Doerr HG, Woelfle J, Heidemann PH, Lau YC, Strowitzki T. Sex chromosome DSD individuals with mosaic 45,Xo and aberrant Y chromosomes in 46,XY cells: distinct gender phenotypes and germ cell tumour risks. *Syst Biol Reprod Med* (2022) 1-11

Vogt PH, Rauschendorf MA, Zimmer J, Drummer C, Behr R. AZFa Y gene, *DDX3Y*, evolved novel testis transcript variants in primates with proximal 3'UTR polyadenylation for germ cell specific translation. *Sci Rep.* 2022 May 27;12(1):8954

Fayezi S, Mehdizadeh A, Germeyer A, Strowitzki T, Fayyazpour P, Nowrouzi Z, Zarezadeh R. Maternal erythrocyte fatty acid composition as a predictive marker for pregnancy health. *Biofactors* (2022) 48:763-778

Jansen C, Kuhlmann E, Scharli P, Schick M, Ditzen B, Langer L, Strowitzki T, Kuon RJ, Wischmann T. 'A sorrow shared ...': a qualitative content analysis of what couples with recurrent miscarriages expect from one another and their families and friends. *Hum Reprod Open* (2022) 3:hoaco32

Schick M, Germeyer A, Böttcher B, Hecht S, Geiser M, Rösner S, Eckstein M, Vomstein K, Toth B, Strowitzki T, Wischmann T, Ditzen B. Partners matter: The psychosocial well-being of couples when dealing with endometriosis. *Health Qual Life Outcomes* (2022) 20:86

Citrinovitz ACM, Hauke J, Jauckus J, Langhans CD, Schwarz K, Zorn M, Strowitzki T, Okun JG, Germeyer A. Glucose and fatty acids catabolism during in vitro decidualization of human endometrial stromal cells. *J Assist Reprod Genet* (2022) 39:2689-2697

Norouzi Z, Zarezadeh R, Mehdizadeh A, Niafar M, Germeyer A, Fayyazpour P, Fayezi S. Free fatty acids from type 2 diabetes mellitus serum remodel mesenchymal stem cell lipids, hindering differentiation into primordial germ cells. *Appl Biochem Biotechnol* (2022) Dec 10 doi:10.1007/212010-022-04204-z Online ahead of print.

Lotz L, Bender-Liebenthron J, Dittrich R, Häberle L, Beckmann MW, Germeyer A, Korell M, Sänger N, von

Wolff M, and FertiPROTEKT (Transplantation group).. Hum Reprod (2022) 37:2787-2796

5.3 Übersichten, case reports 2021

Vogt P, Zimmer J. Varianten der Geschlechtsentwicklung bei 46,XY-Frauen mit dem Risiko der malignen Entartung. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:46-52

Nawroth F, Germeyer A. Möglichekeiten der Fertilitätsprotektion. Forum Sanitas (2021) 4:13-15

Kentenich H, Strowitzki T. Bewegt sich was? Position der Parteien zu einem neuen Fortpflanzungsmedizin-gesetz. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:246-248

Strowitzki T. Hepatotoxizität selektiver Progesteronrezeptormodulatoren. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:228-231

Frank-Herrmann P, Freundl-Schütt T, Wallwiener LM, Baur S, Strowitzki T. Familienplanung mit ZyklusApps – ein Update. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:219-227

Toth B, Feil K, Zippl AL, Vomstein K, Strowitzki T. Bedeutung der Fertilitätschirurgie bei Kinderwunsch. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:143-151

Rehnitz J, Strowitzki T. Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI). Der Gynäkologe (2021) 54:495-505

Malliou-Becher MN, Vogt PH, Capp E, Frank-Herrmann P. Varianten der Geschlechtsentwicklung. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:2-10

Rehnitz J. Genetische Grundlagen bei Varianten der Geschlechtsentwicklung. Gynäkologische Endokrinologie (2021) 19:11-18

Langer L, Germeyer A. Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und Fertilitätsstörungen. Forum Sanitas (2021) 1:3-5

Birkhäuser M, Boettcher B, Imthurn B, Germeyer A, Hadji P, Mueck AO, Neulen J, Thaler C, Wiegratz I, Wildt L. Neuer estrogenfreier Ovulationshemmer: Drospirenon 4mg (24/4) Frauenarzt (2021) 8:559-561

