



Kinderwunschzentrum Darmstadt



**IVF • ICSI • IMSI
BLASTOZYSTENKULTUR
EMBRYOSCOPE™
VITRIFIKATION VON EIZELLEN UND EMBRYONEN
DER „DEUTSCHE MITTELWEG“
PRÄIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK (PID)
EUPLOIDIE: DER „ERWEITERTE DEUTSCHE MITTELWEG“
OVARIELLES ALTERN
ENDOMETRIOSE/ADENOMYOSE
EIZELLVORSORGE**

**Kinderwunschzentrum Darmstadt
Bratustrasse 9
64293 Darmstadt**

www.kinderwunschzentrum-da.de

www.kwz-da.de



Kinderwunschzentrum Darmstadt

Kinderwunschzentrum Darmstadt

> Partnerschaft <

Prof. Dr. med. G. Leyendecker

Dr. med. A. Bilgicyildirim

Dr. med. M. Inacker

> Gynäkologische Gemeinschaftspraxis <

Dr. med. A. Bilgicyildirim

Dr. med. M. Inacker

Kinderwunschzentrum Darmstadt

-Europaarkaden-

Bratustrasse 9

D-64293 Darmstadt

Tel.: +49(0)6151. 500 98 0

Fax: +49(0)6151. 500 98 500

www.kinderwunschzentrum-da.de

info@kwz-da.de

Unser Leistungsspektrum für Sie:

- Kinderwunschbehandlung
 - Künstliche Befruchtung/In-Vitro-Fertilisation (IVF), ICSI, TESE, Inseminationen, AID
- Kryokonservierung
- Hormonlabor
- Endometriosezentrum
- Endokrinologische Sprechstunde
- Anti-Aging-/Postmenopausensprechstunde
- Durchführung ambulanter und stationärer Operationen im Klinikum Darmstadt
 - Profertilitätsoperationen: Myome, Endometriose, Uterusfehlbildungen
 - Diagnostische und operative Laparoskopien und Hysteroskopien



Liebe Patientin, lieber Patient,

die vorliegende Broschüre will Ihnen die Prinzipien der Reproduktionsmedizin und das Behandlungskonzept unserer Arbeitsgruppe vorstellen. Es handelt sich um den Ausdruck einer POWER POINT Präsentation, mit deren Hilfe unseren Patientinnen und Patienten im Rahmen des „ERSTGESPRÄCHES“ die IVF/ICSI-Therapie erklärt wird.



Inhalt

Das Team – 30 Jahre Erfahrung in IVF/ICSI.....	4
Die normale Eierstocksfunktion.....	7
Der Transport des Samens in der Gebärmutter, Samenqualität	8
Spermiogramm: Der 24-Stunden Test.	9
Embryonalentwicklung	9
Die normale Schwangerschaftswahrscheinlichkeit	11
Diagnose und die richtige Therapie der Unfruchtbarkeit.....	11
„Verkehr zum optimalen Zeitpunkt“ (VZO), „intrauterine Insemination“ (IUI) und „idiopathische“ Sterilität	13
Das Prinzip der künstlichen Befruchtung (IVF)	14
Kontrolle des Follikelwachstums	15
Gewinnung der Eizellen durch Follikelpunktion.....	16
Eizelle und Samen	16
Durchführung der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI).....	17
IMSI und High-Power-Spermiogramm (HP-SG).....	19
Eizellen im Vorkernstadium (PN-Stadium)	20
PN-Scoring	21
Embryonalentwicklung bis zur Blastozyste	22
Embryotransfer.....	23
Wie viele Embryonen schaffen es überhaupt bis zur Blastozyste?	24
Blastozystentransfer und Schwangerschaftsrate	25
Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate.....	26
Schwangerschaftsrate und Anti-Müller-Hormon (AMH)	27
Blastozystentransfer und Mehrlingsraten	29
Die Bedeutung der Blastozystenkultur	30
Kryptozoospermie und Azoospermie	32
Das Embryoscope™	33
Die „stressfreie“ Embryokultur	35
Kryokonservierung und Vitrifikation.....	36

Der „Deutsche Mittelweg“	37
Genetische Präimplantationsdiagnostik (PID)	40
Numerische Chromosomenaberration und ovarielles Altern. Implikationen für die Assistierte Reproduktion. Der „Erweiterte Deutsche Mittelweg“	44
Eizellvorsorge: Vitrifizierung von Eizellen.....	51
Bedarf an vitrifizierten Eizellen beim Erweiterten Deutschen Mittelweg und bei der Eizellvorsorge.....	53
Behandlungsplan.....	56
Wegweiser.....	58

Das Team – 30 Jahre Erfahrung in IVF/ICSI

1979: Geburt von Louisa Brown. Bei der IVF-Behandlung werden Ei- und Samenzellen ausserhalb des Körpers zusammengeführt (extrakorporale Befruchtung). Der oder die entstandenen Embryonen werden wenige Tage später in die Gebärmutterhöhle gespült (Embryotransfer). Die Pioniere waren die Professoren Edwards und Steptoe.

1986: Arbeitsbeginn des Zentrums für Reproduktionsmedizin an der Frauenklinik des Klinikum Darmstadt. Im April 1986 kam es zur ersten Schwangerschaft durch In vitro Fertilisation (IVF) und Anfang 1987 zur Geburt (Bild).



1992: Einführung der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (**ICSI**). Die unmittelbare Injektion von in ihrer Beweglichkeit eingeschränkten Spermien in die Eizellen ermöglichte erstmalig eine Überwindung der männlichen Unfruchtbarkeit im Rahmen der künstlichen Befruchtung.

2001: Einführung der **Blastozystenkultur**. Es handelt sich um die Kultur von Embryonen über die Dauer von 5 Tagen bis zur Implantationsreife.

2007: Ausgliederung der Reproduktionsmedizin aus dem Klinikum Darmstadt und Gründung des Kinderwunschzentrums Darmstadt mit Sitz in der Bratustrasse 9, 64293 Darmstadt. Aufnahme der Tätigkeit am 02.01.2007.

2008: Einführung der Injektion mikroskopisch ausgewählter Spermien (**IMSI**). Durch sie wird bei extremer Einschränkung der Spermienfunktion die Injektion einzelner deformierter Spermien in die Eizellen vermieden.

2008: Einführung der **Vitrifikation** (wörtlich: Verglasung) von Eizellen, Eizellen im Vorkernstadium sowie Embryonen. Sie ist ein spezielles Verfahren der Kryokonservierung, bei dem die bisher häufige Kristallbildung im Zytoplasma vermieden wird. Vitrifizierte Eizellen, PN-Oocyten und Embryonen weisen nach Wiederauftauen die gleiche Schwangerschaftswahrscheinlichkeit wie frische Embryonen auf.

2010: Implementation des „**Deutschen Mittelweges**“. Indem sich die Anzahl der zu kultivierenden Embryonen nach dem Risiko- und Prognoseprofil des zu behandelnden Paares richtet, stellt er die Überwindung der starren und heute obsoleten „Dreierregel“ dar.

2011: Einsetzen des **Embryoscopes™**. Während der gesamten 5-Tage-Kultur (Blastozystenkultur) kann die Reifungsdynamik der einzelnen Embryonen per Video-Zeitraffer überwacht und beurteilt werden.

2015: Einführung der **Präimplantationsdiagnostik (PID)**. Sie dient in erster Linie (§3a EschG) der Vermeidung der Vererbung schwerer monogenetischer Erkrankungen (z.B. der Chorea Huntington; der zystischen Fibrose). Sie wird aber eine weit darüber hinausgehende allgemeinere Bedeutung in der Reproduktionsmedizin zu gewinnen.

Die Abschätzung eines Embryos hinsichtlich seiner Fähigkeit, zu einer intakten Schwangerschaft und letztlich zur Geburt eines gesunden Kindes zu führen, beruhte im Rahmen des „Deutschen Mittelweges“ bisher nur auf seiner mikroskopischen Beurteilung unmittelbar vor dem Transfer am Ende der Blastozystenkultur (z.B. mit Hilfe des Embryoscopes). Die Untersuchung von Präimplantationsembryonen mittels **chromosomaler** bzw. **genetischer** Analyse von Trophektodermzellen stellt - auch unter Berücksichtigung der Behandlungsvertrages zwischen Arzt/Ärztin und Kinderwunschpaar - im Rahmen des „Deutschen Mittelweges“ eine logische und konsequente Weiterentwicklung dar. Die Anwendung des „**Erweiterten Deutschen Mittelwegs**“ sichert weitgehend den Transfer einer euploiden Blastozyste.

Die **Eizellvorsorge** ist der Öffentlichkeit unter dem Begriff des „Social Freezing“ bekannt. Für die Eizellvorsorge gibt es medizinische Gründe aber auch solche, die sich aus der individuellen Lebenssituation ergeben.

Die hier skizzierte Entwicklung der künstlichen Befruchtung (**Assisted Reproductive Technology; ART**) sowie deren Durchführung in unserem Kinderwunschzentrum wird im Folgenden detailliert beschrieben. ART ist ein Meilenstein im Fortschritt der Behandlung ungewollt kinderloser Paare. Dank konsequenter wissenschaftlicher und methodischer Arbeit hat die künstliche Befruchtung seit ihrer Einführung und besonders in den letzten Jahren eine rasante Weiterentwicklung genommen. Noch vor 20 Jahren betrug die mittlere Schwangerschaftsrate pro Behandlungszyklus etwa 25%. In unserem Zentrum ist sie mittlerweile auf 50% und mehr angestiegen. Bei jüngeren Frauen erreicht sie 60-70%, und selbst bei einigen Frauen in einem Alter von mehr als 40 Jahren kann sie 20-30% erreichen. Die ART als Methode der Heilbehandlung genießt mittlerweile eine breite Akzeptanz. Sie trägt mit etwa 5% der jährlich geborenen Kinder signifikant zur Zahl der Geburten in Deutschland bei.

Der heutige hohe Standard der Behandlung ist aber nicht nur die Folge apparativer und methodischer Verbesserungen. Er ist auch auf eine weiter entwickelte medizin-ethische Betrachtungsweise und in deren Konsequenz auf einen Wandel der Implementation des deutschen Embryonenschutzgesetzes zurückzuführen, die das Wohl der Kinderwunschpaare und der Kinder ebenso berücksichtigen wie den Schutz der Embryonen. So konnte die sog. „Dreierregel“ der Richtlinien der Deutschen Ärztekammer („Lotteriespiel“) überwunden und der „Deutsche Mittelweg“ implementiert werden. Dazu die folgende Literatur:

Bals-Patsch, M, Dittrich R, Frommel M. Wandel der Implementation des deutschen Embryonenschutzgesetzes. J Reproduktionsmed Endokrinol (2010) 7(2) 87-95

Frommel M, Taupitz, J, Ochsner A, Geisthövel F. Rechtslage der Reproduktionsmedizin in Deutschland. J Reproduktionsmed Endokrinol (2010) 7(2) 96-105

H.-L. Günther, J. Taupitz, P. Kaiser. Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Einführungen. Verlag W. Kohlhammer, 2008

Ein solches medizin-ethisches und medizin-rechtliches Denken ist gegenwärtig weiterhin von hoher Aktualität. Es geht, hier ähnlich wie bei der Implementierung des Deutschen Mittelweges, um nicht weniger als um die Erfüllung des EschG sowie des Behandlungsvertrages zwischen Arzt/Ärztin und dem Kinderwunschpaar. Es ist **das Recht des Kinderwunschpaars**, dass unter Berücksichtigung des Embryonenschutzes die Behandlung nach den aktuellen Regeln der ärztlichen Kunst durchgeführt wird. D. h. durch geeignete mikroskopische und ggf. chromosomale Untersuchungen wird sichergestellt, dass zur Herbeiführung eines möglichst schnellen Behandlungserfolges, zur Vermeidung von unnötigen Mehrfachbehandlungen und zur Minimierung möglicher Behandlungskomplikationen Embryonen übertragen werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer intakten Schwangerschaft führen. Das EschG fordert den Transfer eines entwicklungsfähigen Embryos.

Zitat Frau Professor Dr. Christiane Woopen, Vorsitzende des Deutschen Ethikrats (Tagespost vom 06. Dezember 2014):

„Wählt man diese (Auswahltechniken, d. Verf.) nur, um überlebensfähige von nicht überlebensfähigen Embryonen zu unterscheiden, wäre dies nicht nur legitim, sondern trüge auch der Verantwortung Rechnung, die der Arzt für die Frau trägt. Warum soll man einen Embryo übertragen, der sich nie wird entwickeln können?“

Der entwicklungsfähige Embryo ist die **euploide Blastozyste**.

Ärztliche und wissenschaftliche Mitarbeiter

Ärztliche und wissenschaftliche Mitarbeiter sowie kassenarztrechtliche und berufsrechtliche Struktur der Arbeitsgruppe

Leiterin des Teams:	Frau Dr. med. A. Bilgicyildirim
Vertreter:	Dr. med. M. Inacker
(i.S. der Berufsordnung für Ärzte in Hessen und des §121a SGB V)	
Mitglied der Partnerschaft	Prof. Dr. med. G. Leyendecker

Ärztinnen im Team:	Frau Dr. med. H. Engelskirchen-Amran
	Frau Dr. med. J. Bratengeier
	Frau A. Weber-Lohrum

Anästhesie:	Frau Dr. med. C. Welte
	Frau Dr. med. E. Nur
	Herr J. Kerber
	Herr H. Metzger
	Frau Dr. med. B. Metzler
	Frau Dr. med. N. Schweitzer-Schmitt

Reproduktionsbiologie:	Herr Dr. rer. nat. U. Mischeck
	Herr Dr. rer. nat. T. Stalf
	Frau Dr. rer. medic. B. Jackisch
	Frau E. Hempel, M. Sc. Biol.

Operative Tätigkeit:

Mit dem Klinikum Darmstadt bestehen Kooperationsverträge. Die Ärzte des Kinderwunschzentrums im Klinikum Darmstadt ambulante sowie stationäre

„Profertilitätsoperationen“ durch. Es handelt sich hierbei neben diagnostischen Bauch- und Gebärmutterspiegelungen um Operationen, die bei manchen Patientinnen durchgeführt werden müssen, damit überhaupt eine Schwangerschaft eintreten bzw. ungestört fortbestehen kann.

Siehe auch: [Myome der Gebärmutter](#) (link)

Die normale Eierstocksfunktion

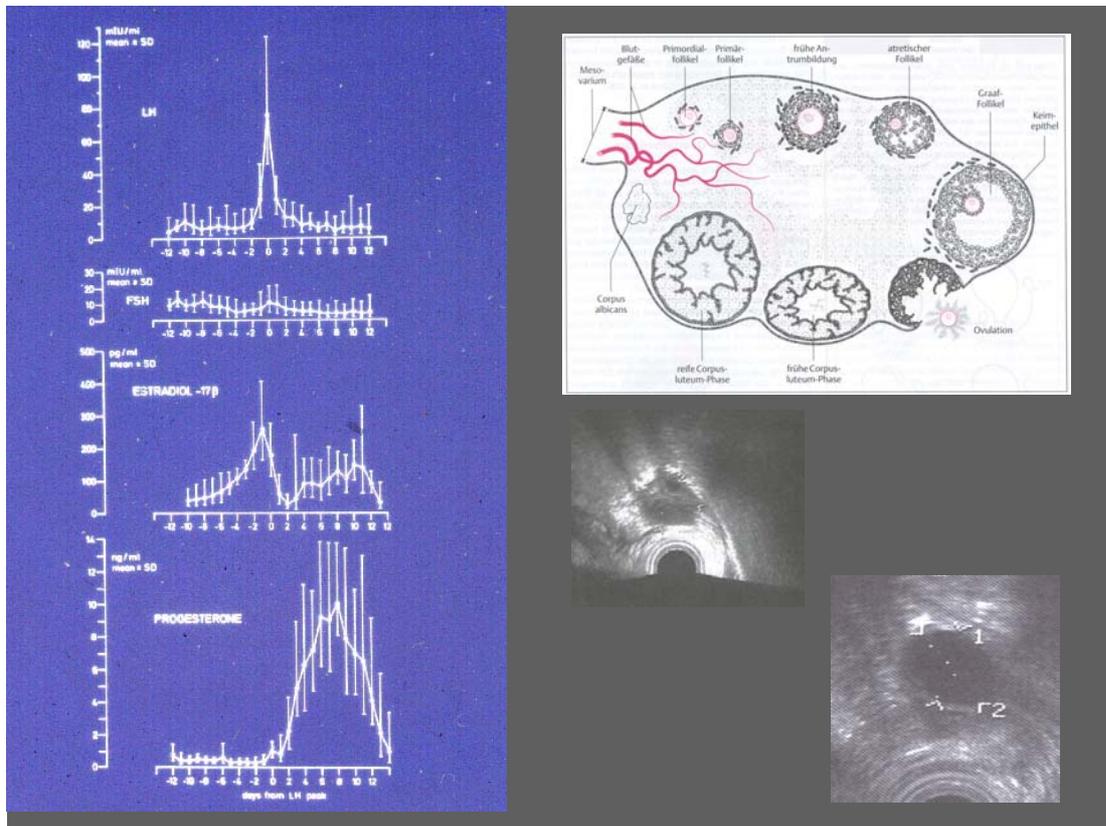


Abb. 1: Der Konzentrationsverlauf der Hormone der Hirnanhangsdrüse (LH und FSH) und des Ovars (Estradiol und Progesteron) im Blut während des Zyklus einer Frau. Schematische Darstellung der zyklischen Vorgänge im Ovar sowie die Darstellung eines antralen und präovulatorischen Follikels im Vaginalultraschall.

Im menstruellen Zyklus der Frau findet in der Zyklusmitte der Eisprung (Ovulation) statt. Über einen Rückkopplungseffekt steuert der heranreifenden Follikel diesen Vorgang selbst: Das stark ansteigende Östradiol des Follikels (Eibläschen) gibt der Hirnanhangsdrüse das Signal zur massiven Ausschüttung von LH (LH=luteinisierendes Hormon). Das Follikelwachstum selbst und die langsam und dann schneller ansteigende Abgabe von Östradiol stehen unter dem gemeinsamen Einfluss von FSH (FSH=follikelstimulierendes Hormon) und LH.

Während der Ovulation gibt der Follikel die Eizelle (Oocyte) frei, die vom Fimbrientrichter des Eileiters aufgefangen wird.

Der nun leere Follikel wird zum Gelbkörper (Corpus luteum) und beginnt mit der Produktion von Progesteron. Dieses Hormon transformiert die durch Östradiol aufgebaute Schleimhaut (Mucosa), so dass diese in die Lage versetzt wird, einen Embryo aufzunehmen. Ohne Eintritt einer Schwangerschaft lebt das Corpus luteum etwa 14 Tage und stellt dann seine Funktion ein. Der Abfall von Progesteron im Blut führt zur Abstoßung der Schleimhaut und Menstruation. Im Fall einer Einnistung beginnt der Embryo sofort mit der Produktion von

HCG (HCG: **h**umanes **C**horion-**G**onadotropin). Die Funktion des Gelbkörpers bleibt erhalten und die Regelblutung aus.

Mit Hilfe der Sonographie (Ultraschall) können diese Vorgänge im Eierstock (Ovar) und in der Gebärmutter (Uterus) sichtbar gemacht werden (Abb. 1).

Der Transport des Samens in der Gebärmutter, Samenqualität

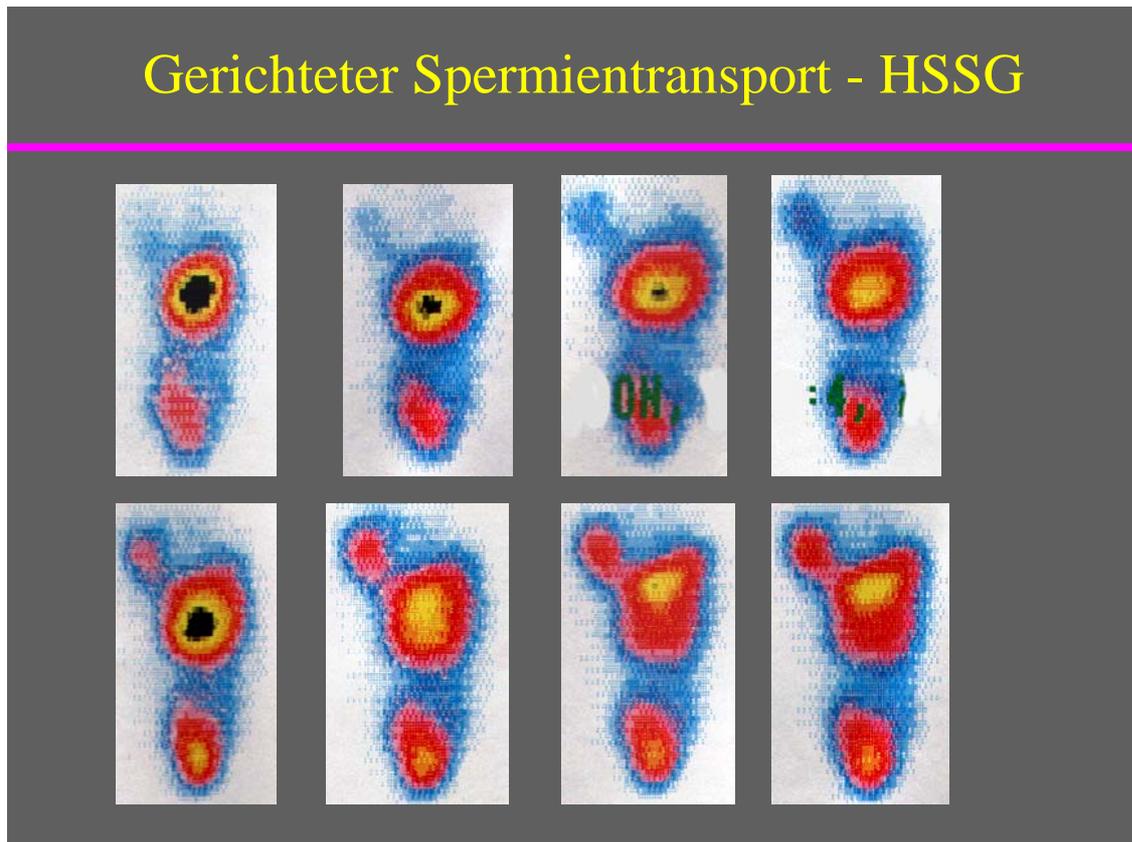


Abb. 2: Die Samenfäden werden von der Gebärmutter durch peristaltische Aktivität der innersten Muskelschicht in den Eileiter transportiert, auf dessen Seite der Eisprung stattfindet. Serielle Szintigramme mit markierten Proteinpartikeln in der Größe von Spermien.

