ВОЗМОЖНОСТИ TIME-LAPSE ТЕХНОЛОГИЙ НА ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ ПРОГРАММ ВРТ. ОПЫТ МЕДИЦИНСКОЙ КОМПАНИИ ИДК

XXIII Международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»
СИМПОЗИУМ КОМПАНИИ «ДЕЛЬРУС»
«ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В АНАЛИЗЕ, ОЦЕНКЕ И ОТБОРЕ ЭМБРИОНОВ»
06.09.2012
г. Волгоград

Шурыгина Оксана Викторовна,

к.м.н., зав. лабораторией ВРТ Медицинская компания ИДК, доцент Самарского государственного медицинского университета

“The future belongs to those, who believe in the beauty of their dreams”

Eleanor Roosevelt

«Будущее принадлежит тем, кто верит в красоту своей мечты»

Э. Рузвельт

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИДК

Time-lapse технологии. История вопроса

Reproductive BioMedicine Online (2010) xxx, xxx–xxx

ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com

CASE REPORT

Pregnancy achieved by transfer of a single blastocyst selected by time-lapse monitoring

Csaba Pribenszky [a,*], Péter Kovács [b], Szabolcs Mátyás [b], Eszter Losonczi [c], János Zádori [d], Gábor Vajta [e]

PROOF

Hum. Reprod. Advance Access published August 9, 2011
Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–14, 2011
doi:10.1093/humrep/der256

human reproduction ORIGINAL ARTICLE *Embryology*

The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation†

Marcos Meseguer[1,*], Javier Herrero[1], Alberto Tejera[1], Karen Marie Hilligsøe[2], Niels Birger Ramsing[2], and Jose Remohí[1]

[1]Instituto Valenciano de Infertilidad, Universidad de Valencia, Plaza de la Policía Local 3, Valencia 46015, Spain [2]Unisense FertiliTech A/S, Aarhus, Denmark

*Correspondence address. Tel: +34-96-305-0988; Fax: +34-96-305-0999; E-mail: marcos.meseguer@ivi.es

Submitted on March 25, 2011; resubmitted on June 27, 2011; accepted on July 4, 2011

BACKGROUND: Time-lapse observation presents an opportunity for optimizing embryo selection based on morphological grading as well as providing novel kinetic parameters, which may further improve accurate selection of viable embryos. The objective of this retrospective study was to identify the morphokinetic parameters specific to embryos that were capable of implanting. In order to compare a large number of embryos, with minimal variation in culture conditions, we have used an automatic embryo monitoring system.

METHODS: Using a tri-gas IVF incubator with a built-in camera designed to automatically acquire images at defined time points, we have simultaneously monitored up to 72 individual embryos without removing the embryos from the controlled environment. Images were acquired every 15 min in five different focal planes for at least 64 h for each embryo. We have monitored the development of transferred embryos from 285 couples undergoing their first ICSI cycle. The total number of transferred embryos was 522, of which 247 either failed to implant or fully implanted, with full implantation meaning that all transferred embryos in a treatment implanted.

RESULTS: A detailed retrospective analysis of cleavage times, blastomere size and multinucleation was made for the 247 transferred embryos with either failed or full implantation. We found that several parameters were significantly correlated with subsequent implantation (e.g. time of first and subsequent cleavages as well as the time between cleavages). The most predictive parameters were: (i) time of division to 5 cells, t5 (48.8–56.6 h after ICSI); (ii) time between division to 3 cells and subsequent division to 4 cells, s2 (≤0.76 h) and (iii) duration of cell cycle two, i.e. time between division to 2 cells and division to 3 cells, cc2 (≤ 11.9 h). We also observed aberrant behavior such as multi-nucleation at the 4 cell stage, uneven blastomere size at the 2 cell stage and abrupt cell division to three or more cells, which appeared to largely preclude implantation.