Weber ML, Germeyer A. Endometriosis and Menopause. Ther Umsch (2021) 78:441-446

Kuon R: Diagnostik bei wiederkehrenden Fehlgeburten: Immunologische Faktoren nicht

unterschätzen. Deutsche Hebammen Zeitschrift (2021) 73: 15–18

5.4 Bücher, Buchbeiträge 2021

Matthies LM, Strowitzki T, De Wilde LR, Wallwiener M. Management of Uterine Fibroids. In: The EBCOG Postgraduate Textbook of Obstetrics and Gynaecology – Gynaecology. Mahmood T, Savona-Ventura C, Messinis I, Mukhopadhyay S (Hrsg.) Cambridge University Press (2021) ISBN 978-1-108-49939-2, pp65-71

Strowitzki T. Sexualhormone. In: Schwabe U, Ludwig WD (Hrsg.) Arzneimittelverordnungs-Report 2020. Springer Verlag Berlin, Heidelberg (2021) ISBN 978-3-662-62167-7, pp833-848

Germeyer A. Ovulationsinduktion. In: Costa SD, Scharl A, Stute P, Janni W (Hrsg.) Die Gynäkologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. ISBN 978-3-662-47329-0, pp 1-5

Germeyer A. Reproduktionsmedizinische Techniken: Indikationen, Durchführung und Chancen (VZO,IUI, IVF, ICSI). In: Costa SD, Scharl A, Stute P, Janni W (Hrsg.) Die Gynäkologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. ISBN 978-3-662-47329-0, pp 1-5

5.5 Übersichten, case reports 2022

Kuon RJ, Vomstein K. Bedeutung natürlicher Killerzellen in der Frühschwangerschaft. Die Gynäkologie (2022) 55:621-630

Kuon RJ, Vomstein K. Bedeutung der chronischen Endometritis bei rezidivierendem Implantationsversagen und wiederholten Fehlgeburten. Gynäkologische Endokrinologie (2022) 20:244-251

Dietrich JE, Strowitzki T. Embryotransfer an Tag 2/3 vs. Tag 5/6 und „time-lapse imaging“. Gynäkologische Endokrinologie (2022) 20:21-27

Goeckenjan M, Strowitzki T. Stoffwechsel der Mutter vor und bei Schwangerschaftseintritt. Gynäkologische Endokrinologie (2022) 20:101-110

Weber ML, Germeyer A. Schwangerschaftsverlauf bei „pregnancy of unknown location“. Gynäkologische Endokrinologie (2022) 20:216-221

Malliou-Becher MN, Frank-Herrmann P. Verbesserung der natürlichen Konzeptionschancen durch Beobachtung des fertilen Fensters im Zyklus. gyne (2022) 1:81-87

Nawroth F, Bender-Liebenthron J, Germeyer A, Nordhoff V, Sänger N, Suerdieck M, von Wolff M. Fertilitätsprotektion im Fokus. *Frauenarzt* (2022) 63:344-347

Birkhäuser M, Boettcher B, Germeyer A, Hadji P, Imthurn B, Mueck AO, Neulen J, Stute P, Thaler C, Wiegratz I, Wildt L. Gestagene und Meningeome - gibt es einen Zusammenhang? *Frauenarzt* (2022) 63:552-553

Krivega M, Stiefel CM, Storchova Z. Consequences of chromosome gain: A new view on trisomy syndromes. *American Journal of Human Genetics* (2022) 109:2126-2140

Krivega M, Storchova Z. Consequences of trisomy syndromes – 21 and beyond. *Trends in Genetics* (2022) <https://doi.org/10.1016/j.tig.2022.11.004>

Rehnitz J. Genetik und Ovarfunktion. *Die Gynäkologie* (2022) 55(1):1-

5.6 Bücher, Buchbeiträge 2022

Strowitzki T. Premature Ovarialinsuffizienz. In: Fehm T, Rody A, Hadji P, Solomayer EF (Hrsg.). *Checkliste Gynäkologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York (2022) ISBN 978-3-13-244685-4, pp 454-459

Strowitzki T. Adipositas und unerfüllter Kinderwunsch. In: Strauss A, Strauss C (Hrsg.) *Praxisbuch Adipositas in der Geburtshilfe*. Springer Verlag (2022) ISBN 978-3-662-61905-6, pp73-85

Strowitzki T. Sexualhormone. In Ludwig WD, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.) *Arzneimittelverordnungs-Report 2021*. Springer Verlag Berlin, Heidelberg (2022) ISBN 978-3-662-63824-8, pp745-760