Die normale Samenanalyse (Spermiogramm) ist nach den Kriterien der WHO (Weltgesundheitsorganisation) durch folgende wesentlichen Werte charakterisiert:

Spermiendichte:	> 20 Mill./ml
Progressivbeweglichkeit der Spermien:	> 50%
Davon	
Schnell progressiv (WHO Typ A):	>25%
Mässig progressiv (WHO Typ B):	>25%

Private Krankenversicherungen übernehmen nur die Kosten für eine Kinderwunschbehandlung aus männlicher Indikation, wenn die globale Progressivbeweglichkeit (WHO Typ A plus WHO Typ B) unter 32% liegt (WHO-Handbuch 2010).

Der wichtigste Wert ist die schnelle Progressivbeweglichkeit (WHO-Typ A).

Sie dient nicht der Wanderung der Samenfäden vom Muttermund in den Eileiter, sondern der Fähigkeit der Spermien, in die Eizelle eindringen zu können.

Der Transport der Samenfäden vom Muttermund oder dem Gebärmutterhals in den Eileiter ist eine Leistung der Gebärmutter. Unter dem Einfluss der Östrogene aus dem Eierstock führt die innerste Schicht der Gebärmuttermuskulatur peristaltische (wurmende) Bewegungen durch, die den Samen in wenigen Minuten in den Eileiter transportieren, auf dessen Seite der zum Eisprung bereite Follikel heranwächst.

Mit radioaktiv markierten Partikeln in der Größe von Spermien konnten wir nachweisen, dass sich bereits eine Minute nach der Ejakulation Spermien in der Gebärmutterhöhle befinden und schnell in den „richtigen“ Eileiter transportiert werden (Abb. 2).

Spermiogramm: Der 24-Stunden Test.

Bereits vor mehr als 25 Jahren haben wir festgestellt, dass der 24h-Test des Spermiogramms (Beweglichkeit der Spermien nach 24 Stunden) eine große diagnostische und praktische Bedeutung hat.

Bei normaler Beweglichkeit der Spermien im „Sofort-Spermiogramm“ finden sich auch im 24h-Test ausreichend schnell bewegliche Spermien (positiver 24h-Test). Bei Asthenozoospermie (Typ A- und Typ B-Beweglichkeit zusammen < 32%) ist im 24h-Test die Typ A-Beweglichkeit in der Regel auf 0% und die Typ B-Beweglichkeit zumindest stark abgesunken (negativer 24h-Test). Auch bei grenzwertigen „Sofort-Spermiogrammen“ (Typ A plus Typ B < 40%) ist am nächsten Tag häufig eine Typ A-Beweglichkeit nicht mehr nachweisbar.

Die kräftige Typ A-Beweglichkeit ist für das Eindringen eines Spermiums in die Eizelle erforderlich. Mit Hilfe ihrer starken Progressivbeweglichkeit dringen die Spermien aber auch gegen den Sekretstrom der Gebärmutterhalsdrüsen in deren Drüsenschläuche ein. Die Zervixdrüsen sind daher ein Reservoir für die schnell progressiv beweglichen Spermien. Mit zunehmender sekretorischer Aktivität der Drüsen und gesteigerter Uterusperistaltik unmittelbar vor der Ovulation werden sie aus den Drüsen gespült und herausgedrückt und vom Gebärmutterhalskanal durch die „peristaltische Pumpe“ des Uterus in den Eileiter auf der Seite des Eisprungs transportiert, wo sie die dann die im Eileiter befindliche Eizelle befruchten können. Es findet also im Zervikalkanal eine Absonderung besonders guter Spermien (sog. Sequestrierung) statt. Aus diesem Reservoir werden dann fortlaufend und unmittelbar vor dem Eisprung verstärkt die besten Spermien in den Eileiter transportiert.

Bei einer Asthenozoospermie mit einem negativen 24h-Test sind die Spermien, die es unmittelbar nach der Kohabitation gerade noch in des Reservoir geschafft haben, bereits unbeweglich, wenn sie vor dem Eisprung durch die peristaltische Pumpe nach oben transportiert werden. Eine Befruchtung findet nicht statt. Weitere wichtige Informationen dazu siehe Kapitel VZO und IUI.

Embryonalentwicklung

Erstaunlicherweise befindet sich im Eileiter zum Zeitpunkt des Eisprungs nach Kohabitation mit etwa 3000 Spermien nur ein Bruchteil der im Ejakulat befindlichen Spermien (etwa 200 Millionen).

Im äußeren Drittel des Eileiters (Ampulla tubae) wird die Eizelle durch ein einziges Spermium befruchtet. Mit der darauf folgenden Teilung der Eizelle ist ein Embryo entstanden, der sich während der nächsten Tage weiter symmetrisch (vom 2- über den 4- zum 8-Zeller; „Teilungsembryo“) teilt und im sog. Bläschenstadium (Blastozyste) mit der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium) in Kontakt kommt (Abb. 3).

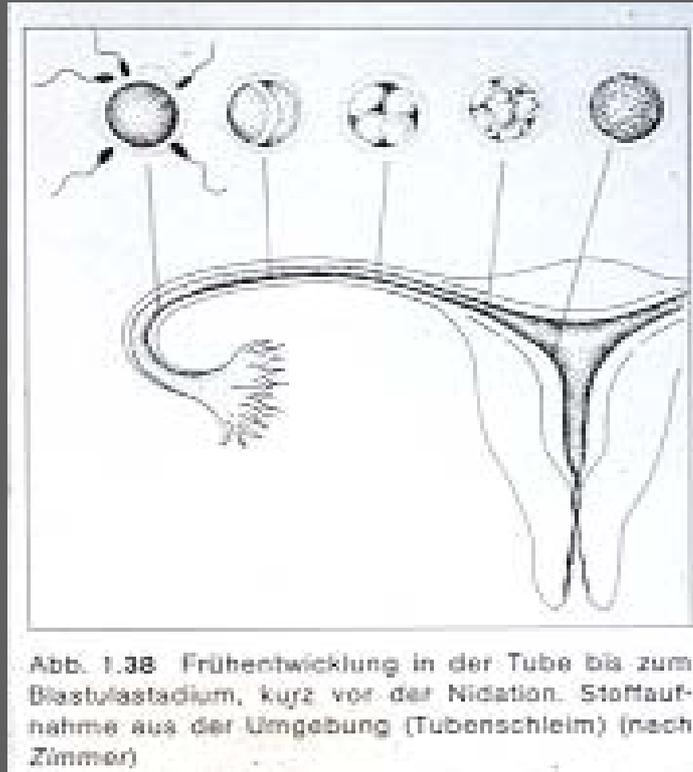


Abb. 3: Schematische Darstellung von Befruchtung der Eizelle sowie Entwicklung und Wanderung des Embryos durch die Tube in die Gebärmutterhöhle.

Folgende Stadien der Eizell- und Embryonalentwicklung werden durchlaufen (Tage nach dem Eisprung):

1. Tag: Die Eizelle befindet sich im Vorkernstadium (Pronucleus-(PN-) Stadium); der Spermiumfaden ist eingedrungen; die Kerne von Ei- und Spermiumzelle sind noch nicht verschmolzen. In den folgenden Stunden verschmelzen diese Vorkerne und bilden den Zellkern des Embryos. Anschließend teilt sich die befruchtete Eizelle sofort. Der Embryo ist durch „Syngamie“ entstanden.
2. Tag: Es liegt ein Embryo im Zwei- oder Vierzellstadium vor.
3. Tag: Es liegt ein Embryo im Achtzellstadium vor. Von diesem Stadium an steuern die Gene des Embryos selbst dessen weitere Entwicklung.
4. Tag: Weitere Zellteilungen mit Bildung des Beerenstadiums (Morula).
- 5.-7. Tag: Bildung des Bläschenstadiums (Blastozyste). Diese dehnt sich aus (expandierte Blastozyste) und der Embryo schlüpft (engl. to hatch) aus der Eizellhülle und kann sich einnisten.

Die normale Schwangerschaftswahrscheinlichkeit

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit eines Paares mit uneingeschränkter Fruchtbarkeit, während eines menstruellen Zyklus eine Schwangerschaft zu erzielen?

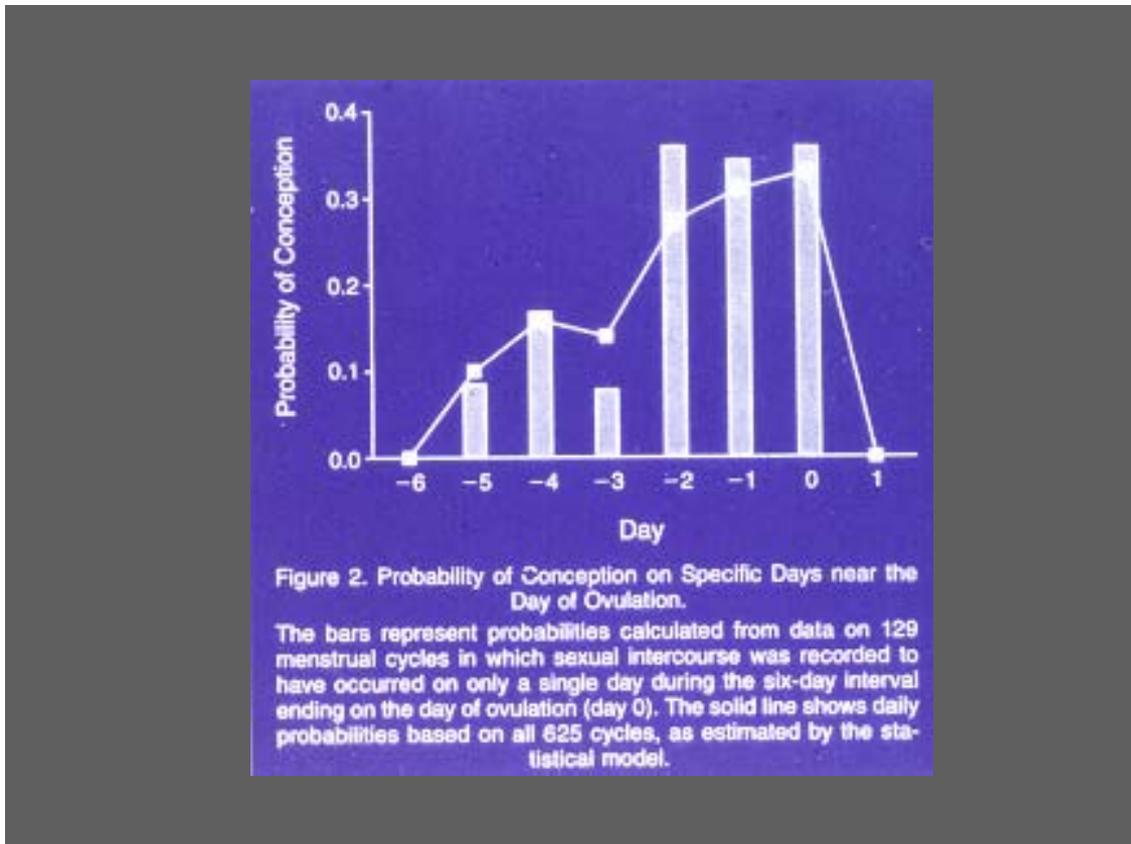


Abb. 4: Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von jungen Paaren mit uneingeschränkter Fortpflanzungsfähigkeit bezogen auf den Tag des Eisprungs und des letzten Verkehrs. Letzter Verkehr bis zu 48 Stunden vor der Ovulation führt zu keiner Einschränkung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Nach dem Eisprung ist eine Konzeption nicht mehr möglich.

Wenn die Kohabitation am Tag des Eisprungs stattfindet, dann beträgt sie etwa 35% und bleibt auf dieser Höhe, auch wenn der letzte Verkehr bis zu 48 Stunden vor dem Eisprung stattgefunden hat. Mit einem größeren Zeitabstand zwischen Kohabitation und Eisprung sinkt die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. Grundsätzlich gilt, dass gesunde Spermien im zervikalen Reservoir über einen Zeitraum von 96 Stunden befruchtungsfähig bleiben. Bei Verkehr am Tag nach erfolgtem Eisprung ist eine Schwangerschaft nicht mehr möglich. Die Eizelle ist nur wenige Stunden nach dem Eisprung befruchtbar (Abb. 4).

Bei einem jungen Paar mit regelmäßigen Kohabitationen vor dem Eisprung tritt eine Schwangerschaft binnen eines halben Jahres ein. Bleibt die Schwangerschaft mehr als ein Jahr aus, so sollte eine gezielte Abklärung beider Partner nicht hinausgezögert werden.

Diagnose und die richtige Therapie der Unfruchtbarkeit

Etwa 85% der jüngeren Paare (bis zum Alter der Frau von etwa 30 Jahren) mit Kinderwunsch erreichen binnen eines Jahres eine Schwangerschaft. Bei den übrigen 15%

Schwangerschaftsraten bei kausaler und nicht-kausaler Therapie

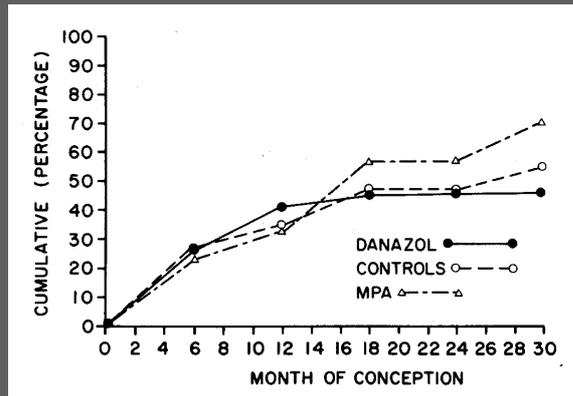
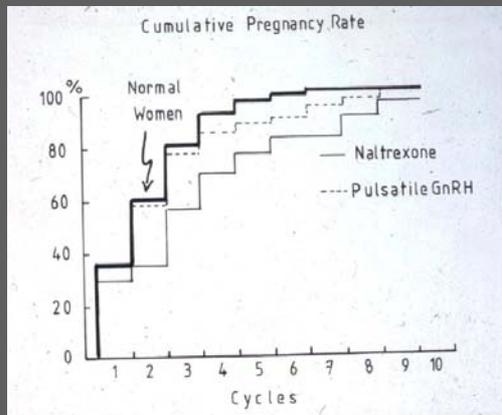


Abb. 5: Nach Diagnose einer Störung muss die Sterilitätstherapie evidenzbasiert sein. Die pulsatile Zufuhr von GnRH führt bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe zu einer Normalisierung der Schwangerschaftsrate. In einigen Fällen auch die orale Gabe eines Opiatantagonisten (Naltrexon). Die „Austrocknung“ von kleinen Endometrioseherden mit Hormonen (MPA und Danazol) und auch deren operative Beseitigung erhöht die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nicht gegenüber Kontrollen.

liegt ein Sterilitätsproblem vor, welches der diagnostischen Abklärung bedarf.

Wenn eine Sterilität kausal behandelt wird, also der Grund der Sterilität komplett beseitigt werden kann, dann führt die Therapie zu einer Normalisierung der Konzeptionswahrscheinlichkeit (Abb. 5 links).

Bei einer nicht kausalen Therapie stellt sich kein positiver Effekt auf die Schwangerschaftsrate ein. Zum Beispiel haben Frauen mit Endometriose unterschiedlichen Schweregrades häufig eine deutlich eingeschränkte Fruchtbarkeit. Eine Hormontherapie mit dem Ziel der Eintrocknung der Endometrioseherde und häufig auch ihre laparoskopische Beseitigung haben keinerlei positiven Effekt auf die Schwangerschaftsrate (Abb. 5 rechts).

Es sollte schnell die richtige Diagnose gestellt und die adäquate Therapie eingeleitet werden. Für manche Paare gilt, dass sie keine Zeit zu verlieren haben. Mit dem heutigen Wissen und den verfügbaren diagnostischen Verfahren kann die Sterilitätsursache sehr schnell und zwar in der Regel im Verlauf zweier Untersuchungstermine erkannt werden.

Bevor eine Therapie eingeleitet wird, muss sichergestellt sein, dass keine die Implantation behindernden oder den Verlauf der Schwangerschaft störenden Uteruspathologien vorliegen. Dazu gehören Endometriumpolypen, der Uterus myomatosus, die Adenomyosis uteri sowie ein Uterus subseptus. Diese Pathologien können in der Regel durch eine sorgfältige vaginalsonographische Untersuchung festgestellt bzw. ausgeschlossen werden. Im

Zweifelsfall, z. B. bei der Differenzialdiagnose zwischen Uterus myomatosus und Adenomyosis uteri, kann ein MRT (Magnetresonanztomographie) hilfreich sein.

„Verkehr zum optimalen Zeitpunkt“ (VZO), „intrauterine Insemination“ (IUI) und „idiopathische“ Sterilität

Kinderwunschpaare haben vor ihrem ersten Termin im Kinderwunschzentrum bereits eine mehr oder weniger lange Zeit frustrierten Bemühens und vergeblicher Behandlungsversuche hinter sich. Bei einer Dauer des Kinderwunsches von mehr als einem Jahr (das sind etwa 15% der Normalbevölkerung mit Kinderwunsch) kann die Ursache der Sterilität sehr schnell festgestellt und gezielt behandelt werden. Es sind daher einige Anmerkungen zu VZO und IUI angebracht.

VZO ist sicherlich sinnvoll im Rahmen eines Zyklusmonitoring z. B. bei der medikamentösen Behandlung einer Ovarialinsuffizienz („Gelbkörperschwäche“; Oligomenorrhoe bei PCOS; Hyperprolaktinämie) bei ansonsten komplett, weitgehend auch andrologisch normalen Verhältnissen. Häufig reichen einige wenige Ultraschall- und Hormonkontrollen aus, um sicherzustellen, dass sich die Zyklusfunktion unter der Behandlung normalisiert hat. Wenn dies der Fall ist, dann wird schnell durch gezielten Verkehr (VZO) wie bei reproduktionsbiologisch gesunden Paaren (siehe Abb. 5 oben links) eine Schwangerschaft erzielt. Bei vollkommen normaler Samenfunktion reicht es, von Zyklustag 10 – 15 alle zwei Tage Verkehr zu haben (siehe zervikales Reservoir der Spermien). Dann tritt binnen weniger Zyklen eine Schwangerschaft ein.

Die Schwangerschaftsrate bei IUI ist mit 5 bis 10% enttäuschend gering. Eigene Untersuchungen an annähernd 500 Behandlungen haben gezeigt, dass nur bei an sich reproduktionsbiologisch gesunden Paaren durch IUI eine Schwangerschaft eintrat. Lag bei beiden oder auch nur bei einem der Partner eine Beeinträchtigung (z.B. Asthenozoospermie; Endometriose/Adenomyose) vor, dann führte die IUI zu keiner Schwangerschaft. Dies entspricht auch den Daten bei IVF. „Befruchtungstechnisch“ gesehen entspricht die Befruchtung im Reagenzglas (IVF) der Befruchtung im Eileiter, indem die Spermien durch eigene „Kraft“ in die Eizellen eindringen müssen (Imprägnation). Bei einer Progressivmotilität (Typ A + Typ B) von <30% (Asthenozoospermie) trat im IVF-Verfahren keine Schwangerschaft ein, während die SS-Rate bei einer Progressivbeweglichkeit von 31-40% dreizehn und erst bei einer solchen von >50% sechszwanzig Prozent betrug (n= 222 Zyklen; 1990; „Große Broschüre“). Paare sollten sich also sehr wohl überlegen, ob sie, wenn z. B. eigentlich ICSI notwendig wäre, zunächst die vermeintlich „schonendere“ IUI vornehmen lassen. Für jede Art der Behandlung muss eine klare Indikation vorliegen.

Dies bedeutet freilich nicht, dass auf eine IUI grundsätzlich verzichtet werden sollte. Die oben genannten Daten müssen allerdings in Anbetracht der Tatsache, dass eine künstliche Befruchtung meist doch notwendig wird, sorgfältig diskutiert werden. Es gibt Paarkonstellationen (z.B. Anorgasmie des Mannes; Dyspareunie), bei denen eine IUI hilfreich sein kann.

„**Idiopathische Sterilität**“ bedeutet, dass keine Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch gefunden wird („unexplained infertility“). Eine solche Diagnose beruht häufig auf einem medizinischen Irrtum oder Nichtwissen. Die Sterilität z. B. bei Minimalendometriose (s. Abb. 5 unten rechts) gilt weithin als „unexplained infertility“. Sie besteht auch fort, wenn die Herde beseitigt worden sind. Eine sorgfältige vaginalsonografische Analyse aller Strukturen des Uterus zeigt jedoch, dass Veränderungen im Sinne einer Adenomyose vorliegen (häufiges Leitsymptom: primäre Dysmenorrhoe) (Halodefekte und -verbreiterungen, uterine Asymmetrie, subendometriale Zysten). Nicht die Minimalendometriose, sondern die ihr zugrunde liegende uterine Adenomyose ist für die Sterilität verantwortlich (siehe auch Eizellvorsorge bei Endometriose).

Es ist also eine fundamentale Zustandsanalyse bei einem Paar mit unerfülltem Kinderwunsch notwendig, um die geeignete Behandlung für das Paar zu wählen, die dann auch von dem Paar akzeptiert wird. Wie oben bereits erwähnt, gelingt dies in der Regel mit den zwei ersten Besuchsterminen.

Das Prinzip der künstlichen Befruchtung (IVF)

Die extrakorporale Befruchtung als temporäre Prothese

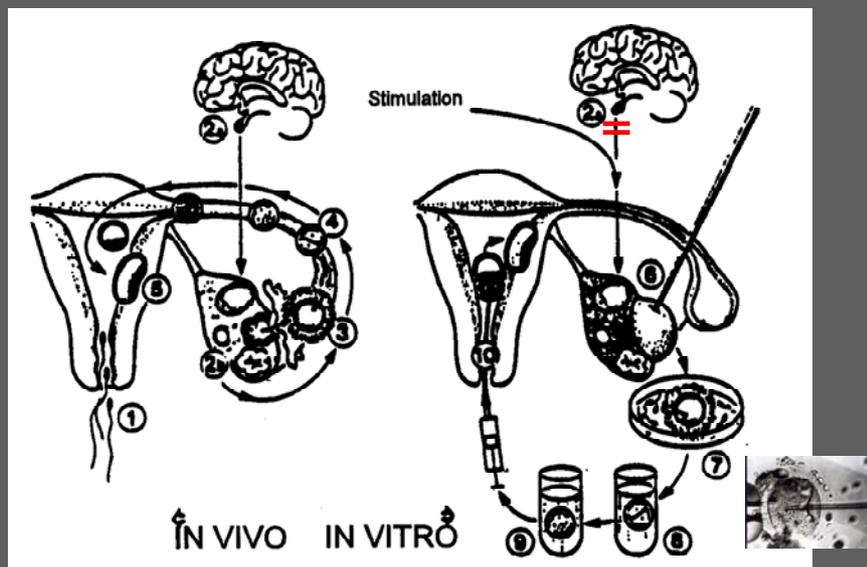


Abb. 6: Die Ovarien werden mit hochgereinigtem oder gentechnologisch hergestelltem FSH (in Kombination mit LH/HCG) stimuliert. Damit der Anstieg der Estrogene keinen Rückkopplungseffekt und damit keinen vorzeitigen Eisprung auslöst, wird die Hirnanhangsdrüse blockiert (rote Balken).