CONCLUSIONS: The image acquisition and time-lapse analysis system makes it possible to determine exact timing of embryo cleavages in a clinical setting. We propose a multivariable model based on our findings to classify embryos according to their probability of implantation. The efficacy of this classification will be evaluated in a prospective randomized study that ultimately will determine if implantation rates can be improved by time-lapse analysis.

Key words: embryo / cell division / pregnancy / exact timing / time-lapse

Introduction

Evaluation of embryos *in vitro* has improved greatly over the past 20 years. Classical embryo assessment has been supplemented by the evaluation of several additional morphological characteristics that allow prediction of the developmental potential of an embryo and the probability of achieving pregnancy for an infertile couple e.g. review in Baczkowski *et al.* (2004). Several publications have proposed additional morphological evaluations to assess the timing of embryonic cell divisions that appear to be related to embryo viability (Shoukir *et al.*, 1997; Sakkas *et al.*, 1998; Lundin *et al.*, 2001; Ciray *et al.*, 2006; Lemmen *et al.*, 2008; Mio and Maeda, 2008). Many of these studies have investigated the relationship between the timing of the first embryonic division and the embryo quality summarized in Table 5 in Hesters *et al.* (2008). The underlying reason for variation in the time of the first cell division is not clear; it could be related to culture conditions as well as intrinsic factors of the oocyte and sperm, maturity, genetic competence and metabolism (Lundin *et al.*, 2001). Early cleavage in first embryonic division, operationally defined as an early cell division resulting in a 2-cell embryo at a time

†Parts of this work were presented at the 26th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology in Rome (Italy) and at the 66th meeting of the American Society of Reproductive Medicine in Denver (USA).

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Reproductive BioMedicine Online (2010) **20**, 371–379

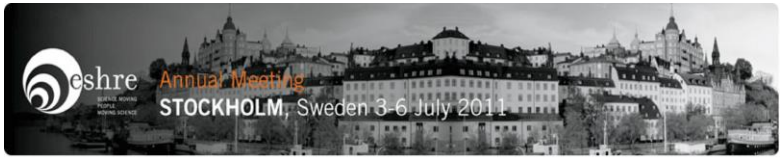
ELSEVIER

www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com

ARTICLE

Prediction of in-vitro developmental competence of early cleavage-stage mouse embryos with compact time-lapse equipment

Csaba Pribenszky [a,*], Eszter Losonczi [b], Miklós Molnár [b], Zsolt Lang [c], Szabolcs Mátyás [d], Klára Rajczy [d], Katalin Molnár [d], Péter Kovács [d], Péter Nagy [e], Jason Conceicao [f], Gábor Vajta [g]



Time-lapse based evaluation of human oocytes from ICSI up to the pronuclear stage

M. Montag, M. Köster, A. Nikolov, H. van der Ven

University of Bonn, Gynaecological Endocrin. & Reprod. Medicine, Bonn-Venusberg, Germany

Introduction: The search for prognostic factors predicting embryo development as well as the outcome of in-vitro fertilization (IVF) treatment attracts much interest. One prognostic factor is the proper timing of early embryo development up to the blastocyst stage. Continuous monitoring of embryo development has become a realistic option due to new instrumentation and was applied to follow the course of early cleavage embryos. However, the initial phase of embryo development from the time of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) up to the formation of the two