Germeyer A. Kryokonservierung von Oozyten oder Ovargewebe. In Schmoll Hans-Joachim (Hrsg.), Springer Verlag GmbH, *Kompodium internistische Onkologie*, 5. Auflage, ISBN 978-3-662-46764-0;

6 Promotionen

6.1 Promotionen 2021

Turkan Bakir-olmez, Prospektive randomisierte Beobachtungsstudie zum Einsatz der Kneippschen

Hydrotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und therapiebedingten klimakterischen Beschwerden

Hannah Kordes, Der Einfluss von patienten- und zyklusspezifischen Parametern auf den Erfolg von Auftauzyklen nach künstlicher Befruchtung – eine retrospektive Kohortenstudie

Janina Schlegel, Zytokine in Relation zu hCG sind bei asymptomatischen Frauen mit einer nachfolgenden Fehlgeburt signifikant verändert – Eine Pilotstudie

Karin Molnar, Analyse von Risikofaktoren bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten und Implantationsversagen

6.2 Promotionen 2022

Isabell Holzer, Expression von GRN, NOTCH 3, FN 1 und PINK 1 in eutopem Endometrium - potenzielle stadienabhangige Biomarker der Endometriose

Pauline Voss, Erleben von und Umgang mit wiederholten Fehlgeburten bei Frauen und ihren Partnern

Lara Tretschok, Untersuchung der potentiell reversiblen Genexpression unter Einfluss von Nahrungsart, Metformin-Gabe und sportlicher Aktivität im Ovarialgewebe der Maus

6.3 laufende Promotionsvorhaben

Maike Freis, Einfluss von bergewicht, physischer Aktivität und 1,1-Dimethylbiguanid (Metformin) auf Marker der endometrialen Rezeptivität im Mausmodell

Sophie Oehms, Influence of oleic acid on the characteristics of exosome secreted by ovarian granulosa cell lines

Helena Wolff von Gudenberg, Effect of exosome transport from granulosa cells under desaturase activity on the endometrial cell line

Hannah Ortmann, Molekulare Charakterisierung von tiefinfiltrierender Endometriose

Jana Brüggemann, Untersuchung endometrialer epithelialer Krebszellenlinien (HEC und Ishikawa) auf den Einfluss von Insulin und Metformin bzgl. des Metastasierungspotentials

Theresa Thuner, Zeitliche Veränderung der Expression ausgewählter Gene und Proteine in humanen Endometriumkarzinomzelllinien nach Behandlung mit Metformin

Ingrid Caceres Valcarcel, Identifikation von Vorhersagemarkern für den Erfolg einer In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft nach verlängerter In-vitro-Kultur von Embryonen anhand der medizinisch assistierten Reproduktion (MAR) an der Universitätsfrauenklinik Heidelberg.

Vera Garcon, Analyse embryonaler Morphokinetiken im Verlauf der reproduktionsmedizinischen Behandlung

Pia Ruf, Variabilität und ovarielle Dysfunktion im Spontanzyklus

Amina Jasarevic, Effect of unsaturated phospholipids on the endometrial stromal cells

Raphael Windlin, Natürliche Familienplanung mit der Sensiplan-Methode, unterstützt durch eine Zyklus-App

Asrin Ainsworth, Habituelle Aborte – immunologische Profile zur Prädiktion eines erneuten Aborts

Anna Schneider, Die Regulation und Expression implantationsrelevanter Gene im Zytotrophoblasten durch Endometriumstromazellen und Dezidua in einem Co-Kulturmodell

Veronika Makarova, Korrelationsstudie Trackle

Nura Fitnat Topbas Selcuki, Effects on the Autonomous Nervous System Measured by Long-Term Heart Rate Variability (HRV)

Lara Müller, Keimzelldiagnostik bei Patienten mit komplettem Androgen-Insensivitäts-Syndrom

Anna Slezko, Telomerlänge als Marker für DNA-Schaden und Keimzelltumorrisiko

Adriana Vilkaite, Molecular control signature during folliculogenesis and its impact on ovarian reserve

7 Drittmittel incl. Stiftungen

7.1 Stiftungen und öffentliche Förderungen

Frank-Herrmann P

Deutsche Zyklusdatenbank, Verband der Diözesen Deutschlands

Malliou-Becher, Nefeli

Dres. Majic/Majic-Schlez-Stiftung

„Untersuchung der Genexpression unter Einfluss von Nahrungsart, Metformin-Einnahme und sportlicher Aktivität im Ovarialgewebe der Maus“