Die extrakorporale Befruchtung (IVF und ICSI) stellt eine kurzzeitige Überbrückung eines Defektes im frühen Prozess der Fortpflanzung dar. Es handelt sich demnach medizin-ethisch um nichts anderes als um eine „temporäre Prothese“. Die ersten Schritte der Fortpflanzung werden in das „Reagenzglas“ und in die Embryokultur verlegt. Nach Bildung des Embryos oder der Embryonen werden diese in die Gebärmutterhöhle gespült. Danach nimmt eine mögliche Schwangerschaft ihren natürlichen Verlauf (Abb. 6).

Im Normalzyklus wird nur bei jeder dritten Ovulation eine intakte Eizelle freigesetzt. Es wird deshalb durch exogene Zufuhr der gonadotropen Hormonen LH und FSH eine kontrollierte Überstimulation der Eierstöcke herbeigeführt, um im Behandlungszyklus mehrere und somit mindestens eine intakte Eizelle zu erhalten.

Vor und/oder während der kontrollierten Stimulation wird die gonadotrope Funktion der Hirnanhangsdrüse durch die Gabe spezifischer Medikamente blockiert. Diese Medikamente (GnRH-Analoga wie Decapeptyl oder GnRH-Antagonisten wie Orgalutran) verhindern das Auftreten des mittzyklischen LH-Gipfels (siehe Abb 1) und einen vorzeitigen Eisprung (Abb. 6).

Kontrolle des Follikelwachstums

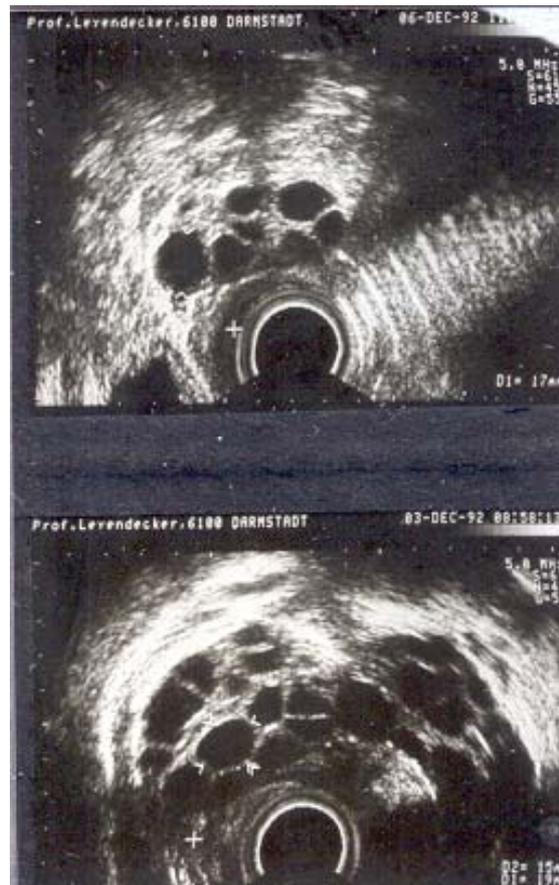


Abb. 7: Ein (oben) bzw. beide Eierstöcke (unten) am 8. Tag der overiellen Stimulation (s. g. 8. ST; „Spritzen- oder Stimulationstag“) im Vaginalultraschall.

Obwohl am Anfang eines normalen Zyklus mehrere Follikel heranwachsen, produziert die Frau während eines Zyklus normalerweise nur eine Eizelle. Die übrigen Follikel und Eizellen bleiben in ihrer Entwicklung in den ersten Tagen des Zyklus zurück und gehen zugrunde. Durch die Zufuhr von gonadotropen Hormonen wird dieser Mechanismus der Auswahl nur eines Follikels aus der Schar (Kohorte) der anfänglich heranreifenden Follikel überspielt, und die gesamte oder zumindest ein großer Teil der Kohorte bereitstehender Follikel wächst bis zur Ovulationsreife heran (Abb. 7). Dieses Vorgehen wird als „kontrollierte Überstimulation“ bezeichnet. Die sowohl altersabhängig als auch individuell unterschiedliche Größe der Kohorte kann am Anfang eines Zyklus durch die Zählung der „antralen“ Follikel mittels Ultraschall bestimmt werden („antral follicle count“, AFC). Sie korreliert auch mit dem AMH-Wert (Anti-Müller-Hormone).

Die kontrollierte Überstimulation wird durch Hormonanalysen und die Messung der Follikelgröße überwacht. Bei einem Durchmesser der Follikel von 18-20 mm besteht Ovulationsreife. Bei einer konstanten Wachstumsrate der Follikel von etwa 2 mm pro Tag kann dieser Zeitpunkt etwa drei bis vier Tage im Voraus bestimmt werden. So kann z. B., auch unter Einbeziehung der Hormonspiegel, bei einem mittleren Follikeldurchmesser von 15 mm am 10. Stimulationstag (ST) (in unserem synchronisierten Protokoll ist der 10. ST in der Regel ein Freitag) der 12. ST als Tag der Auslösung des Eisprungs festgelegt werden. Der Durchmesser der „Leitfollikel“ läge dann bei 18-20 mm.

Gewinnung der Eizellen durch Follikelpunktion

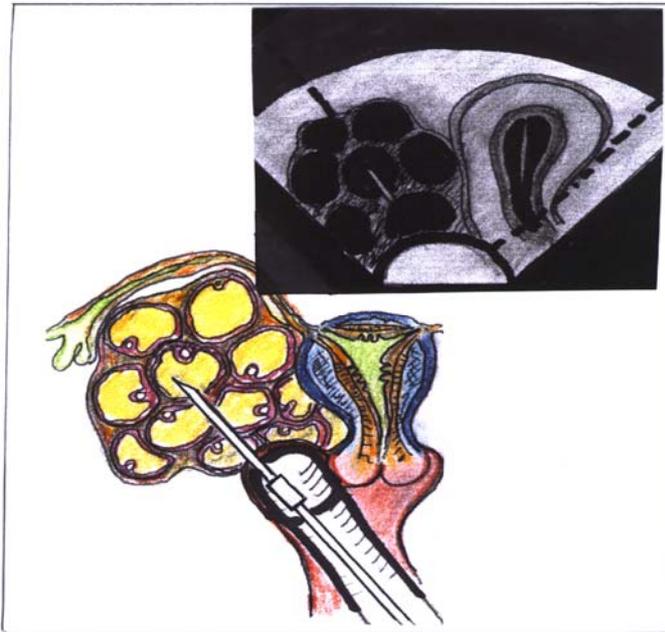


Abb. 8: Ultraschallgesteuerte Follikelpunktion.

Etwa 40 – 44 Stunden nach dem Anstieg von LH im Blut (Abb. 1) oder nach Gabe von HCG kommt es zum Eisprung.

Im o. g. Beispiel wurde die Patientin angewiesen, sich am Sonntag um 22:00 Uhr HCG (z. B. Ovitrelle) zu spritzen. 36 Stunden später wird die Follikelpunktion durchgeführt. In diesen 36 Stunden erfolgt die endgültige Reifung der Eizelle. Bei Einhaltung dieses Zeitintervalls ist sichergestellt, dass der Eisprung nicht bereits vor der Punktion stattgefunden hat. Die Punktion erfolgt ambulant in einer leichten Kurznarkose. Hierfür steht ein kompetentes Anästhesieteam zur Verfügung. Nach der Kurznarkose fühlt sich die Patientin sofort wieder frisch und kann normalerweise nach ca 2 Stunden das Zentrum verlassen.

Die Follikelpunktion erfolgt unter Ultraschallsicht durch die Scheide (transvaginal). Die an der US-Sonde befestigte Nadel wird in einen und dann in die weiteren Follikel vorgeschoben, während eine automatische Pumpe jeweils die Flüssigkeit absaugt (Abb. 8). Die reife Eizelle ist nur von einer lockeren Zellschicht umgeben. Daher führt das Absaugen der Follikelflüssigkeit ähnlich wie beim normalen Eisprung zu einer Ablösung der Eizelle von der Follikelwand. In einem Reagenzglas wird sie aufgefangen.

Eizelle und Samen

Die Eizellen (Oocyten) werden im Embryokulturlabor aus der Spülflüssigkeit isoliert. Sie werden mikroskopisch nach verschiedenen Kriterien beurteilt und die als intakt und reif befundenen werden für die Fertilisation vorbereitet. Die Eizellen sind von Nähr- oder Stützzellen (Granulosazellen oder Kumuluszellen) umgeben. Bei der einfachen IVF-Behandlung werden diese Zellen nicht entfernt (Abb. 9).

Am Vormittag der Eizellgewinnung wird der Samen im andrologischen Labor des Zentrums abgeben und für die In-vitro-Fertilisation vorbereitet. Etwa 100.000 schnell bewegliche

Spermien werden dem Medium mit der Eizelle zugesetzt. Unter Verwendung spezifischer Kulturmedien beginnt dann die Eizell/Embryokultur im Brutschrank unter kontrollierten Temperatur- und Gas-Bedingungen.

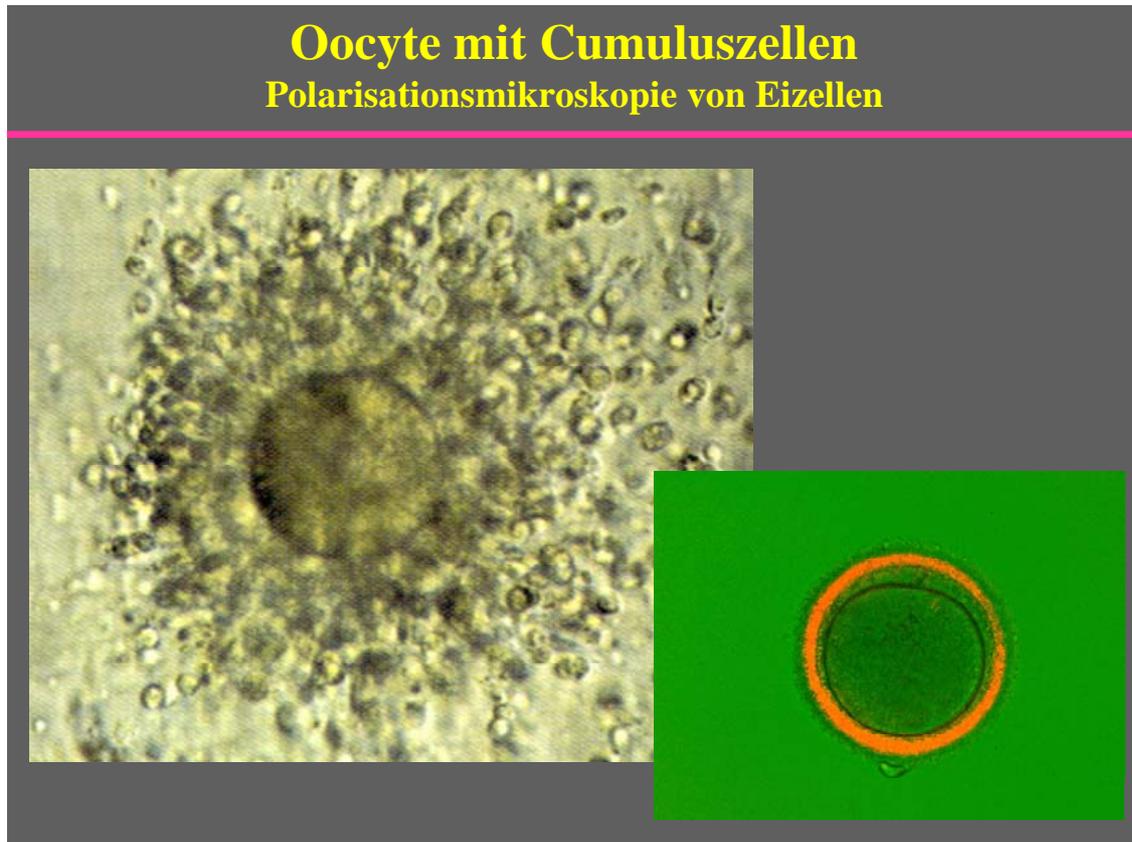


Abb. 9: Mit Granulosazellen (s.g. Cumuluszellen) umgebene Eizelle). Rechts: Eizelle bei der Polarisationsmikroskopie.

Einige Spermien durchdringen die Kumuluszellschicht, aber nur ein Spermium ist in der Lage, in die Eizelle einzudringen. Dies löst einen biochemischen Prozess in der Zellmembran der Eizelle aus, der es keinem weiteren Spermium ermöglicht, in die Eizelle einzudringen. Dies ist der Vorgang der **In-Vitro-Fertilisation**, wie er auch im Eileiter stattfindet.

Durchführung der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI)

Bei andrologischer Sterilität sind die Spermien meist infolge einer Asthenozoospermie (Bewegungsschwäche) nicht in der Lage, entweder überhaupt oder binnen eines Zeitfensters in die Eizelle einzudringen. Dieser Defekt wird durch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) überwunden. ICSI wird mit einem Mikromanipulator, einem Gerät aus der Zellforschung durchgeführt (Abb. 10). Er besteht aus einem hoch auflösenden Mikroskop und einer hydraulischen Vorrichtung, die es erlaubt, mit feinen, über Elektromotoren gesteuerten Nadeln Substanzen oder eben Spermien in eine Zelle zu injizieren (Abb. 11). Die Spitze solcher Nadeln hat eine Dicke von tausendstel Millimetern. Sie ist also zehnfach dünner als ein Haar. ICSI ist indiziert bei Asthenozoospermie.



Abb: 10: Mikromanipulator zur intrazytoplasmatischen Spermieninjektion.

Das völlige Fehlen von Samenfäden im Ejakulat (Azoospermie) bedeutet nicht unbedingt den endgültigen Verzicht auf ein eigenes Kind. Durch geeignete operative Maßnahmen können Samenfäden eventuell aus dem Nebenhoden (MESA) oder dem Hoden selbst (TESE)

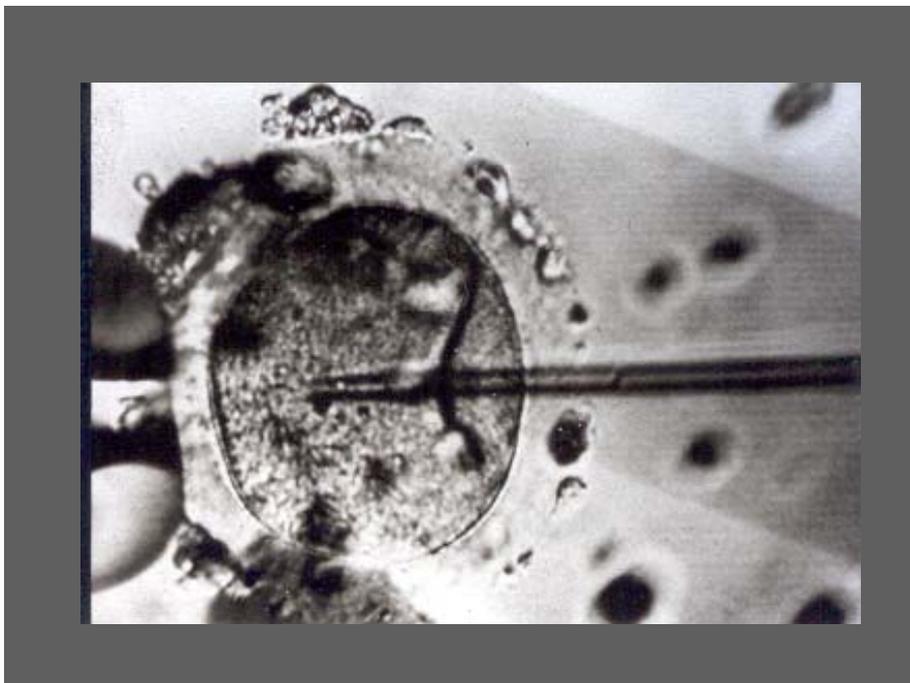


Abb. 11: Vorgang der ICSI. Es wird nur der Spermienkopf injiziert.

gewonnen werden. Derartig gewonnene und für die spätere Behandlung eingefrorene Spermien erfordern grundsätzlich immer die Anwendung der ICSI-Methode.

Beim ICSI-Verfahren müssen die Eizellen von den sie umgebenden Kumuluszellen befreit werden (Denudierung).

Unter dem Mikromanipulator werden die Eizellen in einem Tropfen von Medium in einer Petrischale an eine Haltepipette angedockt und zwar derart, dass das Polkörperchen (das bei der ersten Reifeteilung der Eizelle ausgestoßene Chromosomenmaterial) entweder bei 12 oder 6 Uhr liegt. Einem anderen Tropfen werden einige (relativ) gut bewegliche Spermien zugesetzt. Für die Mikroinjektion wird ein Spermium ausgewählt, immobilisiert und in die Eizelle injiziert (Abb. 11).

Die Einführung der ICSI-Methode war ein Meilenstein in der erfolgreichen Behandlung der Kinderlosigkeit. Die Asthenozoospermie (reduzierte Beweglichkeit der Spermien) ist eine der häufigsten Gründe des unerfüllten Kinderwunschs.

IMSI und High-Power-Spermiogramm (HP-SG)

Im Januar 2008 wurde die Methode „Intrazytoplasmatische Injektion morphologisch ausgewählter Spermien“ (**IMSI**) eingeführt. Mit Hilfe eines digital verstärkten, hoch auflösenden Mikroskops, einer Videokamera und eines Computerprogramms gelingt es, die Spermien mit einer 6000- bis 10.000-fachen Vergrößerung darzustellen.

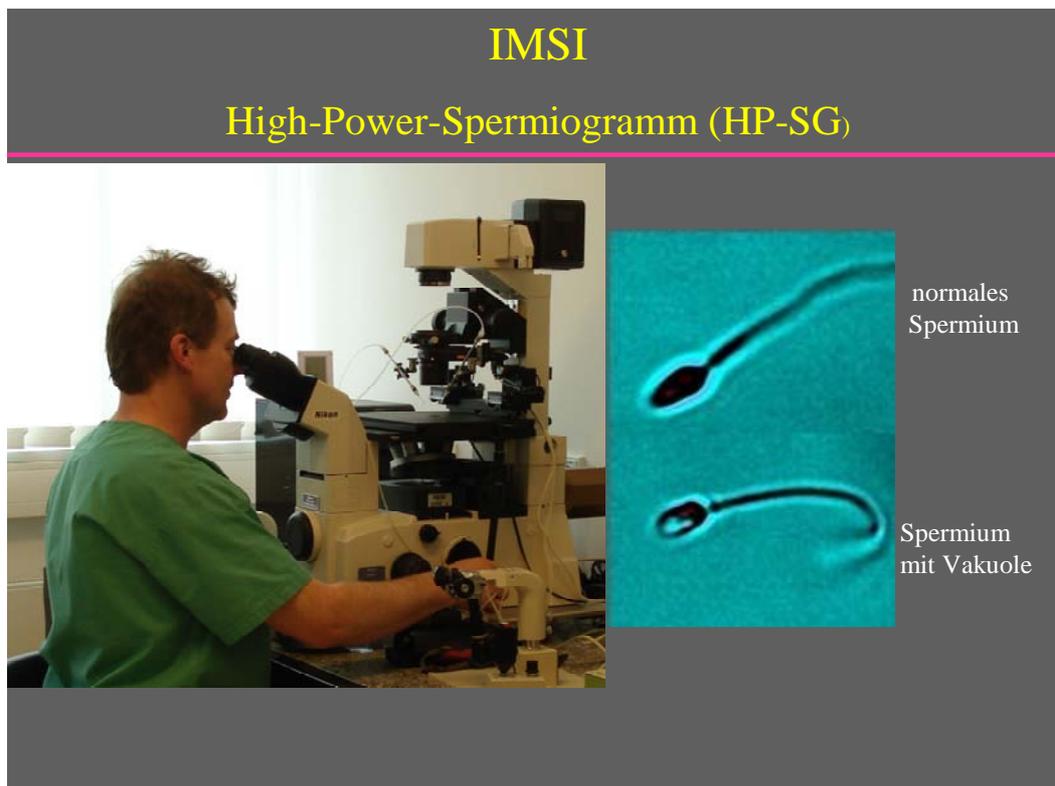


Abb. 12: IMSI: Selektion mikroskopisch unauffälliger Spermien für die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Diese Vergrößerung macht morphologische Details der Spermien sichtbar, die der üblichen Lichtmikroskopie entgehen.

Viele Spermien zeigen neben anderen Fehlbildungen deutliche Vakuolen im Spermienkopf und kommen daher nicht für die Befruchtung der Eizelle in Frage. Auch Deformationen am Mittelstück oder Schwanz schließen ein Spermium zur Injektion aus. Das morphologisch optimale Spermium wird identifiziert, isoliert und unter dem High-Power-Mikroskop in die Eizelle injiziert (Abb. 12).

Die Hauptindikationen für IMSI ist das Vorliegen von Vakuolen in den Spermienköpfen. Dies findet sich häufig bei sehr eingeschränktem Spermogramm, der Kryptozoospermie. In solchen Fällen ist es daher sinnvoll, im Vorfeld der Therapie ein sog. **High-Power-Spermogramm (HP-SG)** durchführen zu lassen. Finden sich mehr als 20% vakuolierter Spermien, halten wir IMSI für indiziert.