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

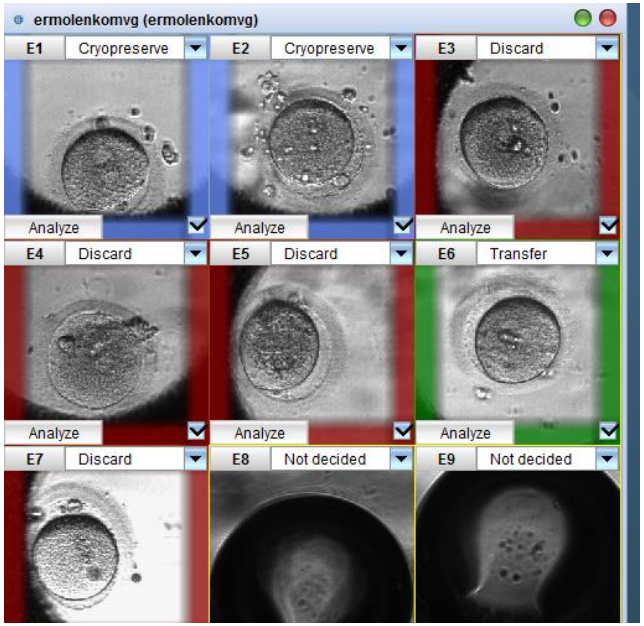
Time-lapse технологии сегодня. Почему мы остановили свой выбор на этой технологии?

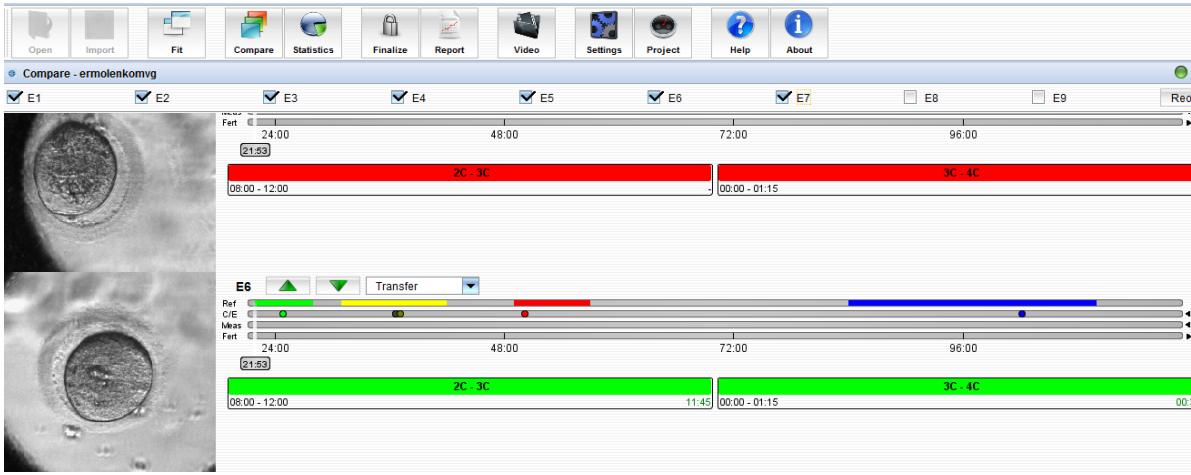
- Неинвазивность исследования (в будущем может быть использован как скрининг)
- Возможность сочетания и оценки морфокинетики и морфологии эмбрионов при селекции
- Максимальная «открытость» для пациентов