Germeyer A

Dr. Shabnan Fayezi



Strowitzki T

Dietmar Hopp Stiftung. Erhalt der Fruchtbarkeit bei jungen Frauen vor ovarotoxischen Therapien, Projekt Nr.: 1DH1813412, seit 2018



7.2 DFG-Projekte



Germeyer A

Effekte der Langzeitmetformintherapie auf die Entwicklung und Progression von Endometriumkarzinom (DFG) GE1173/3-1

Rehnitz J

Einfluss der *FMR1*-/*FMRP*-Expression auf die Follikelreifung und die ovarielle Reserve (DFG) RE 3647/1-1, RE 3647/1-2

Germeyer A

Kooperation im Teilprojekt: Soziale Einflüsse auf akuten und chronischen Schmerz: Die Rolle von Oxytozin-abhängigen Mechanismen mit einem Fokus auf insulin-kortikalen Schaltkreisen (Human-Tiermodell Tandem) (Bo2) Prof. Beate Ditzen

SFB 1158: Von der Nozizeption zum chronischen Schmerz: Struktur-Funktions-Merkmale neuraler Bahnen und deren Reorganisation

8 Forschung, Kooperationen und Gastwissenschaftler

8.1 Wissenschaftliche Kooperationen – national

Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; Dr. K. Hinderhofer (Vogt, Rehnitz)
Sektion für Experimentelle Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Lübeck, Prof. Dr. O. Hiort (Vogt, Frank-Herrmann, Strowitzki)
Institut für Pathologie; Bonn Medical School; Prof. Dr. H. Schorle (Vogt)
Institut für Pathologie; Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. Dr. P. Sinn (Vogt, Frank-Herrmann, Germeyer, Marshall)
Hautklinik, Andrologie, Universität Erlangen, PD Dr. F. Kiesewetter (Vogt)
IMBI (Institut für medizinische Biometrie und Informatik) Prof. Dr. Justo Lorenzo Bermejo, Universitätsklinikum Heidelberg (Rehnitz)
IMBI (Institut für medizinische Biometrie und Informatik) Dr. Manuel Feißt, Universitätsklinikum Heidelberg (Rehnitz)
IMBI (Institut für medizinische Biometrie und Informatik), Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. T. Bruckner (Germeyer, Strowitzki)
Deutsches PrimatenZentrum, Göttingen; Prof. Dr. R. Behr (Vogt)
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn (Germeyer, Strowitzki)
Dr. S. Weinschenk, Karlsruhe (Strowitzki)
CeRA Münster Prof. Dr. S. Schlatt, Prof. Dr. J. Gromoll (Strowitzki)
Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Prof. Dr. T. Haaf (Strowitzki, Rösner)
Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Universitätsklinikum Köln, Dr. EM Turnwald und Dr. S. Appel, E. Hucklenbruch-Rother, I. Bae-Gartz (Germeyer, Malliou-Becher)
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. F. Kommos (Germeyer, Marshall)
Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. A. Stenzinger (Germeyer, Marshall)
Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Lübeck, Prof. G. Griesinger (Germeyer)
Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Prof. Dr. C. Schaaf (Germeyer, Rösner, Strowitzki)
Division Signaling and Functional Genomics, German Cancer Research Center (DKFZ), Prof. M. Boutros, Heidelberg (Germeyer)
Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder- und

Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. Dr. S. Kölker (Germeyer, Rösner, Strowitzki)
Sozialpädiatrisches Zentrum, Neuropädiatrie und Kinderschutz, Klinik Kinderheilkunde I, Zentrum für Kinder – und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. med. U. Kotzaeridou (Germeyer, Rösner, Strowitzki)
Pädiatrische Psychologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. M. Walter, Diplom-Psychologin (Germeyer, Rösner)
Innere Medizin V - Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. K. Benesova (Germeyer)
Universitätsklinikum Düsseldorf, Kryobank, PD Dr. Liebenthron (Germeyer, Dietrich)
Institut für Med. Psychologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. Dr. T. Wischmann, Dr. M. Schick (Germeyer, Rösner, Kuon)
Dr. Â. Goncalves, DKFZ B210, Prof. Dr. D. Odom, DKFZ B270 (Rehnitz)
Universitätsfrauenklinik TU München, Dr. L-M Wallwiener (Frank-Herrmann)
Universitätsfrauenklinik Düsseldorf, Dr. T. Freundl-Schütt (Frank-Herrmann)
IMBI (Institut für medizinische Biometrie und Informatik); Universität Heidelberg (Frank-Herrmann)
Universitätsfrauenklinik Dresden, Dr. M. Goeckenjan (Frank-Herrmann, Germeyer)
Unikid Düsseldorf, Prof. Dr. A. Bielfeld (Germeyer)
Institut für medizinische Psychologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. Dr. B. Ditzen, K. van Stein (Germeyer, Marshall)
EMBL Heidelberg, Metabolic microbiome–host interactions, Prof. Dr. M. Zimmermann (Germeyer, Keß)
Klinik für Neonatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. H. Hudalla (Kuon)
Institut für Immunologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Prof. Dr. V. Daniel (Kuon)
Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Dr. C. Duffert, Prof. Dr. M. Bettendorf (Krivega)
Core Facility for Mass Spectrometry & Proteomics, ZMBH, University of Heidelberg, Dr. M. Luzarowski (Krivega)
Department of Molecular Genetics, Technische Universität Kaiserslautern, Prof. Z. Storchova (Krivega)