Eizellen im Vorkernstadium (PN-Stadium)

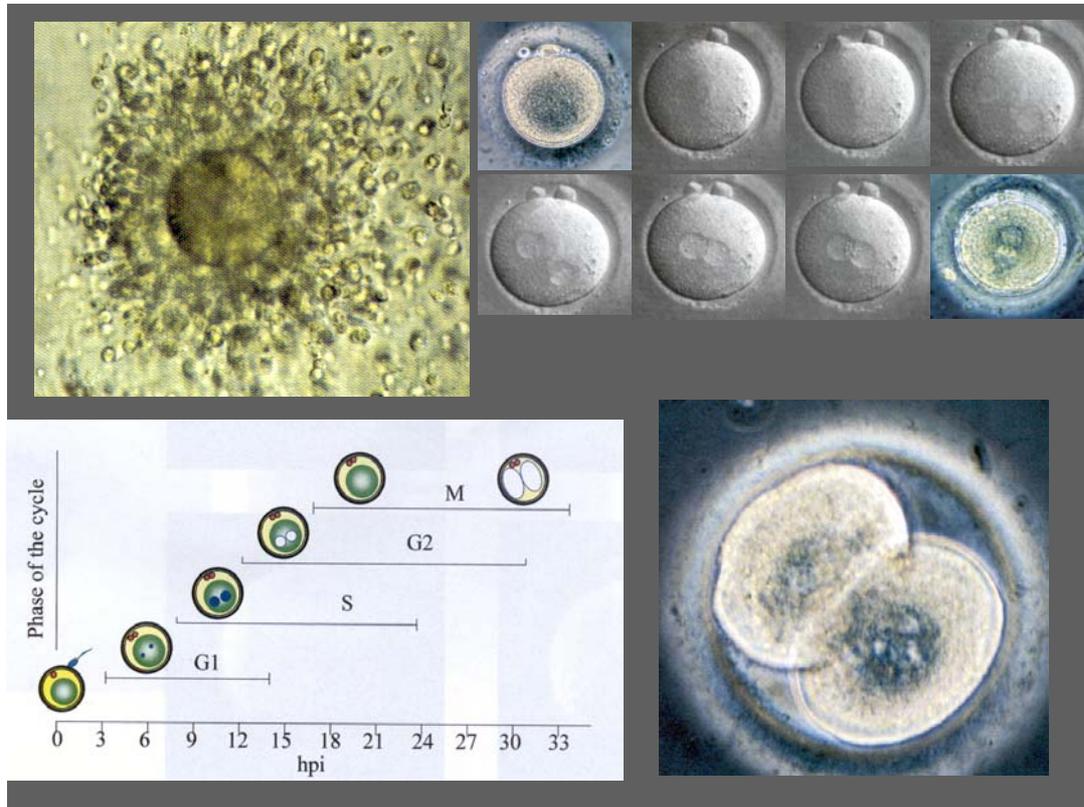


Abb. 13: Von der Befruchtung zum Embryo.

Ungeachtet der Befruchtungsmethode (IVF oder ICSI), laufen die nächsten biologischen Schritte in vivo oder in vitro in gleicher Weise spontan ab.

Es entwickelt sich zunächst das Vorkernstadium (Pronucleus- oder PN-Stadium). Dieser Prozess nimmt mehrere Stunden in Anspruch, so dass am nächsten Morgen der Biologe beurteilen kann, ob der Prozess, der letztlich zur Bildung eines Embryos führt, in Gang gekommen ist. Die Kerne von Ei- und Samenzelle nähern sich einander an und verschmelzen (Syngamie). Es steht nun das Genom (die genetische Ausstattung) des entstandenen Embryos fest. Unmittelbar nach der Bildung des embryonalen Zellkerns teilt sich die Zelle. Der Bildung des Zweizellers zeigt, dass ein Embryo entstanden ist (Abb. 13). Er steht unter dem Schutz des Embryonenschutzgesetzes (EschG) (Abb. 13).

Die Eizellen im PN-Stadium sind keine Embryonen. Sie können auf Wunsch des Paares verworfen oder kryokonserviert (tiefgefroren) werden. Das EschG verbietet nicht die Bevorratung von Eizellen im PN-Stadium. Auch Embryonen können kryokonserviert werden, aber nicht im Sinn einer Bevorratung (s. u.).

Nach kontrollierter ovarieller Stimulation werden bei der Follikelpunktion bis zu einem Alter von 34 Jahren im Schnitt 12 Eizellen gewonnen. Danach sinken Follikel- und Eizellzahl deutlich ab. Entsprechend sinkt auch die Zahl der nach ICSI verwertbaren Eizellen im PN-

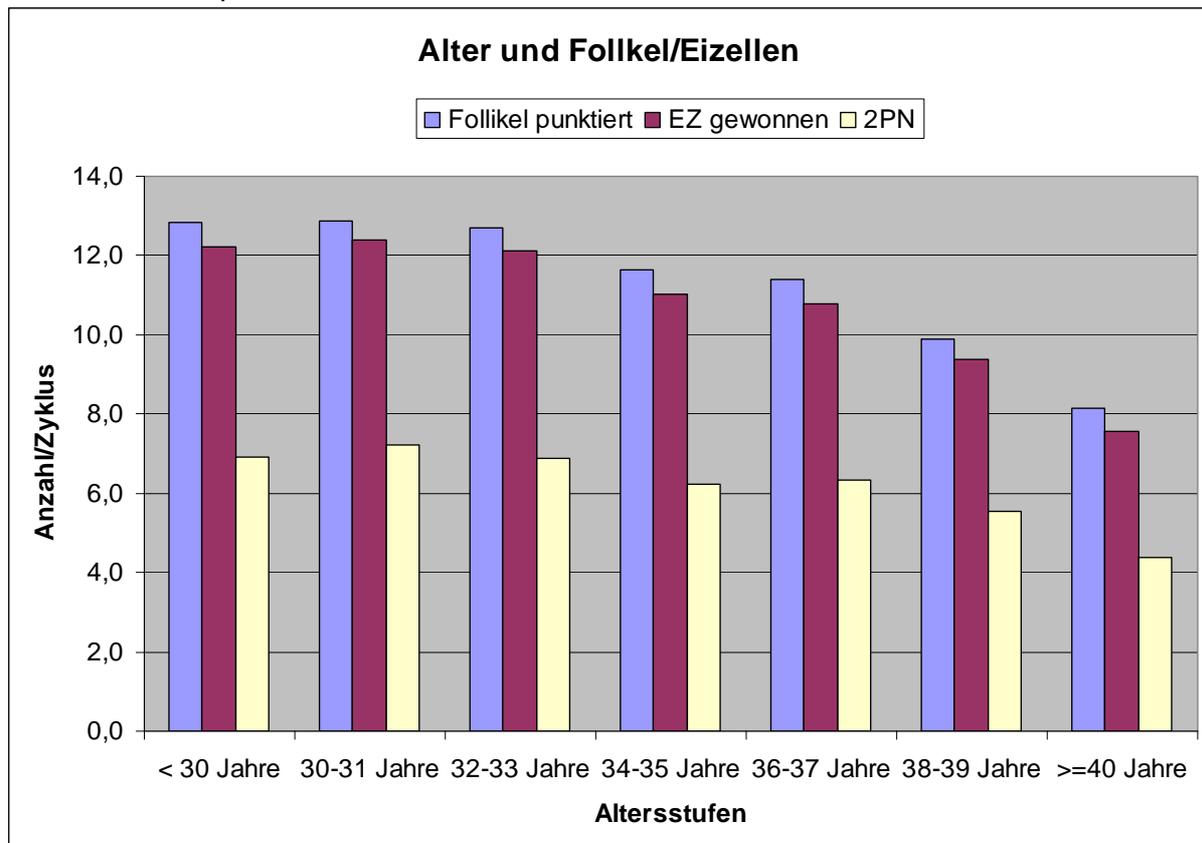


Abb. 14.: Zahl der punktierten Follikel und der gewonnen Oocyten in Abhängigkeit vom Alter. Die relative Anzahl der nach ICSI entstandenen Eizellen im PN-Stadium bleibt mit fortschreitendem Alter gleich. D. h., die mittlere Befruchtungsrate in Höhe von 55 bis 58% ist nicht altersabhängig (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.265).

Stadium. Die Rate von ca 55-58% bleibt allerdings konstant. Der Prozess der Bildung von PN-Stadien ist offenbar nicht altersabhängig (Abb. 14).

PN-Scoring

Lichtmikroskopisch unterscheiden sich die „guten“ und „schlechten“ PN-Zellen nur wenig von einander. Genauere Untersuchungen unter Verwendung eines sehr hoch auflösenden Mikroskops, einer Digitalkamera und geeigneter PC-Software lassen jedoch Unterschiede zwischen den verschiedenen Zellen im PN-Stadium erkennen. Vor der Verschmelzung der Vorkerne zum Kern des Embryos ordnet sich das chromosomale Material in Form von Nucleoli (kleinen Kernchen innerhalb der Kerne) im Kontaktbereich der Kerne an. Ganz bestimmte Muster dieser Anordnung weisen darauf hin, welche PN-Zellen ein höheres Potenzial zur Bildung entwicklungsfähiger Embryonen haben als andere. Im selben Untersuchungsschritt wird das Aussehen der Polkörperchen (Polkörper-Morphologie) beurteilt. PN-Zellen mit einem guten „Score“ werden entweder zu Embryonen kultiviert oder kryokonserviert (Abb. 15).

PN-Scoring

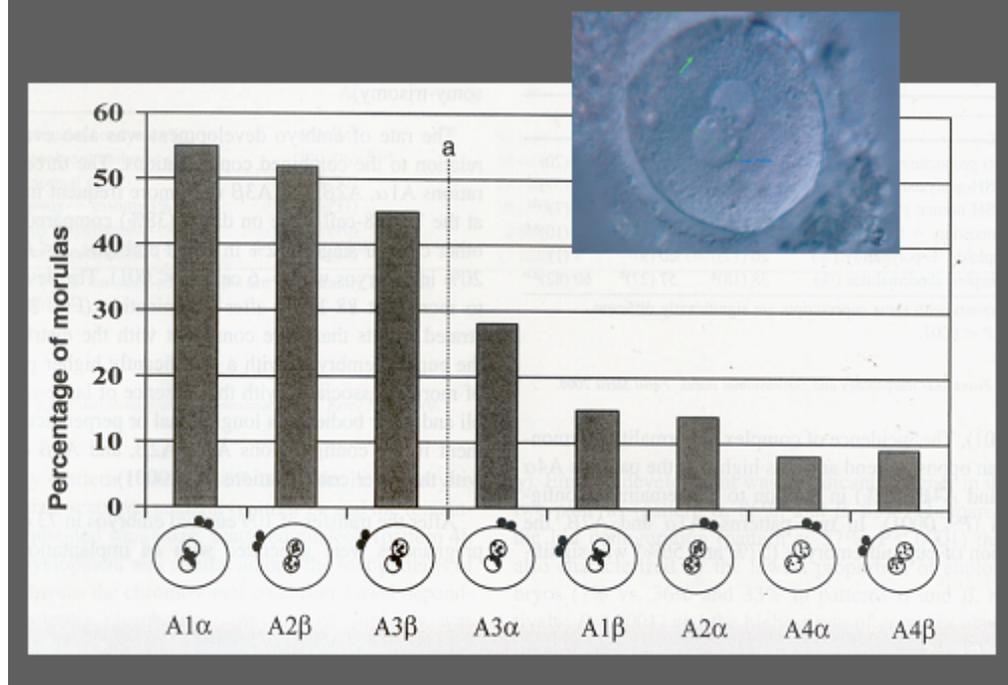


Abb. 15: Beurteilung der Eizellen im Vorkernstadium (Pronucleus Stadium; PN-Stadium).

Embryonalentwicklung bis zur Blastozyste

Während der Embryokultur durchläuft der Embryo in gleicher Weise die schon anfangs skizzierten Entwicklungsstadien. Im Rahmen der assistierten Reproduktion sprechen wir von den Tagen nach der Follikelpunktion (P+1; P+2 etc.) (Abb. 16)

- Tag P+1: PN-Stadium
- Tag P+2: Zwei- und Vierzellstadium
- Tag P+3: Achtzellstadium
- Tag P+4: 16-Zeller bis Beerenstadium (Morulastadium)
- Tag P+5: Beerenstadium bis Bläschenstadium (Blastozyste)

Eine verlangsamte Entwicklung markiert einen möglichen Defekt des Embryos mit der Unfähigkeit zu weiterem Wachstum und Implantation (s. auch **Embryoscope**).

Bereits ab dem Zweizell- und endgültig ab dem Achtzellstadium übernimmt der Embryo mit seinen Genen die Kontrolle über seine eigene Weiterentwicklung. Es handelt sich um den Übergang von der maternalen (Zytoplasma der Eizelle; RNA) zur zygotischen (Gene des Embryos; DNA) Kontrolle der Proteinproduktion. Nur 20 bis 30% aller Zellen im PN-Stadium erreichen das Blastozystenstadium. Dies beruht im Wesentlichen auf chromosomalen Aberrationen der Eizellen (Aneuploidie) (s. u.)

Embryonalentwicklung vor der Einnistung bis in das Stadium der „schlüpfenden“ Blastozyste



Nur 20 - 30% der fertilisierten Oozyten erreichen das Blastozystenstadium

Abb. 16: Entwicklungsstadien während der 5-Tage-Kultur (Blastozystenkultur).
Oben: Eizelle im PN-Stadium und Teilungsembryonen bis Tag 3 der Kultur.
Unten: Morula, kompaktierte Morula und expandierte Blastozyste. Aus der Eizelhülle schlüpfende Blastozyste. Bei der Blastozyste befindet sich die innere Zellmasse am unteren Rand des Bläschens.

Im Blastozystenstadium unterscheiden wir die „frühe“ von der „vollen“ und „expandierten“ Blastozyste. Danach schlüpft der Embryo („hatching“) aus der Eizelhülle. Vor jedem Embryotransfer werden die Embryonen einer genauen Qualitätskontrolle unterzogen. Bei der Blastozyste, insbes. der expandierten Blastozyste kann sehr gut die innere Zellmasse, die zum eigentlichen Embryo wird, von der äußeren, die zu einem Teil der Plazenta wird, unterschieden werden. Der Embryotransfer erfolgt in der Regel vor dem Schlüpfen.

Embryotransfer

Der Embryotransfer erfolgt an Tag 5 der Embryokultur. Entwicklungsfähige Embryonen haben dann das Blastozystenstadium erreicht. Wie bei einer üblichen gynäkologischen Untersuchung wird durch Untersuchungsspiegel der Muttermund eingestellt und völlig schmerzfrei ein Katheter in die Gebärmutterhöhle geführt. Über einen zweiten durch diesen Katheter vorgeschobenen feinen Schlauch werden die Embryonen in das obere Drittel der Gebärmutterhöhle gespült. Anschließend ist eine Ruhephase nicht erforderlich. Mit ihrem extrem geringen Gewicht werden die Embryonen durch den zähen Schleim der Gebärmutter Schleimhaut am Ort des Transfers und der Einnistung festgehalten. Sie können nicht „herausfallen“, wie gelegentlich befürchtet wird (Abb. 17; 18).

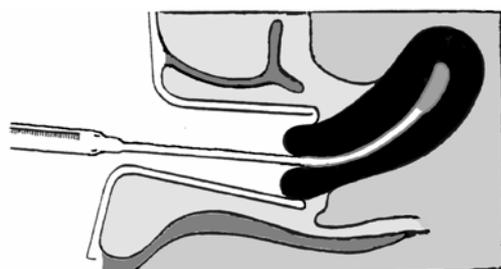


Abb. 17: Schematische Darstellung des Embryotransfers

Embryotransfer



Ein weicher, dünner Katheter mit den Embryonen wird von der Scheide aus in die Gebärmutterhöhle geführt

Abb. 18: Embryotransfer am Ende der Blastozystenkultur.

Vor dem Embryotransfer wird Ihnen mitgeteilt, welche Qualität die Embryonen haben und wie viele Eizellen im PN-Stadium entsprechend Ihrem Wunsch kryokonserviert werden können. Sie entscheiden, wie viele und welche (s. u.) Embryonen transferiert werden sollen (in der Regel maximal 2). Zur Vermeidung von Zwillingschwangerschaften wird von uns zunehmend der Transfer nur eines Embryos empfohlen. („**single embryotransfer**“; **SET**).

Wie viele Embryonen schaffen es überhaupt bis zur Blastozyste?

Die „natürliche Selektion“ der Embryonen während der Blastozystenkultur

Nur die genetisch weitgehend intakten Embryonen entwickeln sich binnen 5 Tagen zur (expandierten) Blastozyste. Die nicht intakten Embryonen bleiben in ihrer Entwicklung zurück und degenerieren. So ist es auch nicht gesichert, dass „gute“ 3-Tage-Embryonen sich in gute Blastozysten entwickeln und einnisten. Dies erklärt auch, warum nach Transfer einer guten Blastozyste die Schwangerschaftsrate höher ist als nach Transfer eines „guten“ 3 Tage-Embryos. Erst die Blastozystenkultur erlaubt die Aussage, ob tatsächlich zur Einnistung befähigte Embryonen herangereift sind.

Nur 20 (bis maximal 30%) der kultivierten Eizellen im PN-Stadium erreichen nach fünf Tagen das Stadium der vollen (vBI) und expandierten Blastozyste (exBI) (in der Abb. 20 „BI gesamt“). Bei „Blastozyste gesamt“ wurde die frühe Blastozyste („frBI“) nicht miteinbezogen. Es besteht außerdem eine deutliche Altersabhängigkeit im Erreichen der jeweiligen Embryonalstadien am Ende der 5-Tage-Kultur (Abb. 19). Durch Verbesserung der Kulturbedingungen haben auch „frühe Blastozysten“ ein akzeptables Potential zur normalen Schwangerschaft.

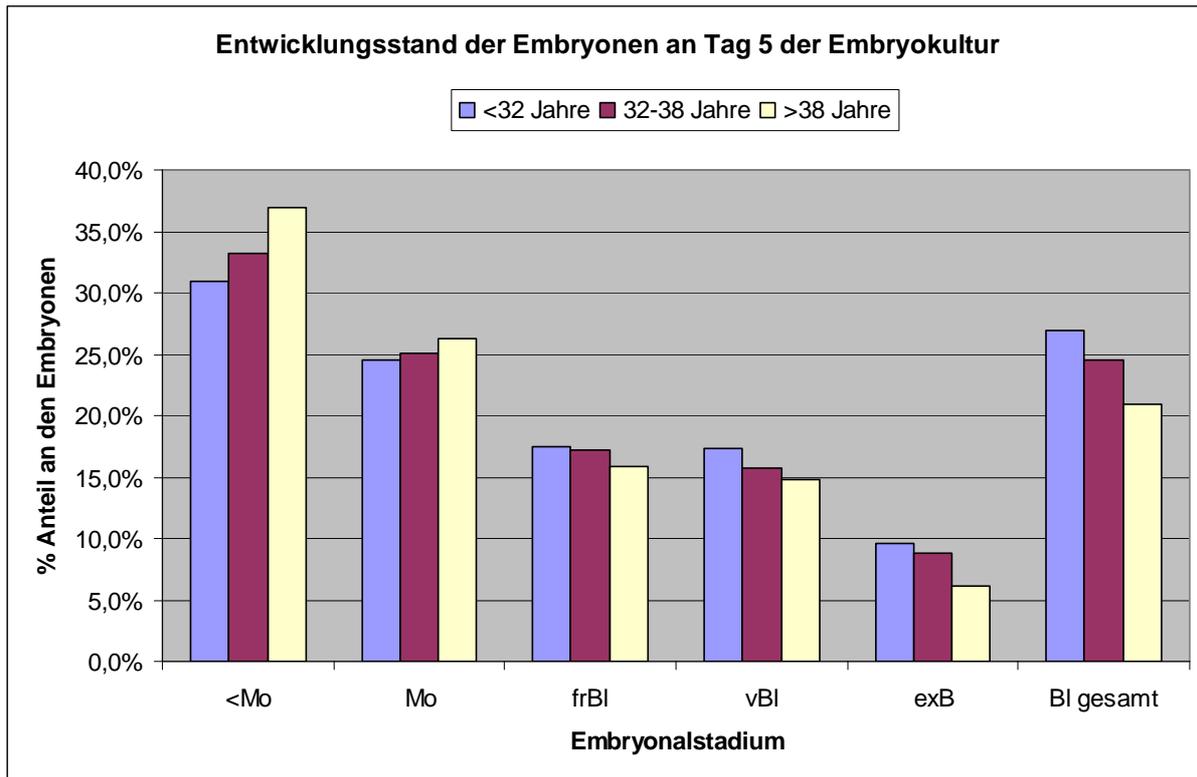


Abb. 19: Nur etwa 15% der Embryonen erreichen das Stadium der vollen (vBl) und 5-10% das der expandierten Blastozyste (exB). Etwa 60% der Embryonen bleiben in der Entwicklung zurück (Morula) oder erreichen noch nicht einmal dieses (<Mo) (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=1.414).

Blastozystentransfer und Schwangerschaftsrate

Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach Blastozystenkultur ist abhängig von der Qualität der Embryonen, d.h. von dem Stadium, welches die Embryonen nach einer Kultur von 5 Tagen erreicht haben.

Eine sehr hohe Schwangerschaftswahrscheinlichkeit besteht, wenn sich **Blastozysten** und/oder **expandierte Blastozysten** im „Set“ der zwei zu transferierenden Embryonen befinden. Sie erreicht bei jüngeren Paaren bis 60 bis 70%. Bereits in der Broschüre von 2012 konnten solche hervorragenden Ergebnisse mitgeteilt werden.

Allerdings lag damals die Schwangerschaftsrate der frühen Blastozysten im Bereich von nur 5 – 15%. Durch Verbesserung der Kulturbedingungen (Umstellung von „sequentiellen Medien“ auf ein „Globalmedium“ sowie Reduzierung der Sauerstoffkonzentration auf 5%) konnte die Schwangerschaftsrate nach Transfer von frühen Blastozysten von ca 15% auf 40 – 50% dramatisch erhöht werden. Die „Bandbreite“ entwicklungsfähiger Embryonen, die nun auch die „frühe Blastozyste“ mit einschließt, wurde dadurch erheblich vergrößert.

Sich schnell entwickelnde Embryonen besitzen ein höheres Schwangerschaftspotential als solche mit einer verzögerten Entwicklung. Das Zurückbleiben der Entwicklung um ca. 10 Stunden an Tag 5 (frühe Blastozyste) hat einen deutlichen Abfall der Schwangerschaftsrate gegenüber der vollen und expandierten Blastozyste zur Folge. Eine Wachstumsverzögerung um einen ganzen Tag schließt das Eintreten einer Schwangerschaft nahezu aus (Morula) (Abb. 20).