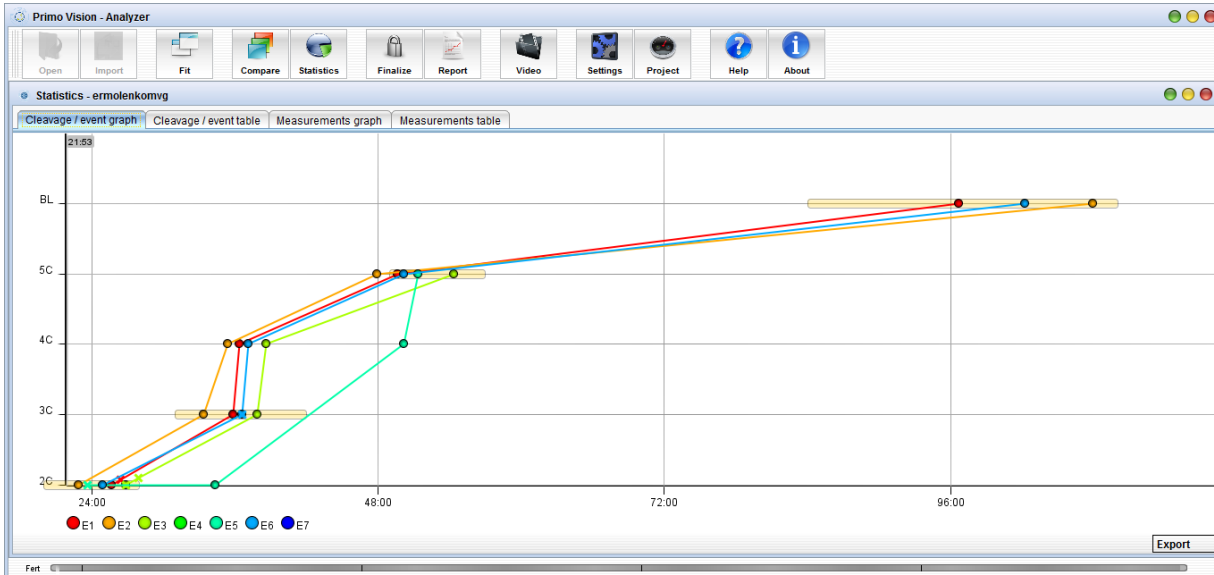
Что мы ожидаем?

- Гарантированный выбор одного, наиболее потенциального к имплантации эмбриона
- Снижение влияния факторов внешней среды на развитие эмбрионов вне инкубатора
- Возможность прогнозирования эмбриона с высоким шансом к имплантации при культивировании
- Повышение эффективности программ ВРТ

Возможности системы Primo Vision к практике лаборатории ВРТ







Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

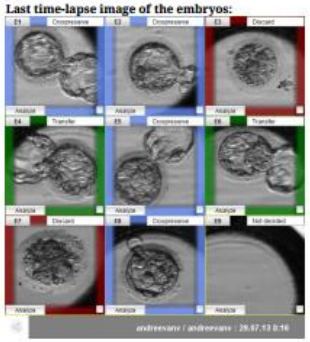
Возможности системы Primo Vision к практике лаборатории ВРТ

TIME-LAPSE EMBRYO MONITORING REPORT
SUMMARY

Date of fertilisation: 24.07.13 11:50
Method of fertilisation:

Start of the time-lapse cycle: 25.07.13 8:37
End of the time-lapse cycle: 29.07.13 8:16

Last time-lapse image of the embryos:



Number of eggs retrieved: 0
Number of eggs fertilized: 0 IVF: 0 ICSI: 0
Number of PGDs: 0

Number of embryos transferred: 2 E4 E6
Number of embryos cryopreserved: 4 E1 E2 E5 E8
Number of embryos discarded: 2 E3 E7
Number of embryos not-decided: 1 E9

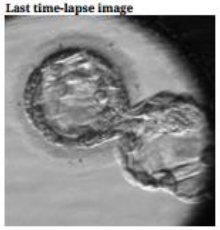
Notes:

Page 1 of 10

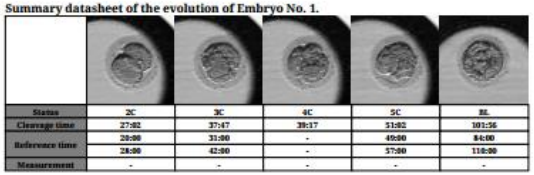
TIME-LAPSE EMBRYO MONITORING REPORT
Cryopreserved Embryo (No. 1.)

Embryo No. 1 is NOT finalized yet.

Last time-lapse image

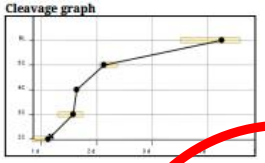


Summary datasheet of the evolution of Embryo No. 1.