8.2 Wissenschaftliche Kooperationen – international

Institute for Biogenesis Research; John A. Burns School of Medicine; Honolulu; University of Hawaii, Hawaii (USA); Prof. Dr. M. Ward (Vogt)
Hubrecht Institute, Utrecht, Niederlande; Prof. Dr. N. Geijsen (Vogt)

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Ginecologia e Obstetrica, Prof. Dr. E. Capp, Porto Alegre/Brasilien (Strowitzki)
 Rigshospitalet, Dept. of Growth and Reproduction Copenhagen University/Dänemark, Prof. NE. Skakkebaek, Dr. E. Rajpert-de Meyts (Vogt)
 Department of Biochemistry, CRC Chromosome Molecular Biology Group, University of Oxford/UK, Dr. C. Tyler-Smith (Vogt)
 Department of Urology, New York Presbyterian Hospital-Cornell & The Population Council, New York, USA, Prof. Dr. P. Schlegel (Vogt)
 Institute for the Study of Fertility, Lis Maternity Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center. Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University/Israel, Dr. S. Kleiman (Vogt)
 Inselspital Bern, Schweiz, Prof. Dr. M. von Wolff (Strowitzki, Germeyer)
 Department of Obstetrics and Gynecology, Inselspital, Bern, Schweiz, Prof. S. Tschudin, Dr. V. Ehrbar (Germeyer)
 Department of Public Health, Oxford University, Dr. C. Pyper (Frank-Herrmann)
 Institute for Reproductive Health Georgetown University, Washington, USA, V. Jennings, (Frank-Herrmann)
 University of Utah, USA, Prof. Dr. J. Stanford (Frank-Herrmann)
 Marquette University, Wisconsin, USA, Prof. Dr. R. Fehring, (Frank-Herrmann)
 Universität von Padua, Prof. Dr. B. Scarpa, Statistik und Epidemiologie, Padua, Italien (Frank-Herrmann)
 Universitätsklinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Prof. B. Toth, Dr. K. Vomstein (Kuon)
 ESHRE EU4HEALTH, EuMAR data registry, WP 3 Integration in national policies and sustainability (Strowitzki)

8.3 Gastärzte und -wissenschaftler



Capp, Edison, Prof. Dr., Porto Alegre, Brasilien
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasilien
 Internationale Gastprofessur

8.4 Klinische Forschung

Frank-Herrmann P

Vergleichende Untersuchungen zwischen InTimer und STM-DAG

Datenanalyse (Zyklusdatenbank) zu Fertilitätskriterien und NFP-Anwendung in unregelmäßigen Zyklen

Erweiterung der Zyklusdatenbank um einen Studienarm hinsichtlich der Frage, wie sicher die Methode Sensiplan angewendet wird, wenn sie im Selbststudium unter Nutzung sozialer Medien erlernt wird.

Überprüfung von NFP-Software (mit Dr. Peter Kern, Frauenklinik Uni Essen)

Germeyer A

Analyse möglicher Auswirkungen unterstützender reproduktiver Maßnahmen auf die embryonale Entwicklung und den Schwangerschaftsverlauf, (SS-Verlaufsstudie),

Holschbach V, Wischmann T, Germeyer A

Einstellungen von Paaren einer Kinderwunschambulanz zu Ein- und Mehrlingen nach IVF/ICSI (DRKS00029620)

Kess S, Germeyer A

Identifikation von relevanten Faktoren der fetomaternalen Kommunikation auf Seiten des Embryos und der Mutter

Analyse möglicher Auswirkungen unterstützender reproduktiver Maßnahmen auf die embryonale Entwicklung und den Schwangerschaftsverlauf
 Metabolomzusammensetzung bei Frauen mit positiven und negativem Outcome nach MAR

Marshall A, Germeyer A, Sinn P

Molekulare Charakterisierung der verschiedenen Endometriosesubtypen (DIE, Ovarendometriose und Adenomyose) mittels Nanostring-Technologie.