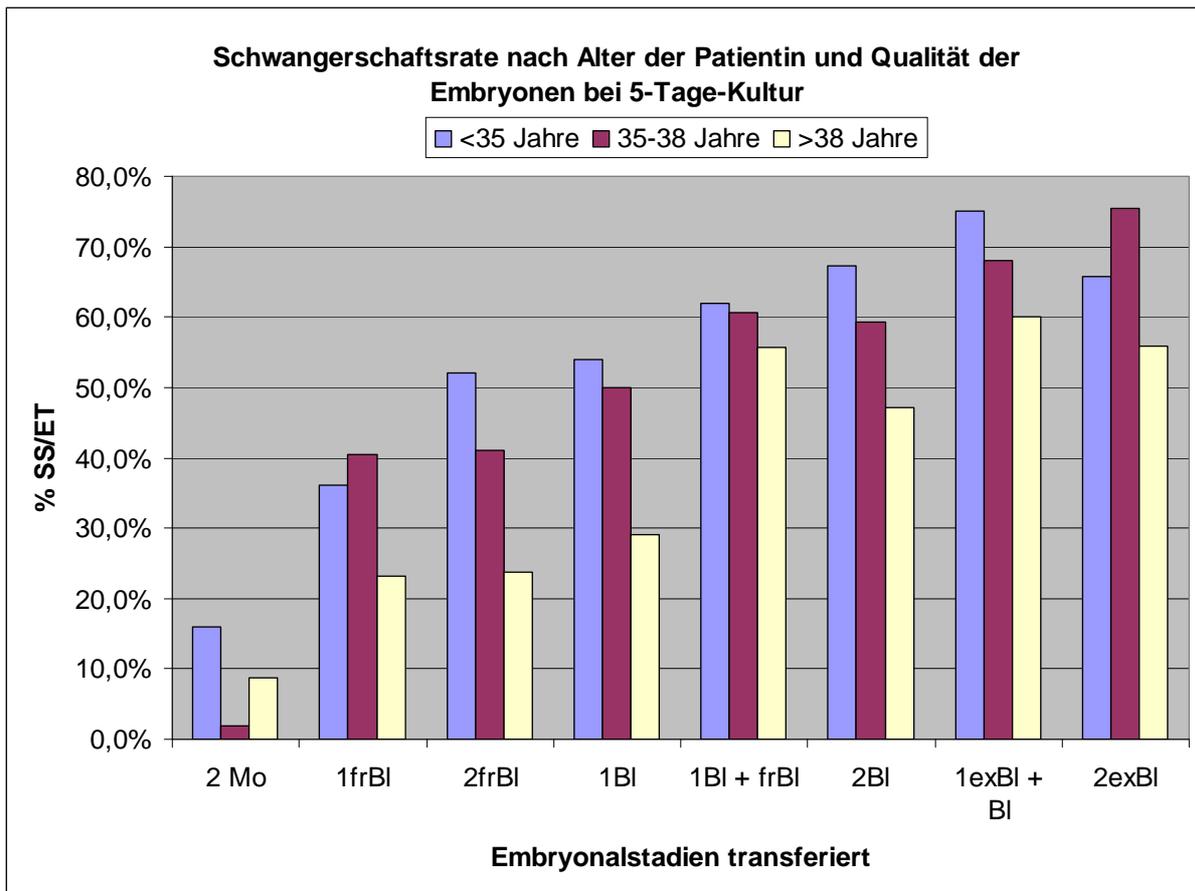


Abb. 20: Initiale Schwangerschaftsrate je nach Entwicklungsstand der Embryonen und Altersstufen ohne Berücksichtigung der Rate von Fehlgeburten und biochemischen Schwangerschaften (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=1.896).

Bei zeitlich gleichem (mikroskopischen) Entwicklungsstand ist die Qualität der Embryonen vom Alter der Patientin abhängig. Ab einem Alter von etwa 35 Jahren sinkt die Schwangerschaftsrate trotz mikroskopisch gleichwertiger Embryonen zunächst um ca 10%. Ab einem Alter von über 38 Jahren wird nur noch ca. 50 – 70% der Schwangerschaftsrate jüngerer Frauen erreicht. Dies beruht offensichtlich auf mit dem Alter zunehmenden Gendefekten der Embryonen. Hierbei handelt es sich in der Regel um Aneuploidien, also numerische Chromosomenaberrationen (s. u.).

Die durchschnittliche Schwangerschaftsrate

Zwischen der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit nach Transfer von Blastozysten, die sehr hoch ist, und der mittleren Schwangerschaftsrate, die sich aus der Auswertung von Daten vieler Behandlungszyklen über einen längeren Zeitraum ergibt, muss selbstverständlich unterschieden werden.

Das Diagramm (Abb. 21) stellt die Ergebnisse der ICSI-Behandlung unter Verwendung von Globalmedium (blaue Balken und rote Linie) und unter den früher verwendeten sequenziellen Medien (rote Balken und schwarze Linie) dar. Die Einführung des Globalmediums hat zu einer dramatischen Verbesserung der Ergebnisse geführt. Die IVF-Behandlung ergibt identische Ergebnisse unter der Voraussetzung, dass unter allen Aspekten (auch bei dem 24-Stunden-Test) eine Normozoospermie vorliegt.

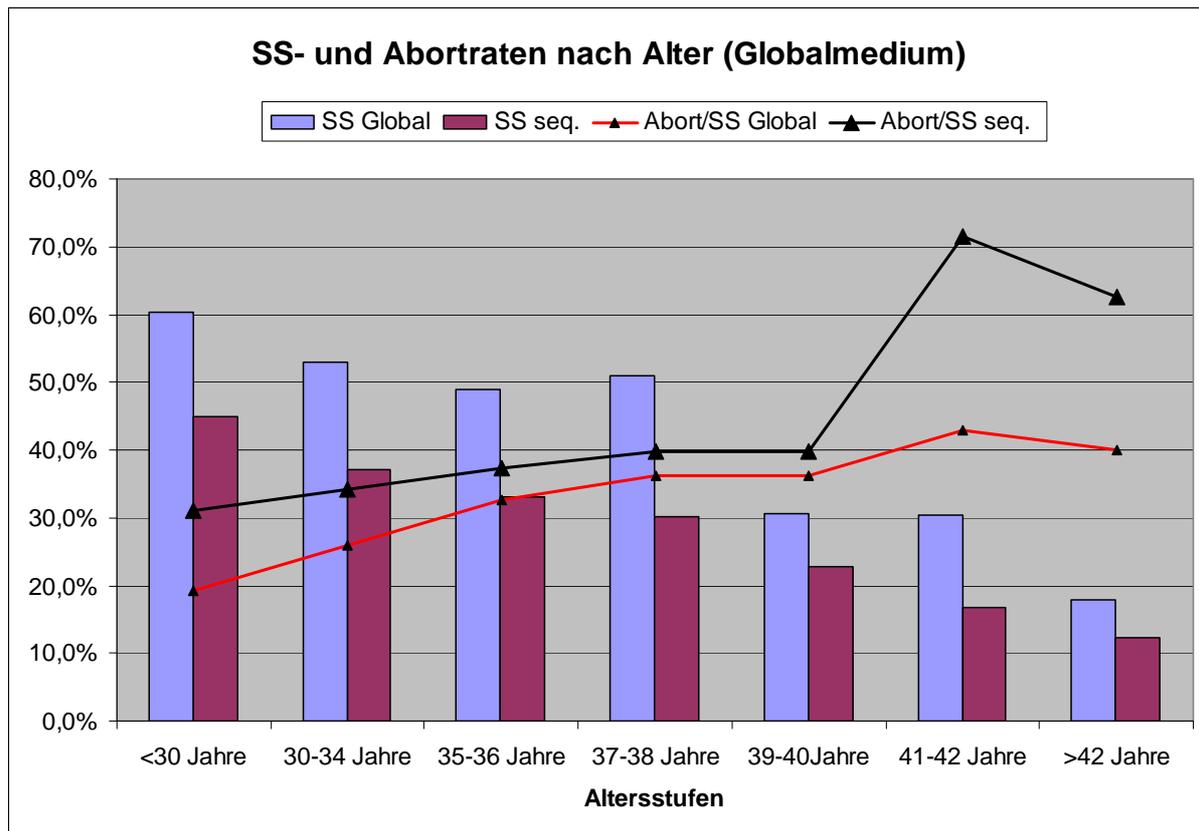


Abb. 21: Mittlere Schwangerschaftsraten in verschiedenen Altersstufen. Durch Verbesserung der Kulturbedingungen (Verwendung von Globalmedium statt sequentiell Medium) konnten die Schwangerschaftsraten gesteigert und die Fehlgeburtsraten gesenkt werden (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.447).

Bei Patientinnen im Alter bis zu 29 Jahren beträgt die Schwangerschaftsrate etwa 60%. Die Fehlgeburtsrate (rote Linie) ist mit 18% (biochemisch und klinisch) niedrig, so dass in dieser Altersgruppe die Rate zur Geburt führender Schwangerschaften bei ca 50% liegt. Zwischen einem Alter von 30 und 38 Jahren bleibt sie mit ca 50% auf einem scheinbar konstant hohen Niveau. Dies ist wahrscheinlich ein statisches Artefakt. In Wirklichkeit ist von einem kontinuierlichen alterabhängigen Abfall der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit auszugehen – allerdings auf einem statistisch signifikant höheren Niveau als bei Verwendung der sequentiellen Medien. Die Fehlgeburtsrate steigt kontinuierlich an. Die Ergebnisse wurden in der Regel mit dem Transfer von zwei Embryonen erzielt. Auch bei Frauen in einem Alter von über 40 Jahren hat die Verbesserung der Kulturbedingungen zu höheren Schwangerschaftsraten geführt.

Schwangerschaftsrate und Anti-Müller-Hormon (AMH)

(siehe auch Kapitel „ovarielles Altern“)

AMH unterdrückt, vom Hoden produziert, im männlichen Embryo die Entwicklung des weiblichen inneren Genitales, die sog. „Müllerschen Gänge“ (Eileiter und Gebärmutter sowie oberer Anteil der Scheide). Daher der Name.

Bei der geschlechtsreifen Frau wird AMH in den Granulosazellen heranwachsender Follikel im Ovar gebildet. Mit dem altersabhängigen Verlust der Follikel und Eizellen sinkt der AMH-Spiegel im Blut ab. Er ist also ein Indikator für die sog. „ovarielle Reserve“. Die Konzentration von 1 ng/ml gilt als kritisch. Exzessiv hohe Werte werden beim PCO-Syndrom und bei

mittelschweren Formen der hypothalamischen Amenorrhoe beobachtet. In beiden Fällen liegen viele stimulationsbereite, am Wachstum jedoch behinderte Follikel vor. Nahezu negative Werte finden sich in der Peri- und Postmenopause, da die Follikel aufgebraucht sind, sowie bei der schwersten Form der primären hypothalamischen Amenorrhoe mit zwar vielen, aber völlig unreifen Follikeln, die noch kein AMH produzieren.

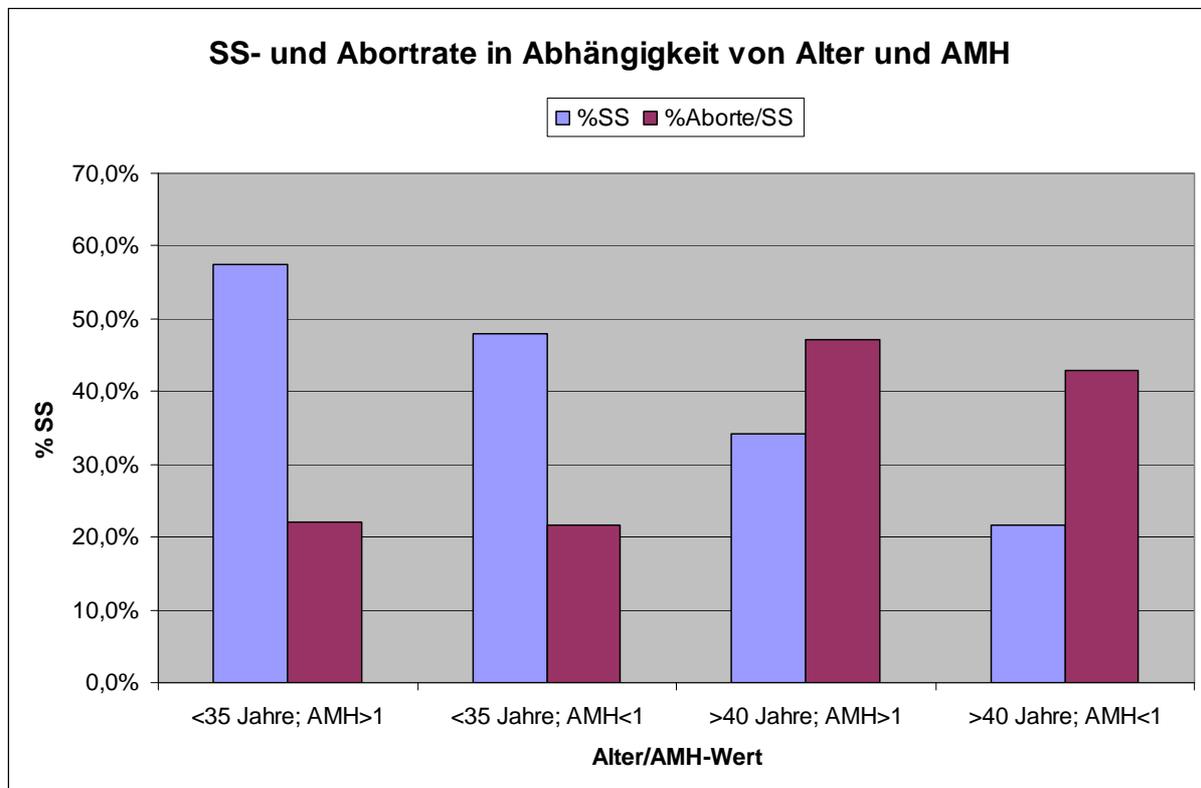


Abb. 22: Schwangerschafts- und Fehlgeburtenrate (biochemisch und klinisch) in Korrelation zu Alter und AMH-Spiegeln im Blut. (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen $n=1.420$).

Bei Frauen mit normaler Ovarialfunktion (kein PCOS oder hypothalamische Amenorrhoe) korreliert der AMH-Wert mit der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit. In jüngerem Alter sind die Eizellen noch nicht so stark wie bei älteren Frauen chromosomal geschädigt, so dass trotz AMH-Spiegeln unter 1 ng/ml noch akzeptable Schwangerschaftsraten erwartet werden können. Bei Frauen über 40 Jahren wirken sich diese Schädigungen sowie die stark reduzierte ovarielle Reserve (AMH <1 ng/ml) negativ auf die Schwangerschaftsrate aus. Altersbedingt ist auch die Abortrate (klinisch und biochemisch) deutlich erhöht

Gerade in einem Alter von jenseits 35 Jahren ist das Wissen um die „Baby-take-home-Rate“ (Wahrscheinlichkeit einer Geburt pro Behandlungszyklus) wichtig für die Entscheidung für oder gegen eine Behandlung oder ihre Fortsetzung. Je größer die Follikelkohorte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass noch Eizellen ohne chromosomale Schädigung gewonnen werden und umgekehrt. Ab einem Alter von 39 Jahren senkt ein AMH-Wert unter 1 ng/ml die Wahrscheinlichkeit einer Geburt dramatisch. Sie sinkt auf unter 10% pro Zyklus (Abb. 22 und 23).

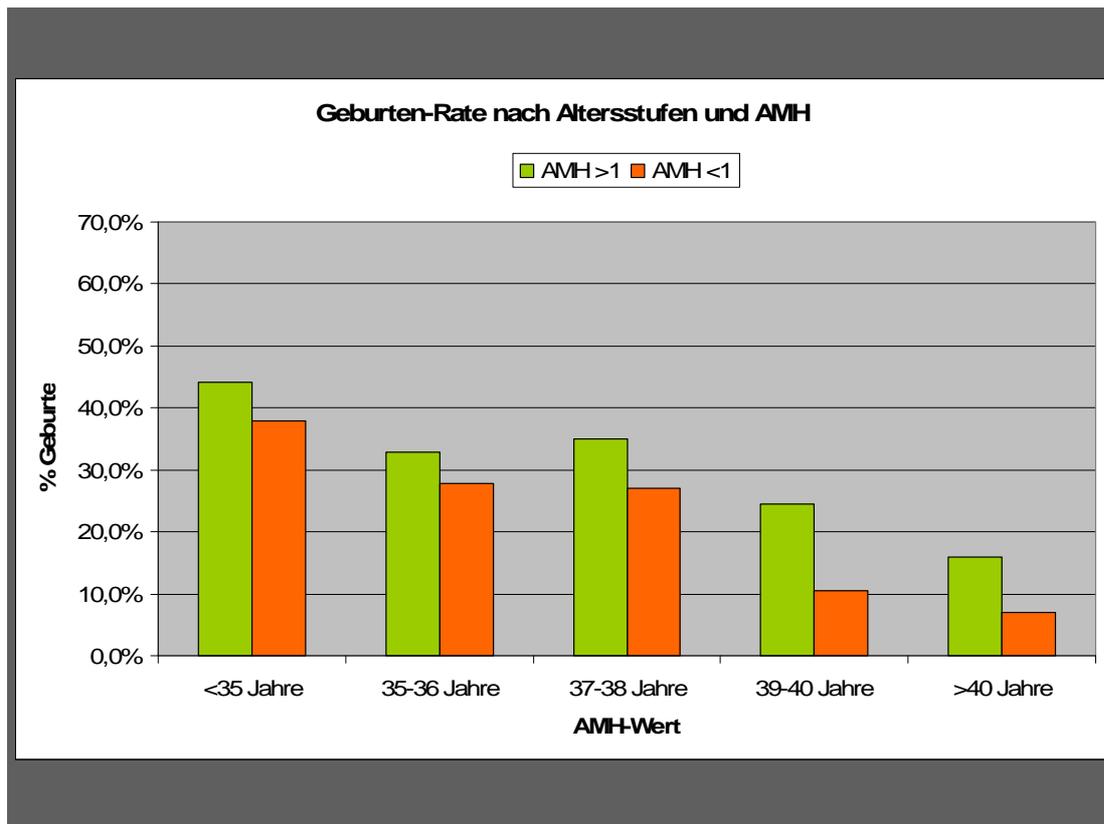


Abb. 23: „Baby-take-home-Rate“ in Abhängigkeit von Alter und AMH-Wert werden (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=1.984).

Blastozystentransfer und Mehrlingsraten

Bei sehr gut entwickelten Embryonen (ex. Blastozysten) wird der Transfer nur eines Embryos empfohlen (sog. single ET), um eine Zwillingsgravidität mit ihren möglichen Komplikationen zu vermeiden (Abb. 23). Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch Teilung des Embryos nach Transfer eineiige Zwillinge entwickeln.

Der Transfer von zwei Embryonen entspricht in der Regel dem Wunsch der Paare, die sich davon eine erhöhte Erfolgswahrscheinlichkeit versprechen. Bei Transfer von 2 Blastozysten liegt die Rate der Zwillingschwangerschaften bei 18 - 20%, also weit über der Rate von Zwillingschwangerschaften bei Spontankonzeptionen (ca 1%) (Abb. 24).

Während für viele Kinderwunschpaare eine Zwillingschwangerschaft willkommen ist und bei sorgfältiger Schwangerschaftsbetreuung die zweifelsohne bestehenden Risiken auch beherrscht werden können, stellt eine Drillingschwangerschaft ein erhebliches gesundheitliches Risiko für die Schwangere und die Ungeborenen bzw. Neugeborenen dar.

Ausnahmsweise werden drei Embryonen transferiert, wenn sich nach 5 Tagen nur Morulae entwickelt haben. Bei der geringen Schwangerschaftswahrscheinlichkeit dieser Embryonen ist das Risiko einer Drillingsgravidität de facto nicht gegeben.

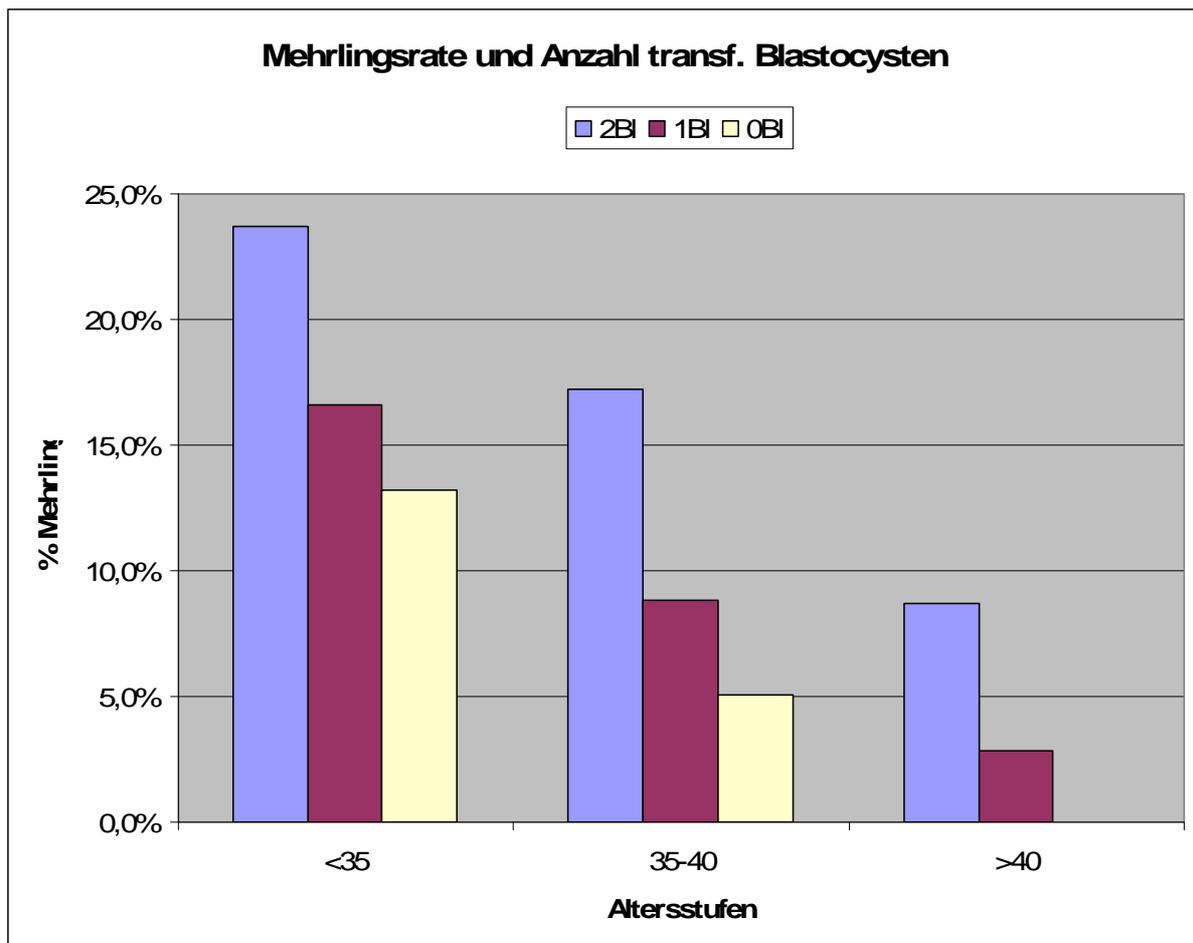


Abb. 24: Zwillingsraten pro Schwangerschaft in drei Altersklassen bei Transfer je nach Anzahl der transferierten Blastozysten. Frühe Blastozysten sind nicht berücksichtigt (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=1.209).