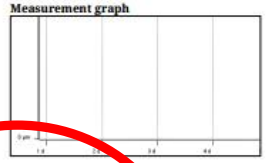


Status	2C	3C	4C	5C	8L
Cleavage time	27:02	37:47	39:17	51:02	101:56
Reference time	28:00	31:00	-	49:00	84:00
Measurement	-	-	-	-	-

Cleavage graph



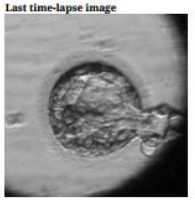
Measurement graph



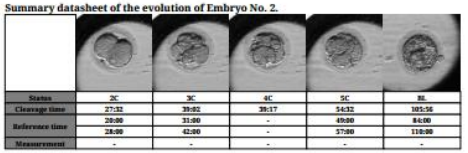
TIME-LAPSE EMBRYO MONITORING REPORT
Cryopreserved Embryo (No. 2.)

Embryo No. 2 is NOT finalized yet.

Last time-lapse image

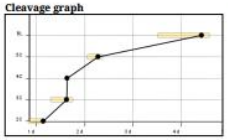


Summary datasheet of the evolution of Embryo No. 2.

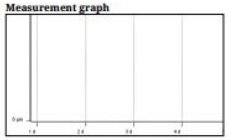


Status	2C	3C	4C	5C	8L
Cleavage time	27:32	39:02	39:17	54:32	105:56
Reference time	28:00	31:00	-	49:00	84:00
Measurement	-	-	-	57:00	110:00
	-	-	-	-	-

Cleavage graph



Measurement graph



Page 3 of 10

Наш пациент

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИДК

Результативность циклов ВРТ с использованием системы Primo Vision (2012 г.)

Критерии отбора пациентов:

- **Количество полученных ооцитов (не менее 8)**

Структура пациентов

Возраст

- До 30 лет - 4
- 31-35 лет – 6
- 36-40 лет – 2
- Старше 40 лет - 1

Причина бесплодия

- ТПФ – 2
- ДТЖ – 2
- ТМФ – 5
- СОЧ - 4

Кол-во попыток

- Первич - 5
- Повторн - 8

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

Результативность циклов ВРТ с использованием системы Primo Mision (2012 г.)

Количество проведенных циклов	13
Средний возраст пациентов	32,3
Вид переноса, 5SET	4
Вид переноса, 5DET	8
Вид переноса 3TET	1
ХГЧ (+)	9 (69,23%)
ЧНБ (УЗИ)	8 (61,54%)
ЧИ	43,49%
роды	8
% многоплодия	12,5%

Выводы: система может быть использована для селекции эмбрионов у молодых пациентов. Ограничение может быть связано с количеством полученных ооцитов

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИДК

Лаборатория ВРТ, ЗАО «Медицинская компания ИДК», группа компаний «Мать и дитя»

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИДК

Результативность циклов ВРТ, 2013 г.

Программа ВРТ	ЭКО	ИКСИ
Количество пациентов/ПЭ	23 (22)	26 (25)
Средний возраст	32,79	32,8
Количество попыток	1,5	1,8
Количество зрелых клеток	5,8	7,8
% оплодотворения	78,6	82,35
% дробления	99,2	97,2
Кол-во эмбрионов на перенос	1,28	1,38
ХГЧ (+), %	16/72,72%	17/68%
б/х	2	3
неразвивающаяся	-	1
в/м	1	-
Замораживание всех эмбрионов (СГЯ)	-	1
ЧНБ (УЗИ), %	13/59,09%	13/52%
ЧИ, %	44,1%	36,1%
% многоплодия	23%	-

Результативность циклов ВРТ, 2013

ИКСИ	5eSET (13)	5DET (9)	3SET (1)	3DET (2)
	7/53,84%	5/55,55%	1 б/х	1 б/х, 1 отр
ЭКО	5eSET (8)	5DET (11)	3SET (1)	3DET (2)
	6/75%	6/54,54%	1 отр	1/50%, 1 – в/м