Marshall A, Germeyer A

Studie zur Identifikation von Biomarkern bei Endometriosepatientinnen und Patientinnen mit Dysmenorrhoe (DRKS DRKS00031061)

Ditzen B, Marshall A, Germeyer A

Studie zu „Social influences on acute and chronic pain in women“

1. Projekt zu Dysmenorrhoe und Oxytocin
2. Alltagserhebung (Ecological Momentary Assessment, EMA-Studie)

Rehnitz J, Göggel T

ESN364-PCO-201 Studie

Rehnitz J,

Expressionsanalysen von Kandidatengenomen der Follikulogenese (FMR1, mTor pathway etc.) in

Granulosazellen von POR/NOR-Patienten aus der Kinderwunschambulanz und POI/POF-Patientinnen aus der Hormonsprechstunde.

Rösner S, Wischmann T, Germeyer A et al.

DACH-Studie: „Protektive und Risikofaktoren bei unerfülltem Kinderwunsch“ - eine Multicenterstudie in Deutschland, Österreich und der Schweiz - ein Update für die EU-Länder

Strowitzki T, Rösner S

IVM-Follow up-Studie

Kuon R

Erleben von und Umgang mit wiederholten Fehlgeburten (EUWIF) (DRKS 00014965)
Analyse von Risikofaktoren bei Patientinnen mit rezidivierenden Fehlgeburten und Implantationsversagen, immunologische Profile

Weinschenk S

Veränderungen der Heart Rate Variability bei gynäkologischen Patientinnen

Vogt PH, Frank-Herrmann P., Krivega M

AZF Gendelektionsdiagnostik in TESE-Proben bei Patienten zur Spermienfunktionsdiagnostik
Gonadoblastomrisiko-Diagnostik bei Frauen mit dysgenetischen Gonaden und 46,XY Karyotyp (DSD-XY-Patienten) aus Gonadengewebeschnitten.

8.5 Projekte der Grundlagenforschung

Dietrich JE

Embryonale Morphokinetik während der humanen Präimplantationsentwicklung

Germeyer A

Metformineffekte in endometrialen Stromazellen in vitro

Effekte von HCG vs. LH auf endometriale Stromazellen
Analyse von Biomarkern im embryonalen Kulturüberstand sowie im Blut von Frauen unter hormoneller Stimulation und deren Schwangerschaftsverlauf

Analyse von Biomarkern im Blut und deren Vorhersagekraft bzgl. des Schwangerschaftsausgangs (Abort vs. intakte Schwangerschaft)

Einfluß der Stoffwechsellage des Mannes auf die Genaktivierung in Spermien

Einfluß von Metformin auf die Progression und Invasion von epithelialen Tumorzellen

Einfluß der Autophagie auf die Dezidualisierung von endometrialen Stromazellen

Langzeit-Metformineffekte auf Endometrium und Ovar im Mausmodell

Rehnitz J

Expressionskontrolle von FMR1/FMRP und assoziierten Signalwegen in den Granulosa- und Cumulus-Zellen und Leukozyten von Frauen mit variablem Eizell-Reifungspotential, bzw. spezifischen Reifungsstörungen des Primärfollikels nach der Pubertät

Vogt P

Molekulargenetische Deletionsanalyse der AZF-Gene in Yq11 (*AZFa*, *AZFb*, *AZFc*) mit Yq11-Bruchpunkt-Analyse zur funktionellen Differenzierung der AZF-Genfunktionen in der Human-Spermatogenese. Etablierung einer AZF-Gen-Mutationsdiagnostik in spezifischen Y-Haplogruppen.

Molekulare Funktionsanalyse und Diagnostik des Y-chromosomalen Gonadoblastom-Locus (GBY) bei Männern und Frauen mit dysgenetischen Gonaden und dem Risiko der Bildung von Keimzell-Tumoren: Dysgerminom, Seminom.

Etablierung eines molekulargenetischen Diagnose-Kits für Männer von Kinderwunsch-Patienten mit frühzeitigem Abbruch der Spermatogenese: Analyse des Reifungsgrades der noch vorhandenen männlichen Keimzellen im Hodengewebe (TESE-Patienten)

Krivega M

Genetische Ursachen des Krebsrisikos bei Personen mit „Differences of Sex Development“.