Nach Embryonenschutzgesetz (EschG) kann eine Frau einen Embryotransfer verweigern. Daraus folgt, dass sich ein Paar bei Vorliegen von zwei Blastozysten an Tag P+5 zwecks Vermeidung einer Zwillingschwangerschaft für den Transfer nur eines Embryos entscheiden kann. Nicht transferierte entwicklungsfähige Embryonen können kryokonserviert werden.

Die Bedeutung der Blastozystenkultur

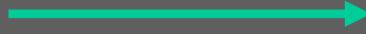
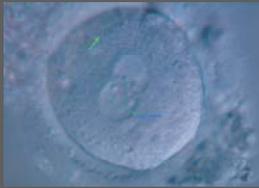
Viele Kinderwunschzentren in Deutschland führen den Embryotransfer bereits am 2. oder 3. Tag nach der Eizellgewinnung durch. Es liegen dann Zwei- bis Vierzell- bzw. Achtzellembryonen vor, deren weiteres Entwicklungspotential ungewiss ist.

Die Blastozystenkultur ist eine logische methodische Weiterentwicklung der Embryokultur im Rahmen der künstlichen Befruchtung (Abb. 25).

- Sie erlaubt eine wesentlich effizientere Qualitätskontrolle der In-vitro-Kultur.

- Bei der Blastozystenkultur verbleibt der Embryo bis zum Transfer in einem Medium, welches dem Sekret des Eileiters entspricht. Im Blastozystenstadium gelangt er zum physiologischen Zeitpunkt in die Gebärmutterhöhle, wenn sich das sog. „Implantationsfenster“ der Schleimhaut öffnet.

Warum Blastozystenkultur?



- Effiziente Qualitätskontrolle des Kultursystems
- Demonstration einer normalen Embryonalentwicklung
- Transfer zum physiologischen Zeitpunkt
- Demonstration des individuellen reproduktionsbiologischen Potentials (Profils)
- Demonstration der Implantationsreife
- Unbedingte Voraussetzung für die PID

Erhöhte Schwangerschaftsraten

Abb. 25: Vorteile der Blastozystenkultur.

- Während der mittleren Lutealphase, also beim Blastozystentransfer, ist die uterine Peristaltik (Kontraktionstätigkeit) deutlich reduziert. Dies fördert die Einnistung und vermindert die Wahrscheinlichkeit einer Eileiterschwangerschaft.

- Durch die Blastozystenkultur wird die „black-box“ zwischen P+1 und P+5 geöffnet. Somit stehen wichtige Informationen mit prognostischer Bedeutung für den laufenden und eventuell weitere Behandlungszyklen zur Verfügung. Der an Tag 5 mikroskopisch erfassbare Entwicklungsstand des Embryos ist Ausdruck seines Potentials hinsichtlich der Einnistung und einer Schwangerschaft.

- Mit der Einführung der Blastozystenkultur ist erkannt worden, dass im Mittel nur ca 20% (bis 30%) der Embryonen an Tag 5 der Kultur das Blastozystenstadium erreichen und praktisch nur diese das Potential einer Schwangerschaft haben. Die übrigen 70% sind de facto nicht vital. Diese wissenschaftliche Erkenntnis ist die Grundlage des Wandels in der Implementation des deutschen Embryonenschutzgesetzes (**individuelles Prognoseprofil**; siehe unten). Nur mit der Blastozystenkultur lässt sich eine Behandlung entsprechend dem **deutschen Mittelweg** sinnvoll realisieren (Vermeidung des „Lotteriespiels“ der sog. **Dreierregel**; siehe unten).

- Das EschG erlaubt den Transfer von drei Embryonen. Sollten sich wider Erwarten, also entgegen dem individuellen Prognoseprofil, an Tag 5 drei Blastozysten entwickelt haben, so kann die Patientin von einem möglicherweise vorher avisierten Dreiertransfer zurücktreten und den Transfer von nur zwei Embryonen (oder nur einem Embryo) zulassen. Die Blastozystenkultur in Verbindung mit dem Entscheidungsrecht der Patientin ist somit eine effektive Methode zur Vermeidung von Drillingsgraviditäten (Vermeidung des „Lotteriespiels“ hinsichtlich der Möglichkeit von Drillingsgraviditäten bei Transfer von drei Embryonen an Tag 2-3 nach der Punktion).

- Wir führen grundsätzlich immer eine Blastozystenkultur durch – auch wenn nur maximal drei Eizellen im PN-Stadium vorliegen. Jeder, also auch der nicht erfolgreiche Behandlungszyklus liefert wichtige Daten, insbesondere hinsichtlich der Prognose einer weiteren Behandlung. Wenn sich wiederholt keine Blastozysten entwickeln, so ist die Prognose weiterer Behandlungen gering und von einer Fortsetzung der Therapie abzuraten.

- Zusätzlich zur mikroskopischen Beurteilung einer Embryonenkohorte am Ende der Kultur erhält die Blastozystenkultur eine neue wesentliche Bedeutung für die Reproduktionsmedizin. Nur im Blastozystenstadium lässt sich mittels Trophektodermbiopsie eine den Embryo praktisch nicht tangierende humangenetische Untersuchung des Embryos bezüglich seiner Entwicklungsfähigkeit durchführen (**PID**; s. u.)

Kryptozoospermie und Azoospermie

Bei der Kryptozoospermie finden sich nur einige wenige Spermien in der Zählkammer. Dennoch kann in den meisten Fällen eine erfolgreiche ICSI-Behandlung durchgeführt werden. Sie erfolgt immer in Kombination mit IMSI. Entscheidend ist der Eintritt einer Befruchtung. Findet diese statt, dann entsprechen die weiteren Ergebnisse denjenigen der ICSI-Behandlung bei Asthenozoospermie (Abb. 26).

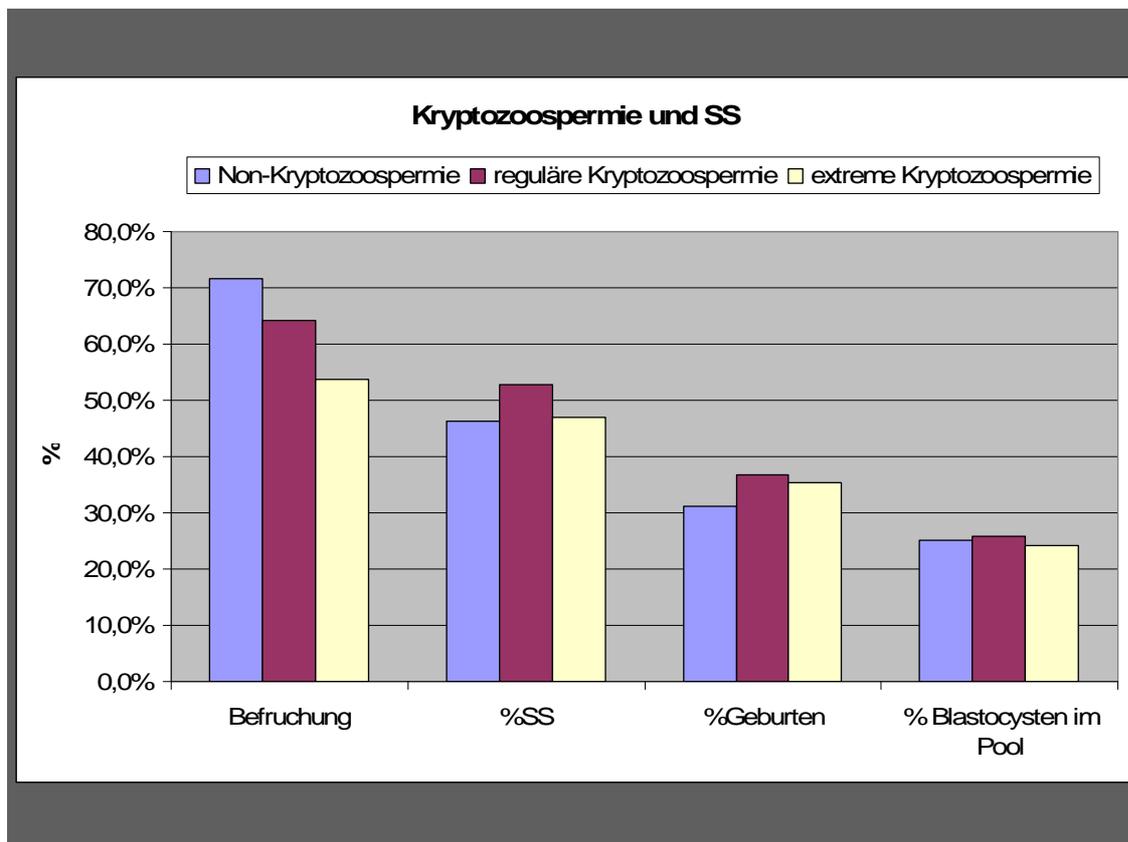


Abb 26: Befruchtung (Bildung von Eizellen im 2PN-Stadium), Schwangerschafts-, Geburten- und Rate der Blastozystenbildung. Kryptozoospermie Typ I: >5 bewegliche Spermien in der Zählkammer; Kryptozoospermie Typ II: <5 bewegliche Spermien in der Zählkammer (n=2.034). Reguläre Kryptozoospermie = Typ I; extreme Kryptozoospermie = Typ II; Vergleich mit Resultaten im „normalen“ ICSI-Verfahren= Non-Kryptozoospermie

Bei Azoospermie (Fehlen von Samenfäden im Ejakulat) lassen sich in Abhängigkeit von ihrer Ursache Spermien durch eine Hodenbiopsie (TESE) oder durch Absaugen von Samenflüssigkeit aus den Nebenhoden (MESA) einzelne, für die ICSI-Behandlung Spermien

geeignete gewinnen. Die Resultate entsprechend weitgehend denen der ICSI-Behandlung bei Asthenozoospermie (Abb. 27).

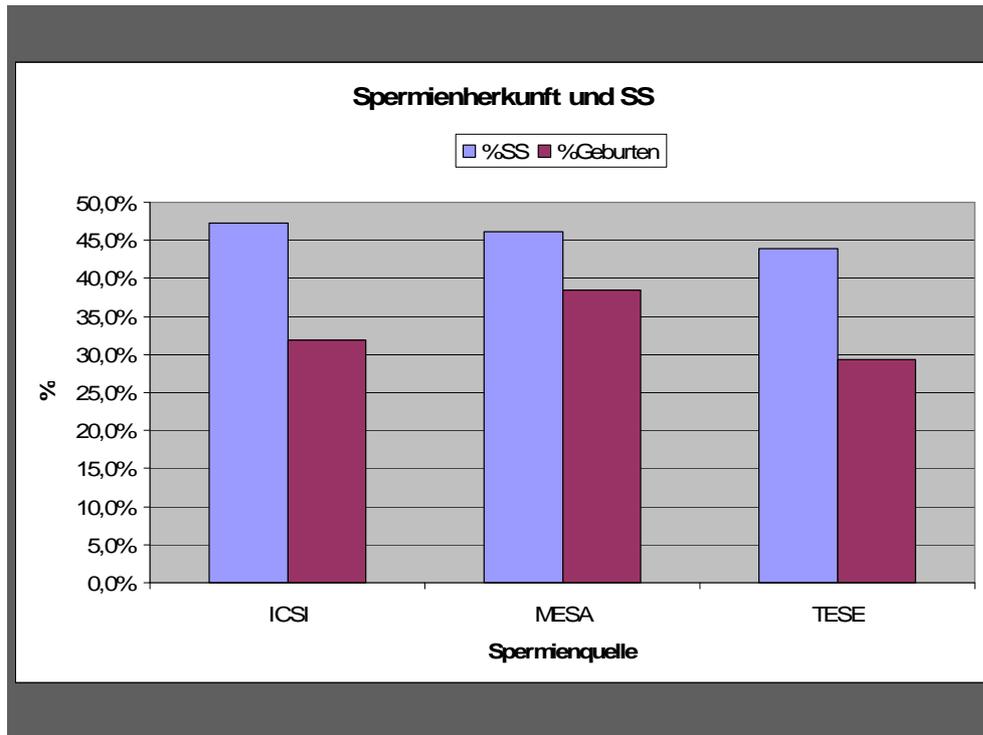


Abb. 27: Schwangerschafts- und Geburtenrate bei ICSI nach MESA und TESE im Vergleich zu ICSI bei Asthenozoospermie (n=1.954).

Das Embryoscope™

Zeitraffer-Cinematographie der Embryonalentwicklung

Das Kinderwunschzentrum Darmstadt verfügt über zwei Embryoscope™- Systeme. Es handelt sich um ein neues Embryokultursystem, das eine kontinuierliche Video-Überwachung der Embryonalentwicklung erlaubt.

In einem Inkubator, der auf einem Labortisch Platz findet, befindet sich ein Kamerasystem, welches über die gesamte Inkubationsdauer von fünf Tagen alle 20 Minuten ein Bild von jedem einzelnen Embryo aufnimmt (Abb. 28).



Abb. 28: Das Embryoscope als Tischgerät

Das Kamerasystem liefert automatisch Bilder der Embryonen. Es ist an ein Computersystem angeschlossen, welches die externe Überwachung erlaubt (Abb. 29). Das Inkubationssystem muss demnach zwecks Kontrolle der Embryonalentwicklung nicht geöffnet werden. Temperatur und Gaskonzentrationen bleiben daher in dem kleinen Brutschrank immer konstant (s. stressfreie Kultur).



Abb. 29: Bildschirmüberwachung der Embryonalentwicklung. Zur Kontrolle und Beurteilung der Reifung der Embryonen müssen diese nicht mehr aus dem Brutschrank herausgenommen werden

Auf dem Bildschirm des PC lassen sich jederzeit die Entwicklungsschritte der einzelnen Embryonen beobachten. Es ist möglich, das gesamte „Set“ einer Patientin, aber auch einzelne Embryonen in Vergrößerung zu betrachten.

Besonders wertvoll ist, dass zu jedem Zeitpunkt, insbesondere aber am Ende der Kulturzeit die Entwicklung einzelner Embryonen zurückverfolgt werden kann. Die Dynamik der einzelnen Entwicklungsschritte, wie z. B. die Vereinigung der Vorkerne, die verschiedenen Zellteilungsprozesse, die Zeitdauer bis zur Blastozystenbildung u.s.w., aber auch das Auftreten von „Reparaturmechanismen“ und Wachstumsverzögerungen sowie Stillstände der Entwicklung lassen sich beobachten und beurteilen (Abb. 30).

Von höchstem Interesse ist selbstverständlich die Frage, was Embryonen kennzeichnet, die nach Einspülen in die Gebärmutter zu einer intakten Schwangerschaft geführt haben. Deren Entwicklung ist sozusagen die Matrix, vor deren Hintergrund die Wachstumsdynamik individueller Embryonen beurteilt wird.

Ganz bestimmte Entwicklungsschritte in der frühesten Embryonalperiode müssen sehr schnell ablaufen. So ist eine deutliche Verlängerung der „Syngamie-Zeit“ trotz des Transfers eines solchen Embryos als Blastozyste nicht mit einer Schwangerschaft vereinbar. Syngamie bedeutet die Verschmelzung der Vorkerne bis zur ersten Teilung. Sie sollte nicht länger als 3 Stunden dauern. Bei Aneuploidie kann diese Zeit vom Verschwinden der Vorkerne bis zur 1.

Teilung signifikant verlängert sein. Dies beruht darauf, dass sich z. B. bei Trisomie die Teilungsspindel nicht so schnell an den Chromosomen angreifen kann wie bei einem normalen Chromosomensatz (s. u.).

Das Embryoscope verschafft Einblicke in die frühe Embryonalentwicklung, wie sie bisher nicht möglich waren. Mit den gewonnenen Daten lässt sich ein Algorithmus entwickeln, der zusammen mit der Beurteilung der Blastozyste Auskunft über das Schwangerschaftspotenzial eines Embryos gibt.

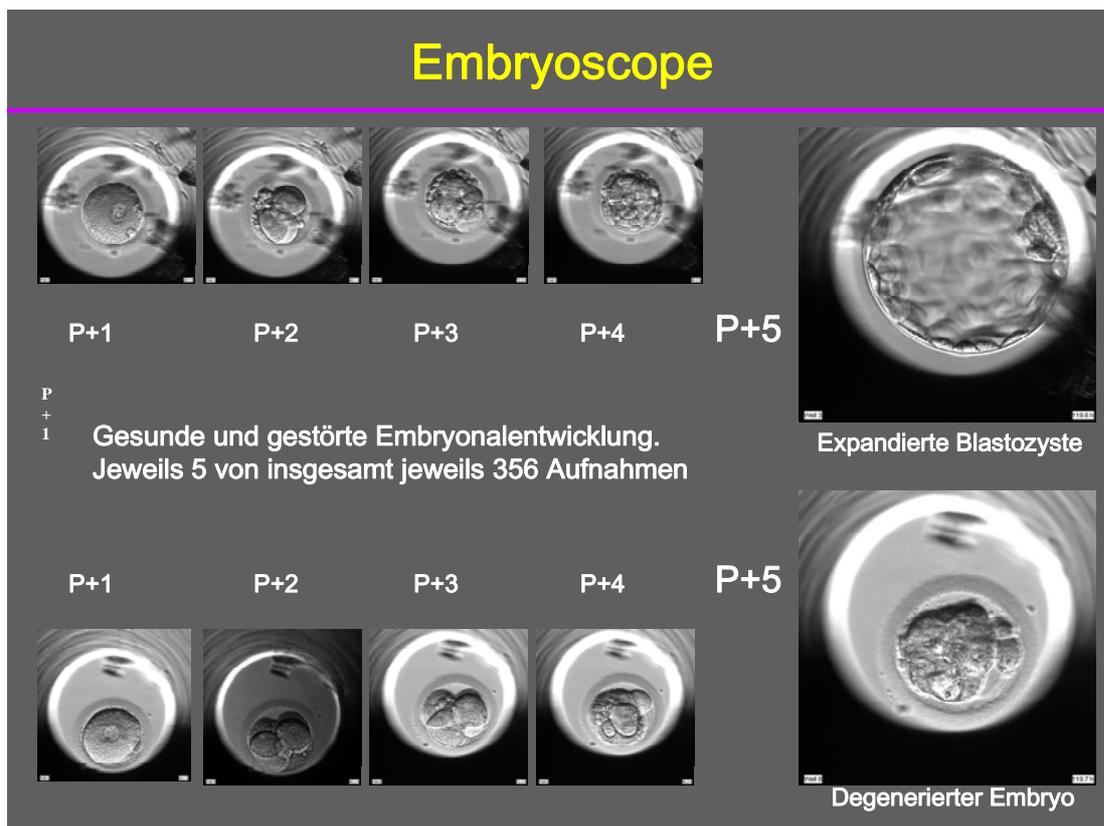


Abb. 30: Es handelt sich um zwei beispielhafte von mehreren Embryonen einer Patientin, deren Entwicklung über 5 Tage (Blastozystenkultur) überwacht wurde. Von insgesamt jeweils 356 Fotos (alle 20 min.) werden nur jeweils nur 5 gezeigt.

Oberer Reihe: Der Embryo entwickelt sich zu einer expandierten Blastozyste, wird in die Gebärmutter gespült (Embryotransfer) und entwickelt sich zu einer intakten Schwangerschaft. Auffallend sind an Tag 3 und 4 viele fragmentierte Zellen („körnige“ Erscheinungen). Offenbar sind hier Reparaturvorgänge im Gange, die zu einer Ausschleusung einzelner defekter Zellen führen.

Untere Reihe: Bis an Tag 3 der Kultur sehen die Embryonen „eigentlich besser“ aus (keine Fragmentierung) als die der oberen Reihe. Dann setzt ein Entwicklungsstopp ein. Es kommt nicht zur Ausbildung des Beerenstadiums an Tag 4 (Morula). An Tag 5 ist der Embryo degeneriert.

Die „stressfreie“ Embryokultur

Die Blastozystenkultur mit ihrer Dauer von 5 Tagen hatte zunächst den Nachteil, dass am 3. Tag der Kultur ein Wechsel des Kulturmediums zu erfolgen hatte. Dieser führte zwangsläufig zu einer kurzzeitigen Unterbrechung der Kulturbedingungen, insbesondere hinsichtlich der Gaskonzentrationen. An Tag drei der Kultur befinden sich die Embryonen in einem kritischen Stadium. Wie oben bereits erwähnt geht in dieser Entwicklungsphase die Kontrolle der Proteinsynthese auf die Gene des Embryos über. Die **sequentiellen Medien** konnten durch ein **Globalmedium**, das diesen Wechsel nicht mehr erfordert, ersetzt werden. Es folgte ein deutlicher Anstieg der Blastozysten- und Schwangerschafts- sowie ein Abfall der

Fehlgeburtenrate (Abb. 21). Wir führen die verbesserten Resultate nicht auf die unterschiedliche Zusammensetzung der Medien, sondern auf das Unterlassen des Wechsels und das absolute Konstanthalten der Kulturbedingungen, ähnlich wie im Eileiter, also auf eine „stressfreie Embryokultur“ zurück.

Eine weitere Annäherung an die physiologischen Bedingungen im Eileiter wurde durch eine **Reduzierung des Sauerstoffkonzentration auf 5%** erreicht.

Diese „**stressfreie Embryokultur**“ kann nicht in konventionellen Brutschränken durchgeführt werden. Die apparativen Voraussetzungen werden vom **Embryoscope** und vom **Flachinkubator (MIRI)** erfüllt. In diesen Systemen werden die Embryonen eines individuellen Behandlungszyklus abgesondert unter optimalen Kulturbedingungen „in Ruhe gelassen“.

Kryokonservierung und Vitrifikation

Es besteht die Möglichkeit der Kryokonservierung verschiedener Gewebe und Zellen.