Выводы:

- **Система позволяет при селекции эмбрионов на перенос проводить сопоставление морфологии и морфодинамики эмбрионов**
- **Система может быть рекомендована для осуществления элективного переноса одного эмбриона**
- **Система может быть использована для улучшения результативности в программах ВРТ**

Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ
ИДК

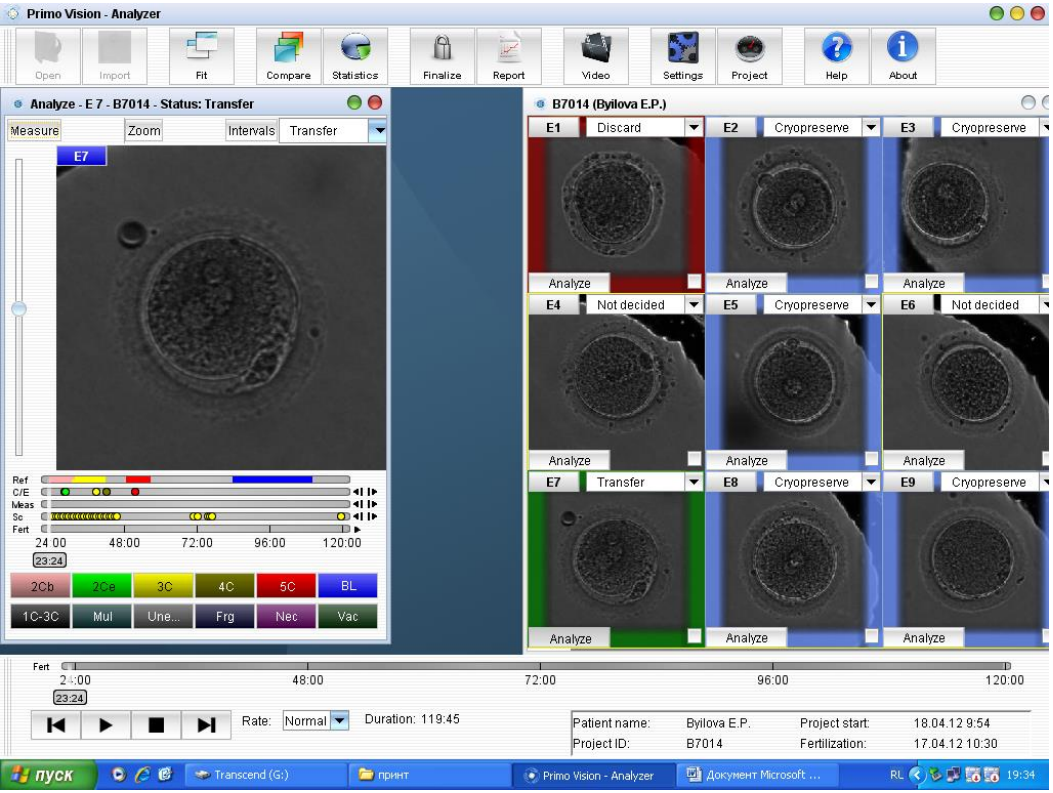
Наши опасения:

- Это все еще технология, которая находится в рамках клинических испытаний
- Недостаточное количество наблюдений
- Недостаточное количество информации по исходу циклов (состояние здоровья рожденных детей)
- Большое количество информации, требующей систематизации данных с конкретными рекомендациями

Планы/задачи на будущее:

- Морфодинамически обоснованная селекция эмбрионов на 3 и 5 сутки
- Собрать собственную базу данных пациентов
- Выработать алгоритм ведения пациентов
- Провести анализ здоровья детей, рожденных после применения системы Primovision
- Создать Руководство по клинической морфодинамике эмбрионов с практическими рекомендациями

Спасибо за внимание!



Мать и дитя
ГРУППА КОМПАНИЙ

ИДК