Genomische Instabilität bei Männern als Ursache für schlechte Befruchtung und Embryonalentwicklung in vitro.

Molekulare Mechanismen zellulärer pathologischer Phänotypen aus Aneuploidie von Geschlechts- und autosomalen Chromosomen.

9 Aktivitäten in der Lehre

9.1 Medizinstudenten

Die Pandemie hat sich weiterhin auf die Lehre ausgewirkt. Erst im Laufe des Jahres 2022 konnte wieder zur Präsenzlehre zurückgekehrt werden. Unser Heicumed-Team haben wir personell weiter verstärkt (Marshall, Weber, Holschbach, Kuon). Das Team ist zuständig für Koordination, Stundenplan, Klausurkonzeption- und Organisation

Vorlesungen, Seminare, Blockpraktikum und bedside-teaching

Strowitzki T, Germeyer A, Rösner S, Dietrich JE, Kuon R, Rehnitz J, Frank-Herrmann P, Weber M, Marshall A, Sourouni M, Malliou-Becher NM, Schell B

Blockpraktikum
Alle Dozenten/innen der Abteilung 4.2

Vorlesung „Assistierte Reproduktion live“
Dietrich JE

Vorlesung „Einführung in die Reproduktionsmedizin“.
Institut für Med. Psychologie
Rösner S

Seminar Fertiprotektion
Marshall A, Malliou-Becher NM

Seminar Hysteroskopie-Trainer
Weber M, Rehnitz J, Schell B, Sourouni M, Kuon R

Core Curriculum „Fertilitätserhalt und Survivorship“
Germeyer A

Seminar „IVF-Labor“
Dietrich JE

Wahlfach Reproduktionsmedizin im Wahlfachtrack
„Medizin der Zukunft“ Dietrich JE, Rösner S, Strowitzki T, Primc N:
Wahlpflichtfach Seminar „Embryonale Entwicklung“
Dietrich JE (2021)

Natürliche Familienplanung - Seminar
Frank-Herrmann P, Strowitzki T

Blockseminar: Humane Reproduktionsgenetik
Vogt PH, Rehnitz J (bis 2021)



9.2 Biologiestudenten

Blockseminar: Humane Reproduktionsgenetik
Vogt PH, Rehnitz J, Dietrich JE et al. (bis 2021)

Forschungspraktika (6 Wochen) Im Master- bzw.
Bachelorstudiengang Entwicklungsbiologie oder

Biotechnologie zum Thema: Molekulare Genetik und
Fertilitätsstörungen
Vogt PH, Rehnitz J (ab 2021), Bender U, Zimmer J

Science seminar: Project reports and Journal Club (alle
3 Wochen, für alle Mitarbeiter/innen und
Doktoranden/innen)
Rehnitz J

Ausbildung von Bachelor- und Master-Studenten mit
Abschlussarbeit
Vogt PH, Bender U, Zimmer J (bis 2021)

9.3 Weiterbildung

Curriculum Psychosomatische Grundversorgung für
Assistenten im Rahmen der Facharztweiterbildung
Die junge Patientin mit Krebserkrankung:
Fertilitätsprotektion, Schwangerschaft und Krebs
Marshall A

10 Kongressorganisationen

FertiProtekt Online-Workshop für Gynäkolog*innen,
25.2.2022
Germeyer A

11 Weitere Aktivitäten

11.1 Gremien, Ernennungen, Auszeichnungen

Strowitzki T

Vorsitzender der Ethikkommission der Medizinischen
Fakultät
Wiss. Beirat der Kommission Ehe und Familie des
Bereichs Pastoral der Deutschen Bischofskonferenz
AG Struktur eines Fortpflanzungsmedizingesetzes,
Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften
Vizepräsident der DGGEF
Ordinarienkonvent Gynäkologie
Executive Committee ESHRE bis 7/2021
European Affairs Committee EUAC der ESHRE
Advisor GIF, German Israeli Foundation
Fachgruppe QS Repromed Bundesärztekammer
Strukturkommission der Medizinischen Fakultät
Kommission S3 Leitlinie Hormonersatztherapie
Kommission S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie
vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen
Behandlung



DGGEF e.V.