A. Kryokonservierung von Samen

Bei Azoospermie unterschiedlicher Genese aus dem Hoden (TESE) oder dem Nebenhoden (MESA)gewonnene Samenfäden werden grundsätzlich kryokonserviert, um ggf. bei der Befruchtung der Eizellen durch ICSI oder IMSI zur Verfügung zu stehen.

Auch bei schweren Kryptozoospermien mit Übergang in eine Azoospermie sollte zur Absicherung der geplanten ICSI-Maßnahme Samen kryokonserviert werden. Die Kryokonservierung ist auch sinnvoll, wenn z.B. absehbare berufliche Termenschwierigkeiten vorliegen. Auch vor einer geplanten Hodenoperation sollte, wenn möglich, Samen kryokonserviert werden.

Bei Verwendung von kryokonserviertem Samen im Rahmen einer künstlichen Befruchtung sollte grundsätzlich eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion erfolgen (ICSI oder IMSI).

B. Kryokonservierung und Vitrifikation von Eizellen im Vorkernstadium (PN-Stadium)

Für „gute“ Eizellen im PN-Stadium, die nicht für die Embryokultur verwendet werden, empfehlen wir deren Kryokonservierung. Sie stehen dann für einen sog. **Kryozyklus** zur Verfügung. Das neue Verfahren der **Vitrifikation**, hat zu einer erheblichen Steigerung der Schwangerschaftsraten in einem sog. Kryozyklus geführt.

C. Vitrifizierung und Konservierung von Embryonen. Eine Bevorratung von Embryonen ist nach EschG nicht erlaubt. Unter bestimmten Umständen fallen jedoch entwicklungsfähige Embryonen an, die kryokonserviert werden können.

D. Vitrifizierung und Konservierung von unbefruchteten Eizellen

Dieses Verfahren ermöglicht die bisher nicht mögliche Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen. Dies ist von Bedeutung, wenn nach der Eizellgewinnung eine Befruchtung nicht stattfinden kann. Die Eizellen sind dann nicht verloren, sondern stehen für eine spätere Befruchtung zur Verfügung.

Die Vitrifizierung und Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen ist darüber hinaus eine Option für Frauen, die den Zeitrahmen der Realisierung eines Kinderwunsches noch nicht absehen können, aber sicherstellen wollen, dass für eine spätere Schwangerschaft kompetente Eizellen zur Verfügung stehen (s. auch ovarielles Altern und Eizellvorsorge).

Der „Deutsche Mittelweg“

Blastozystenkultur und Embryonenschutzgesetz

Auswahl der Eizellen im PN-Stadium oder Auswahl von
entwicklungsfähigen Embryonen.

Mikroskopische Selektion

Zur Zeit der Formulierung des Embryonenschutzgesetzes (EschG) herrschte die Auffassung, dass alle nach der ersten Zellteilung entstandenen Embryonen entwicklungsfähig sind. Dies ist, wie sich durch die Forschung der letzten Jahre herausgestellt hat, nicht der Fall. Die Mehrzahl der Embryonen bleibt in der Entwicklung zurück (Abb. 31).

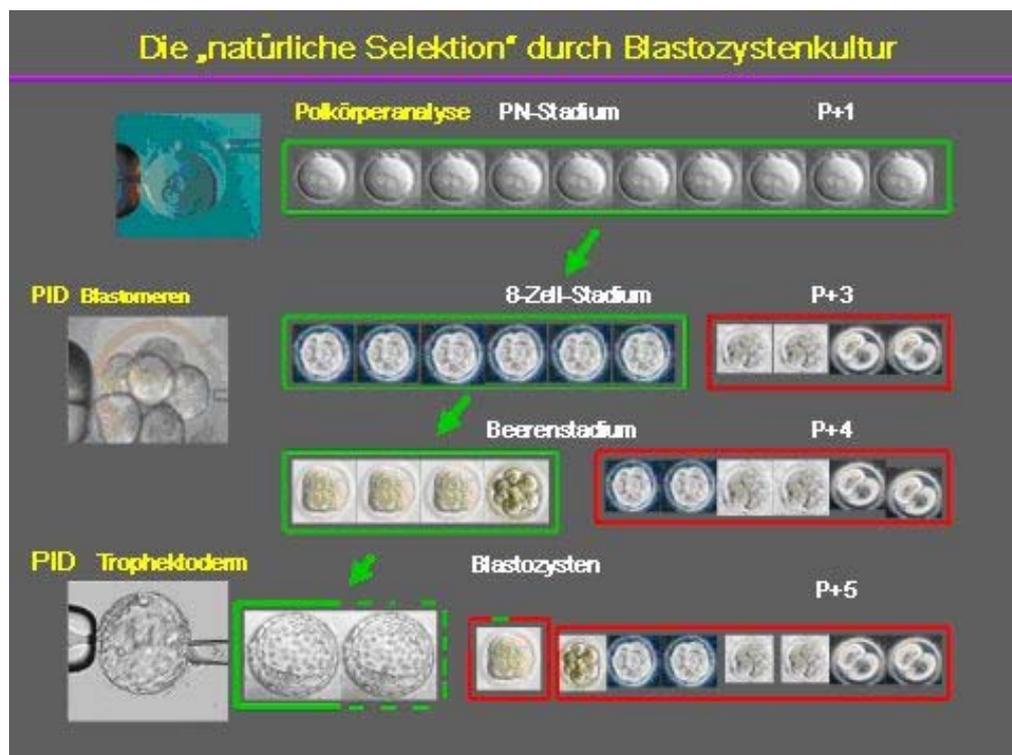


Abb. 31: Schematische Darstellung des Zurückbleibens der Mehrzahl der Embryonen während der Blastozystenkultur. Sie zeigt die Absurdität der „Dreierregel“. Entwicklungsstadien für die Polkörperchen-, Blastomeren- und Trophektodermbiopsie.

Nach der (Muster)-Richtlinie der Bundesärztekammer, die einer engen Auslegung des EschG folgt und nicht von allen Landesärztekammern übernommen wurde, dürfen entsprechend der sog. **Dreier-Regel** nur maximal drei Eizellen befruchtet, d.h. über das Vorkernstadium hinaus kultiviert werden. Sollen nur zwei Embryonen transferiert werden, dann dürfen auch nur so viele Eizellen befruchtet werden.

Dies bedeutet, dass aus einer gegebenen Anzahl für gut befundener PN-Zellen (Abb. 30)) zwei (in unserem Beispiel rot umrandet) für die Bildung von Embryonen ausgewählt werden müssen. Da den PN-Zellen nicht ohne weiteres anzusehen ist, ob sie sich zu implantationsfähigen Blastozysten entwickeln oder vorher degenerieren, handelt es sich hierbei um eine Art „**Lotteriespiel**“, **welches den Gesundheitsschutz von Mutter und beim Dreiertransfer zusätzlich den der möglichen Kinder völlig außer Acht lässt**. Die „Dreier-Regel“ gilt heute als obsolet.

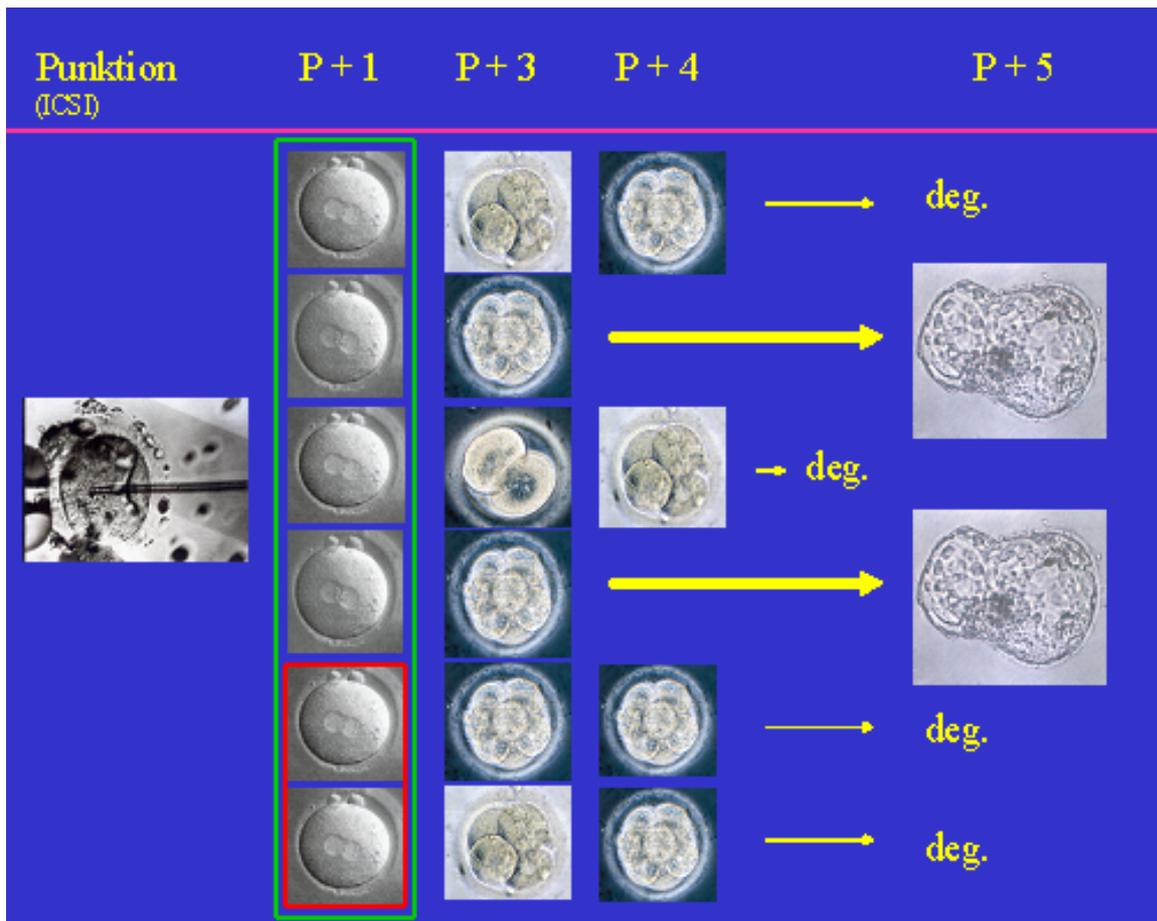


Abb. 32: „Lotteriespiel“ bei Vorgehen nach der „Dreierregel“. Die für die Embryokultur ausgewählten PN-Eizellen Nr. 5 und 6 sind während der Kultur degeneriert (roter Rahmen), während sich die Embryonen Nr 2 und 4 zur expandierten und schlüpfenden Blastozyste entwickelt hätten (große gelbe Pfeile).

Das Konzept des „Deutsche Mittelweg“ wurde von Frau **Prof. Dr. jur. Monika Frommel** (Kiel) und dem Reproduktionsmediziner **Prof. Franz Geisthövel** (Freiburg) erarbeitet. Es gründet auf einer Neu-Interpretation des EschG infolge des Erkenntnisfortschritts in der Reproduktionsmedizin und insbesondere in der Embryologie. (siehe auch: **Kommentar zum Embryonenschutzgesetz** von H.-L. Günther, J. Taupitz und P. Kaiser (Verlag W. Kohlhammer 2008).

Die Essenz des Embryonenschutzgesetzes besteht danach darin, ein optimales Behandlungsergebnis (hohe Schwangerschaftsrate) unter Schutz der Embryonen und der Gesundheit von Mutter und Kind (Vermeidung unnötig häufiger Behandlungen sowie Verhinderung von höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften) zu ermöglichen. Ein starres Vorgehen ohne Berücksichtigung des reproduktionsbiologischen Potentials des individuellen Paares (individuelles Prognoseprofil) würde dem nicht gerecht werden. Im Hinblick auf die Gesundheit der zukünftigen Mutter bedeutet dies, dass sichergestellt werden sollte, dass beim Embryotransfer, soweit möglich, lebensfähige Embryonen übertragen werden, die das Potential zur Weiterentwicklung in utero haben. In Kenntnis der Tatsache, dass, mit höherem Alter abnehmend, im Mittel nur 20 bis maximal 30% der Eizellen im Vorkernstadium bis Tag 5 der Embryokultur zu Blastozysten heranreifen und nur diese ein realistisches Potential zur Schwangerschaft haben, muss der Arzt, bezogen auf die individuelle Patientin, die Behandlung dementsprechend anpassen.

Gegenüber der „Dreierregel“ wird das Patientinnenrecht in gebührender Weise berücksichtigt. Eine nicht nach dem gegenwärtigen Wissenstand durchgeführte Therapie

(„Lotteriespiel“), die wiederholte Behandlungsversuche erfordert, erfüllt den Tatbestand der Körperverletzung. Ebenso wird das Entscheidungsrecht der Patientin hervorgehoben. So gibt das EschG der Frau, ohne einzelne Gründe aufzuführen, das Recht, einen Embryotransfer zu verweigern. Die Patientin kann ebenso entscheiden, wie viele (maximal drei) und welche Embryonen sie sich übertragen lässt. Damit entfällt die noch in den „Richtlinien“ genannte Vorfestlegung bzgl. der Anzahl zu transferierender Embryonen.

Abbildung 32 illustriert das Vorgehen nach dem **„Deutschen Mittelweg“**:

Nach Identifizierung z. B. von neun durch PN-Scoring als „gut“ befundener PN-Zellen werden aufgrund des Prognoseprofils des Paares sechs PN-Zellen (grün umrandet) weiter zu Embryonen kultiviert, um für den Embryotransfer maximal drei zur Implantation befähigte Embryonen zu erhalten. In diesem Beispiel haben zwei Embryonen das Blastozystenstadium erreicht (expandierte Blastozysten, die im Begriff sind zu schlüpfen). Die übrigen vier Embryonen sind in ihrer Entwicklung zurückgeblieben und würden, da nicht lebensfähig, nach Transfer nicht zu einer Schwangerschaft führen. Von den ursprünglich neun guten Eizellen im PN-Stadium wurden drei kryokonserviert, um evtl. für eine spätere Behandlung zur Verfügung zu stehen.

Auf Grund eines sich während der Behandlung konkretisierenden individuellen Prognoseprofils (ausgebliebene Blastozystenbildung in einem oder mehreren früheren Zyklen) oder bei Risikopatientinnen (z. B. PCO-Syndrom) kann es auch erforderlich sein, sämtliche Eizellen im PN-Stadium der Embryokultur zuzuführen.

Es ist also die Pflicht des Arztes, die Therapie bis zur Embryokultur so zu gestalten, dass unter Berücksichtigung des individuellen Prognoseprofils lebensfähige, zur Schwangerschaft führende Embryonen (maximal drei) entstehen. Die Abschätzung des individuellen Prognoseprofils erfolgt nach ärztlichem Ermessen. Eine Embryokultur auf Vorrat ist verboten.

Bis zu diesem Zeitpunkt der Therapie (Embryokultur) (selbstverständlich mit dem Recht der vorzeitigen Beendigung) verlässt sich die Patientin nach sorgfältiger und ausführlicher Beratung über die einzelnen Therapieschritte auf die Kompetenz des behandelnden Arztes.

Mit dem Ende der Embryokultur wird die Patientin zur wesentlichen Entscheiderin für die weitere Therapie. Sie hat ein Recht auf Aufklärung über die Qualität der Embryonen und kann entscheiden, wie viele und welche Embryonen ihr übertragen werden. Sie ist an keine Vorfestlegung hinsichtlich der Zahl der zu transferierenden Embryonen gebunden. Bei überraschend aufgetretener Angst vor einer Zwillings- oder Drillingschwangerschaft kann sie auf einem „single“ oder „double“ Embryotransfer bestehen und selbstverständlich auch die Auswahl des oder der Embryonen vornehmen. Im Extremfall kann der Embryotransfer von der Patientin gänzlich verweigert werden.

Kryokonservierung von Embryonen

Die Wahrnehmung dieser Rechte durch die Frau, aber auch andere Umstände, wie eine plötzliche Erkrankung oder eine unvorhergesehene Bildung von mehr als zwei oder drei Blastozysten, können zur Folge haben, dass wider Erwarten nicht transferierte Embryonen übrig bleiben.

Die Kryokonservierung von Embryonen mit Arztvorbehalt wird ausdrücklich vom Embryonenschutzgesetz erlaubt. Auch hier hat die Frau das Recht zu entscheiden, ob überhaupt und welche überzähligen Embryonen kryokonserviert werden sollen.

Die Kryokonservierung von *Embryonen* ist strikt von der von *Eizellen im PN-Stadium* zu unterscheiden. Letztere unterliegt nicht dem Embryonenschutzgesetz und ist auf Vorrat möglich.

Die Vitrifizierung von Eizellen, Eizellen im PN-Stadium und Embryonen führt zu keiner Minderung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit.

Genetische Präimplantationsdiagnostik (PID)

Monogene Erkrankungen

Mit seinem Urteil vom 6. Juli 2010 hat der BGH entschieden, dass die PID unter Verwendung von Trophektodermzellen zwecks genetischer Analyse nicht gegen das Embryonenschutzgesetz in seiner damals gültigen Form verstößt. Trophektodermzellen („äußere Zellmasse“) liegen außerhalb des eigentlichen Embryos („innere Zellmasse“) und sind so weit ausdifferenziert, dass sie nur noch einen Teil des Gewebes der späteren Plazenta bilden. Somit liegt keine missbräuchliche Verwendung des Embryos im Sinne des EschG vor. Weiterhin ging der BGH davon aus, dass zwischen einem Verbot der PID und dem geltenden Recht des Schwangerschaftsabbruchs ein Wertungswiderspruch besteht.

In der Vorbemerkung zur **Stellungnahme zur Präimplantationsdiagnostik** von 2011 bemerkt der **Deutsche Ethikrat**: „Die Entscheidung des BGH ist für den Gesetzgeber – im Gegensatz zu einer Entscheidung des Bundesverfassungsgerichts – nicht bindend. Vielen Gruppen in der Gesellschaft ist nun an einer schnellen Klärung der Rechtslage gelegen“.

In der Folge wurde das Embryonenschutzgesetz geändert und ein §3a eingeführt. Das geänderte Gesetz trat am 21.11.2011 in Kraft.

§ 3a EschG

(1) Wer Zellen eines Embryos in vitro vor seinem intrauterinen Transfer genetisch untersucht (Präimplantationsdiagnostik), wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.

(2) Besteht auf Grund der genetischen Disposition der Frau, von der die Eizelle stammt, oder des Mannes, von dem die Samenzelle stammt, oder von beiden für deren Nachkommen das hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit, handelt nicht rechtswidrig, wer zur Herbeiführung einer Schwangerschaft mit schriftlicher Einwilligung der Frau, von der die Eizelle stammt, nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik Zellen des Embryos in vitro vor dem intrauterinen Transfer auf die Gefahr dieser Krankheit genetisch untersucht. Nicht rechtswidrig handelt auch, wer eine Präimplantationsdiagnostik mit schriftlicher Einwilligung der Frau, von der die Eizelle stammt, zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos vornimmt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird.

(3) Eine Präimplantationsdiagnostik nach Absatz 2 darf nur

- 1. nach Aufklärung und Beratung zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen der von der Frau gewünschten genetischen Untersuchung von Zellen der Embryonen, wobei die Aufklärung vor der Einholung der Einwilligung zu erfolgen hat,*
- 2. nachdem eine interdisziplinär zusammengesetzte Ethikkommission an den zugelassenen Zentren für Präimplantationsdiagnostik die Einhaltung der Voraussetzungen des Absatzes 2 geprüft und eine zustimmende Bewertung abgegeben hat und*

3. durch einen hierfür qualifizierten Arzt in für die Präimplantationsdiagnostik zugelassenen Zentren, die über die für die Durchführung der Maßnahmen der Präimplantationsdiagnostik notwendigen diagnostischen, medizinischen und technischen Möglichkeiten verfügen,

vorgenommen werden. Die im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik durchgeführten Maßnahmen, einschließlich der von den Ethikkommissionen abgelehnten Fälle, werden von den zugelassenen Zentren an eine Zentralstelle in anonymisierter Form gemeldet und dort dokumentiert. Die Bundesregierung bestimmt durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates das Nähere

1. zu der Anzahl und den Voraussetzungen für die Zulassung von Zentren, in denen die Präimplantationsdiagnostik durchgeführt werden darf, einschließlich der Qualifikation der dort tätigen Ärzte und der Dauer der Zulassung,
2. zur Einrichtung, Zusammensetzung, Verfahrensweise und Finanzierung der Ethikkommissionen für Präimplantationsdiagnostik,
3. zur Einrichtung und Ausgestaltung der Zentralstelle, der die Dokumentation von im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik durchgeführten Maßnahmen obliegt,
4. zu den Anforderungen an die Meldung von im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik durchgeführten Maßnahmen an die Zentralstelle und den Anforderungen an die Dokumentation.

(4) Ordnungswidrig handelt, wer entgegen Absatz 3 Satz 1 eine Präimplantationsdiagnostik vornimmt. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße bis zu fünfzigtausend Euro geahndet werden.

(5) Kein Arzt ist verpflichtet, eine Maßnahme nach Absatz 2 durchzuführen oder an ihr mitzuwirken. Aus der Nichtmitwirkung darf kein Nachteil für den Betroffenen erwachsen.

(6) Die Bundesregierung erstellt alle vier Jahre einen Bericht über die Erfahrungen mit der Präimplantationsdiagnostik. Der Bericht enthält auf der Grundlage der zentralen Dokumentation und anonymisierter Daten die Zahl der jährlich durchgeführten Maßnahmen sowie eine wissenschaftliche Auswertung.

Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV)

In der **PIDV** werden das reproduktionsmedizinische Verfahren und die Zellen eines Embryos definiert, bei deren Verwendung zwecks PID nach § 3a EschG zur Anwendung kommt:

Im Sinne dieser Verordnung

1. ist Präimplantationsdiagnostik die genetische Untersuchung von Zellen eines Embryos *in vitro* vor seinem intrauterinen Transfer (§ 3a Absatz 1 des Embryonenschutzgesetzes),
2. ist reproduktionsmedizinische Maßnahme die künstliche Befruchtung mit anschließender Gewinnung und Aufbereitung von Zellen,
3. sind Zellen im Sinne der Nummern 1 und 2 Stammzellen, die
 - a) einem *in vitro* erzeugten Embryo entnommen worden sind und die Fähigkeit besitzen, sich in entsprechender Umgebung selbst durch Zellteilung zu vermehren („Totipotenz“ d. Verf.), und
 - b) sich selbst oder deren Tochterzellen sich unter geeigneten Bedingungen zu Zellen unterschiedlicher Spezialisierung, jedoch nicht zu einem Individuum zu entwickeln vermögen („Pluripotenz“ d. Verf.) .