Frank-Herrmann P

Mitglied der Expertengruppe "Non-hormonal methods of contraception" der European Society of Contraception and Reproductive Health (ESC)

Vogt PH

Wissenschaftlicher Beirat der DKSV
Ehrenmitgliedschaft der EAA (European Academy of Andrology) 2022



Germeyer A

Vorstandsmitglied der URZ (Arbeitsgemeinschaft universitärer reproduktionsmedizinischer Zentren) der DGRM seit 12/2014
Präsidentin Netzwerk Fertiprotekt e.V. seit 2/2017 bis 3/2021
Leitlinienkommission der DGGG seit 2021
Zürcher Gesprächskreis seit 11/2020
DVR (Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin) Vorstandsmitglied seit 3/2017

URZ

Arbeitsgemeinschaft Universitärer Reproduktionsmedizinischer Zentren



DVR

Marshall A
Beirat DGPF

11.2 Editorial Boards

Germeyer A
Editorial Board "Gynäkologische Endokrinologie"

Strowitzki T
Herausgeberboard „Die Gynäkologie“
Herausgeber „Gynäkologische Endokrinologie“
Associate Editor „Archives of Gynecology and Obstetrics“
Editorial Board "Gynecological Surgery"
Editorial Board "European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology"
Wiss. Beirat „Geburtshilfe und Frauenheilkunde“
Wiss. Beirat "Gyn. Praxis"

Vogt PH
Editorial Board "Reproductive BioMedicine Online"
Editorial Board "Systems Biology in Reproductive Medicine"

12 Ausblick

Personell dreht sich das Karussell immer weiter. Aber das ist ja letztlich eine der wichtigsten Aufgaben einer universitären Abteilung, gut ausgebildete Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in gute berufliche Positionen zu bringen. Dabei haben wir eine extrem hohe Stabilität in der Leistung sichergestellt, wie sich unter anderem an den Erfolgszahlen der assistierten Reproduktion ablesen läßt. Im ärztlichen Bereich ist ein guter Mix von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die Schwerpunkte in der klinischen Versorgung haben und Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen mit auch wissenschaftlichen Schwerpunkten gelungen. Im Jahre 2023 werden 2 weitere Mitglieder unserer Mannschaft ihre Habilitation abgeschlossen haben.

Unsere Abteilung ist nach wie vor die einzige eigenständige universitäre Abteilung in Deutschland, die in gleichem Umfang alle Teilbereiche des Schwerpunktes Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin abdeckt. Jetzt gibt es eigenständige Abteilungen nur noch an den Universitäten Bonn und Heidelberg. Das ist auf ganz Deutschland hin gesehen ein recht beklagenswerter Zustand, gerade wenn man berücksichtigt, welchen hohen Stellenwert unser Spezialfach klinisch und wissenschaftlich im Ausland genießt. So ist die

europäische Fachgesellschaft ESHRE die größte ihrer Art weltweit und am Jahreskongress nehmen mehr als 10.000 Ärzte und Wissenschaftler teil. Nicht von ungefähr kann unsere Abteilung jedes Jahr die mit Abstand meisten angenommenen Beiträge aus Deutschland vermelden.

Klinisch wichtig für uns waren der Ausbau der PID ohne dabei die Standardverfahren aus den Augen zu verlieren. Wir sehen uns hier breit und umfassend auf höchstem Niveau aufgestellt.

In der Forschung werden wir in den nächsten Jahren uns mehr und mehr auf Fragen zur Ovarfunktion, zur endometrialen Rezeptivität und zur embryonalen Implantation einschließlich der Reproduktionsimmunologie konzentrieren. Dazu kommen Themen der Embryonalentwicklung ab den frühesten Stadien der Befruchtung und die Forschung zu DSD.

Besonders am Herzen liegt uns die klinische und wissenschaftliche Begleitung der Entwicklung der Kinder. Seit der Einführung der IVM haben wir hierzu ein etabliertes Programm mit der Kinderklinik, das auch auf die Kinder nach PID ausgeweitet wird.

Letztlich wollen wir auch die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses interdisziplinär auf dem großen Gebiet der „Reproductive Health“ forcieren.

Unsere Führungsstellung - klinisch und wissenschaftlich - wollen wir weiter ausbauen und sichtbar in der universitären Gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin vorangehen.

Das geht nur mit viel Unterstützung, auch durch die zahlreichen Zuweiser, guter Zusammenarbeit und innovativen Projekten.

Ihr

Thomas Strowitzki



Fotos teilweise mit freundlicher Genehmigung

© Christian Schmidt | www.fotokollege.de

Copyright Porträt: „Universität Heidelberg, Kommunikation und Marketing“.