Fallen murale Trophektodermzellen unter die Bestimmungen der PIDV?

Diese Frage lässt sich in zwei Unterfragen aufteilen, die in der gegenwärtigen Diskussion offenbar eine Rolle spielen.

- Sind Trophektodermzellen Zellen des Embryos?
- Sind Trophektodermzellen pluripotent?

Die biologische Bedeutung der Plazenta bei den Mammalia ist evident. Ebenso evident ist, dass sich die Plazenta aus embryonalen und maternalen Teilen zusammensetzt. Zwar beglückwünscht die Hebamme im Kreissaal die Mutter erst nach kompletter Ausstoßung der Plazenta (weil dann die wesentlichen Geburtsrisiken gebannt sind), aber keinesfalls wird die „Nachgeburt“ als Teile des Kindes angesehen. Auch vor der Geburt, also in utero, werden Embryo/Fetus und Plazenta als etwas Verschiedenes wahrgenommen. Diese biologische Absonderung vollzieht sich bereits in der frühesten, also präimplantativen Embryonalperiode.

Die reife Plazenta besteht aus verschiedenen Gewebskomponenten, die maternalen und embryonalen Ursprungs sind. Die embryonalen Komponenten sind extraembryonales Entoderm (Amnion: Auskleidung der Amnionhöhle inklusive Umhüllung der Nabelschnur und Bedeckung der intraamnialen Plazentaoberfläche), extraembryonales Mesoderm (Plazenta- und Nabelschnurgefäße) sowie der Synzytio-Zytotrophoblast, der in den placentaren Lakunen den unmittelbaren Kontakt mit dem maternalen Blutstrom vermittelt. Der Synzytio-Zytotrophoblast leitet sich vom Trophektoderm der Blastozyste ab.

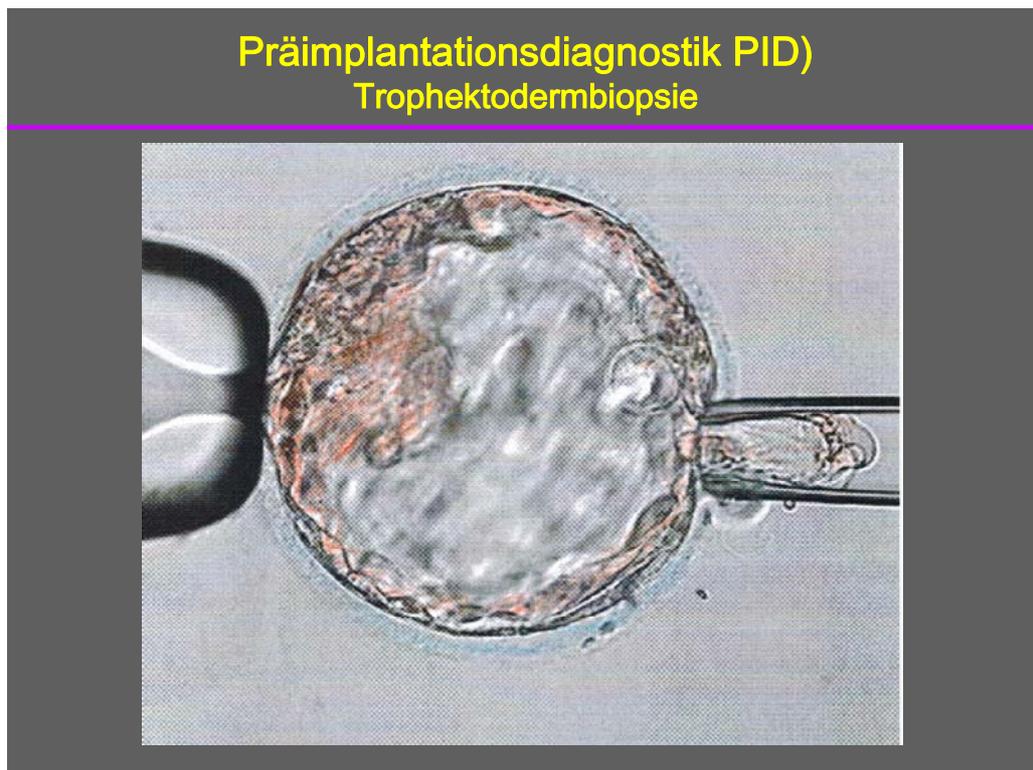


Abb. 33: Entnahme von Zellen des Trophekto derms für die PID.

Zellbiologisch und molekularbiologisch lassen sich bereits bei der Morula Zellschichten nachweisen, die im Blastozystenstadium wenige Stunden später die „Innere“ und „äußere Zellmasse“, also den eigentlichen Embryo und einen Teil des späteren Trophekto derms, den Synzytio-Zytotrophoblasten bilden.

Die äußere Zellmasse der Blastozyste ist demnach die erste morphologisch-mikroskopische Manifestation der späteren Plazenta. Jedoch entwickelt sich nur die unmittelbar dem Epiblast anliegende äußere Zellmasse zu einem Teil der Plazenta, dem Chorion frondosum, während der murale Teil des Trophektoderm zum der Plazenta fernen Chorion leave wird und im Verlauf der weiteren Schwangerschaft atrophisiert.

Insofern können Zellen des **muralen Trophektoderm** als **nicht-embryonal** und als **ausdifferenziert** betrachtet werden. Sie fallen somit nicht unter die Bestimmungen der PIDV.

Praktische Durchführung der PID

Prinzip

Am Ende der Blastozystenkultur werden den Blastozysten (nur den vollen und expandierten Blastozysten) von dem der inneren Zellmasse gegenüber liegendem Trophektoderm einige Zellen entnommen. Die „innere Zellmasse“, der eigentliche Embryo, wird nicht tangiert. Die Zellen werden in dem Institut des humangenetischen Kooperationspartners untersucht. Nach Befundübermittlung erfolgt der Embryotransfer des oder der als „gesund“ ermittelten Embryonen (Abb. 33).

Die Schritte im Einzelnen

1. Im „Embryoscope“ werden an Tag 5 der Kultur die für die Trophektodermbiopsie in Frage kommenden Embryonen identifiziert (nur volle und expandierte Blastozysten).
2. Unter Verwendung von Lasertechnik werden diesen Embryonen Trophektodermzellen entnommen (Abb. 31). Die Embryonen und die Trophektodermzellen werden zwecks eindeutiger Zuordnung markiert.
3. Die Embryonen werden kryokonserviert (vitrifiziert). Das Zellmaterial wird an das kooperierende Institut für Humangenetik versandt.
4. Im Institut für Humangenetik erfolgt mit den geeigneten Methoden die Identifizierung der vom Gen- oder Chromosomendefekt nicht betroffenen Embryonen.
5. In einem sog. Kryozyklus (dies ist ein künstlicher oder spontaner Zyklus ohne oder mit nur leichter ovarieller Stimulation) erfolgt der Embryotransfer in der mittleren Sekretionsphase, in der die Gebärmutter Schleimhaut für den oder die Embryonen aufnahmebereit ist.

Dieses grundsätzlich gültige Schema kann modifiziert werden, indem z. B. zunächst in mehreren Punktionzyklen Eizellen gesammelt und vitrifiziert werden. Diese werden in einem zweiten Schritt zusammen befruchtet (ICSI) und gemeinsam über 5 Tage kultiviert. Dieses Vorgehen steigert die Effizienz (mehrere Blastozysten können humangenetisch untersucht werden) und reduziert die Kosten (Zusammenfassung von Behandlungsschritten).

Während bei der PID zum Ausschluss der Vererbung monogener Erkrankungen die künstliche Befruchtung zwar unabdingbarer ist, aber nicht der „Heilbehandlung“ des Paares, sondern nur der „Beschaffung“ von beurteilbaren Embryonen (Bundessozialgericht) dient, stellt die PID zur Sicherung der Entwicklungsfähigkeit von Embryonen (Euploidie) einen wichtigen Schritt in der künstlichen Befruchtung als Heilbehandlung dar.

Numerische Chromosomenaberration und ovarielles Altern. Implikationen für die Assistierte Reproduktion. Der „Erweiterte Deutsche Mittelweg“.

Kontinuierlicher Verlust von Eizellen

Während im 4. Schwangerschaftsmonat das fetale Ovar etwa 6 – 7 Million Eizellen enthält, ist ihre Anzahl bei Geburt des Mädchens auf etwa 1 Million gesunken. Zum Zeitpunkt der Menarche beträgt die Anzahl der Eizellen circa 200.000 – 300.000

Das reproduktive Altern stellt einen konstanten Verlust an Eizellen dar, nicht nur in Hinblick auf ihre Anzahl, sondern auch bezüglich ihrer Qualität, also ihres Potentials, nach Befruchtung als Embryo zu implantieren und zu einer ungestörten Schwangerschaft zu führen.

Implantationsversagen und Fehlgeburten (bei Ausschluß uteriner Ursachen) sind in der Regel auf numerische Chromosomenaberration zurückzuführen, die bereits bei jüngeren Frauen vorhanden und für die generell niedrige Reproduktionrate des Menschen verantwortlich sind. Sie nehmen mit dem reproduktionsbiologischen Alter dramatisch zu. Numerische Chromosomenaberrationen entstehen durch Non-Disjunction, von der gehäuft spezielle autosomale Chromosomen betroffen und unter der Bezeichnung Trisomie 13, 18, 21 bekannt sind. Bei diesen chromosomalen Störungen handelt es sich gleichsam um ein „pathophysiologisches Kontinuum“ mit fließenden Übergängen der Schweregrade, die von der ausbleibenden Ausreifung eines Embryos, über die nicht stattfindende Implantation, die frühe, nur biochemische Schwangerschaft, den klinischen Abort bis zur Geburt eines Kindes reichen können, dessen weiteres Leben wiederum von der Schwere und Lokalisierung der numerischen Chromosomenaberration abhängt.

Die Rate numerischer Chromosomenaberration reicht im Mittel von 30 % bei jungen Frauen über 50 % bei Frauen Ende 30 bis nahezu 100% bei Frauen am Ende der reproduktiven Phase.

Gesellschaftlicher Wandel mit später Schwangerschaft

Der gesellschaftliche Wandel hat dazu geführt, dass die Realisierung des Kinderwunsches in den letzten dreißig Jahren um etwa 10 Jahre in ein höheres Alter der Frau verschoben wurde. Dies ist zweifelsohne z. T. den Möglichkeiten der Kontrazeption geschuldet, aber auch auf einen grundsätzlichen Einstellungswandel zurückzuführen. Es hat geradezu eine „Umkonditionierung“ in der Gesellschaft von der frühen zur späten Elternschaft stattgefunden (Abb. 34)

Den meisten Frauen ist nicht bewusst, dass sie die Realisierung des Kinderwunsches in ein Alter verlegen, in dem aus biologischen Gründen (Anzahl- und Qualitätsverlust der Eizellen) eine medizinisch unüberwindbare Sterilität droht, d. h. mit eigenen Oocyten keine Schwangerschaft mehr zu erzielen ist. Altersbedingt kommen allerdings noch weitere Faktoren hinzu, die die Fortpflanzungsfähigkeit zusätzlich beeinträchtigen, wie z. B. die Adenomyosis uteri, Uterusmyome und eine reduzierte Samenqualität des Partners.

Viele Frauen sind der Ansicht, dass die Assistierte Reproduktion (IVF/ICSI) dabei hilft, die Einschränkungen der Fruchtbarkeit infolge ovariellen Alterns zu überwinden. Dies ist nicht der Fall.

Zeichen des ovariellen Alterns in der Assistierten Reproduktion (ART)

Bereits jenseits des 30. Lebensjahres ist der altersbedingte Rückgang der Fruchtbarkeit in der ART feststellbar. Die Rate fortlaufender Schwangerschaften sinkt von circa 50% (bei Frauen im Alter von <30 Jahren), über 38% (bei Frauen im Alter von 30-35 Jahre) und 31%

(bei Frauen im Alter von 35-37 Jahren) auf 20% bei Frauen im Alter von 39-41 Jahren. Gleichzeitig steigt die Rate der Fehlgeburten von 19% pro eingetretener Schwangerschaft

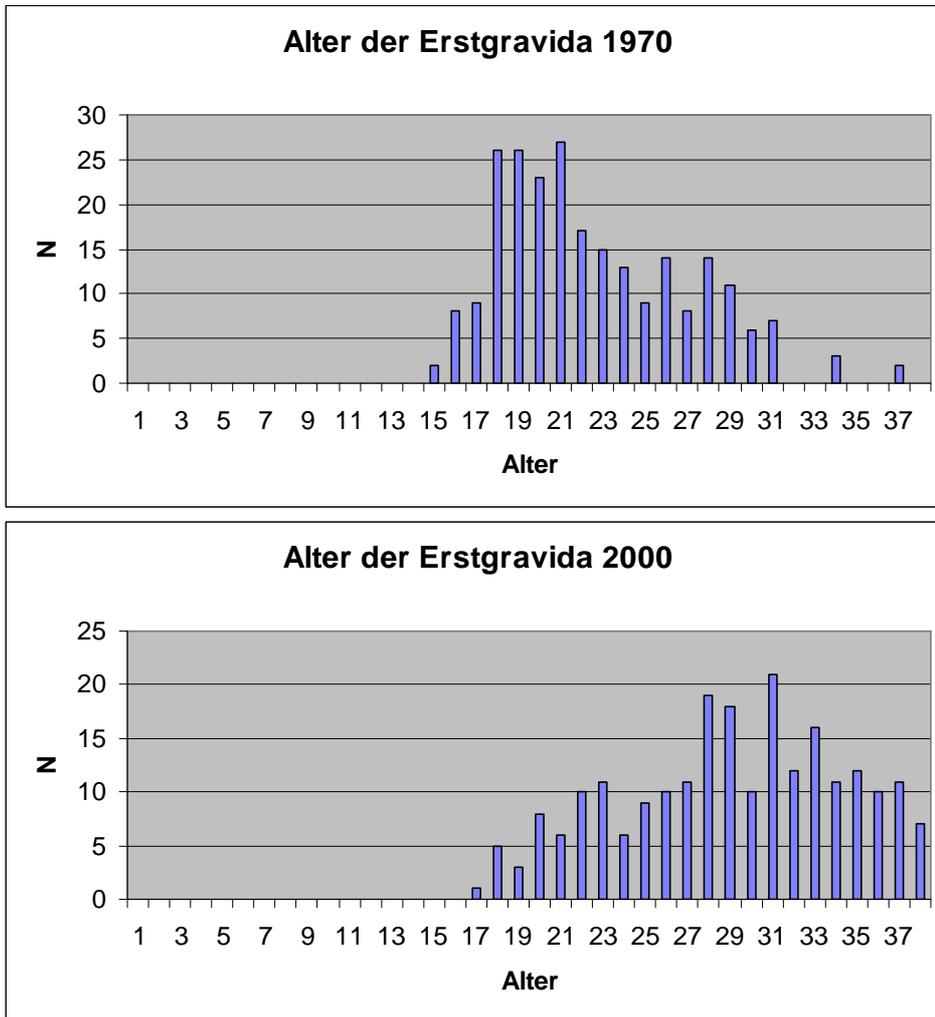


Abb 34 a und b: Auswertung des Geburtenbuchs der Frauenklinik des Akademischen Lehrkrankenhauses Darmstadt

bei jungen Frauen kontinuierlich auf 36% bei Frauen in einem Alter von 37-39 Jahren. Die Fehlgeburtenrate pro Transfer liegt zwischen 10 und 15%. Die hier mitgeteilten Daten entstammen den Ergebnissen von circa 2500 ICSI Zyklen des KWZ Darmstadt. Sie konnten durch die Anwendung des „Deutschen Mittelweges“ und des Einsatzes neuester Embryokulturmethode erzielt werden.

Die intakte Schwangerschaft als Ziel von ART

Mit der Etablierung der Blastozystenkultur (5-Tage-Kultur) vor circa 15 Jahren wurde erkannt, dass nur maximal 20% der PN-Stadien einer Stimulationskohorte von Eizellen entwicklungsfähig sind, d. h. das Potential haben, zu einer Schwangerschaft zu führen.

Die Einführung des „Deutschen Mittelweges“ hat den Erfolg der ART signifikant verbessert. Das der sog. „Dreierregel“ inhärente „Lotterie-Spiel“ mit der Gesundheit der Mutter (Mehrfachbehandlungen, Fehlgeburten) und der Kinder (Mehrlingsschwangerschaften, Tot- und Frühgeburt) konnte jedoch nur unzureichend beseitigt werden. Wenn auch, im Gegensatz zur „Dreierregel“, am Ende der Blastozystenkultur auf Grund mikroskopischer

Kriterien ausgereifte und mutmaßlich entwicklungsfähige Embryonen für den Transfer ausgesucht werden, so ist die Misserfolgsrate der Therapie (ausbleibende Implantation und Fehlgeburtenrate) dennoch weiterhin inakzeptabel hoch. Bei Frauen unter 30 Jahren liegt sie bereits bei 52% und erreicht einen Wert von über 80% bei Frauen zwischen 39 und 41 Jahren (Abb. 35 und 36).

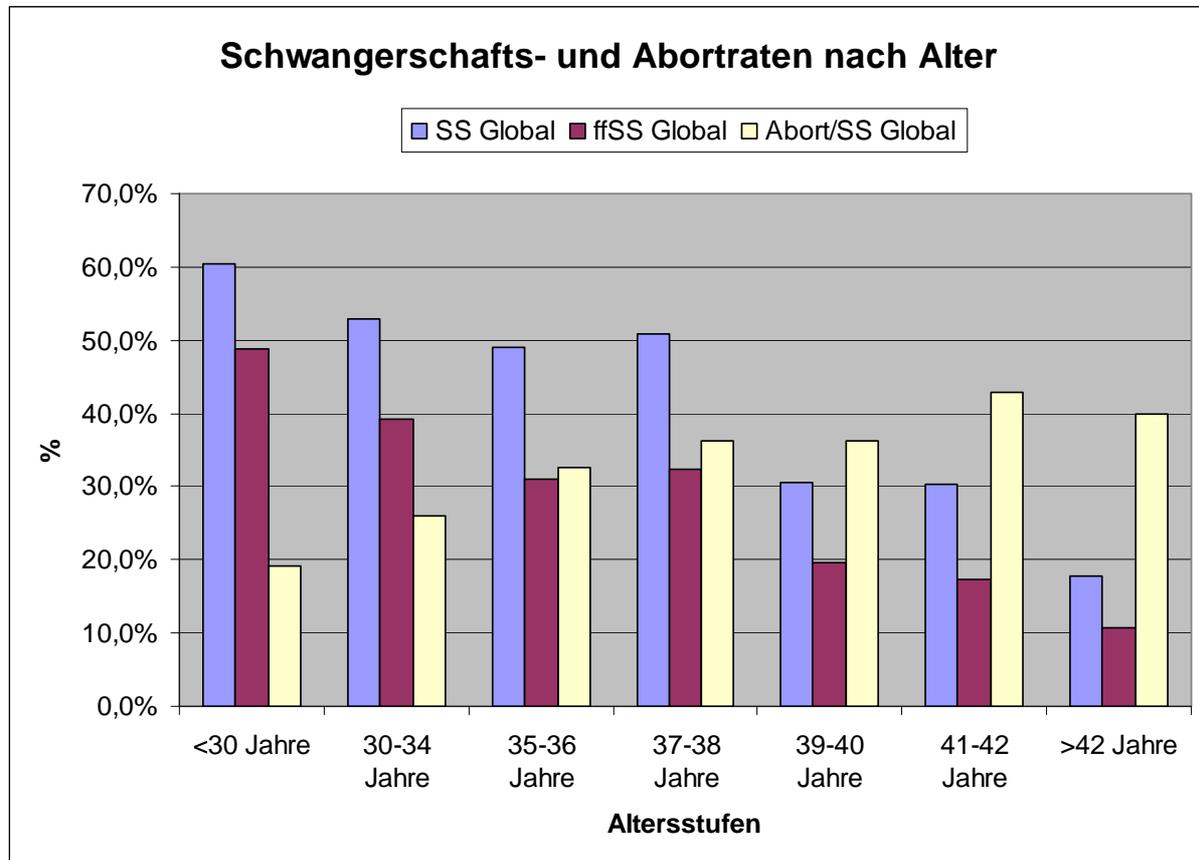


Abb. 35: Initiale Schwangerschaftsrate (blau), Rate fortlaufender Schwangerschaften (rot) und die Abortrate pro Schwangerschaft (gelb) (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.447).

Es sind daher nach wie vor Mehrfachbehandlungen erforderlich mit den bekannten Risiken der hormonalen Stimulation, der Oozytenentnahme und der Narkose. Zudem besteht das Risiko der Fehlgeburt pro Behandlungszyklus in Höhe von bis zu 20% (Abb. 37) mit der Folge von operativen Eingriffen, die ihrerseits risikobehaftet sind. Dazu gehören die Uterusperforation, Infektionen und die Bildung von Synechien. Zudem gilt die Abortkurrettage als das größte Risiko für die Entwicklung einer iatrogenen Adenomyose. Grundsätzlich kann sich auch aus einer Schwangerschaft eine Blasenmole oder ein Chorionepitheliom entwickeln.

Aufgrund der hohen Misserfolgsrate bestehen die meisten Frauen auf dem Transfer von zwei Embryonen und nehmen dabei die Risiken einer Zwillingsschwangerschaft bewusst in Kauf.

Mehrlingsgraviditäten sind grundsätzlich mit erhöhten Risiken verbunden wie Präeklampsie, Schnittentbindung und Frühgeburlichkeit, letzteres mit eventuell dauerhaften schweren gesundheitlichen Schäden der Kinder. Unter den Bedingungen des Transfers von 2 Embryonen wird weltweit eine Zwillingssrate von 20 – 30% mitgeteilt.

Die hohe Misserfolgsrate in Höhe von über 50 bis 80% beruht zu einem großen Teil auf numerischen Chromosomenaberrationen. Er beträgt, wie oben bereits erwähnt, bei jungen Frauen bereits 30% und erreicht 100% bei Frauen von 45 Jahren.

Diese hohe Misserfolgsrate von ART und die daraus resultierenden hohen Risiken der Behandlung sind nicht akzeptabel angesichts der Möglichkeit, die Misserfolgsrate dramatisch zu reduzieren und die Risiken zu minimieren.

Sie besteht in einer konsequenten Erweiterung des „Deutschen Mittelweges“, indem die mikroskopische Analyse der mutmaßlich entwicklungsfähigen Embryonen um eine humangenetische Untersuchung zum Ausschluss von numerischen Chromosomenaberrationen erweitert wird.

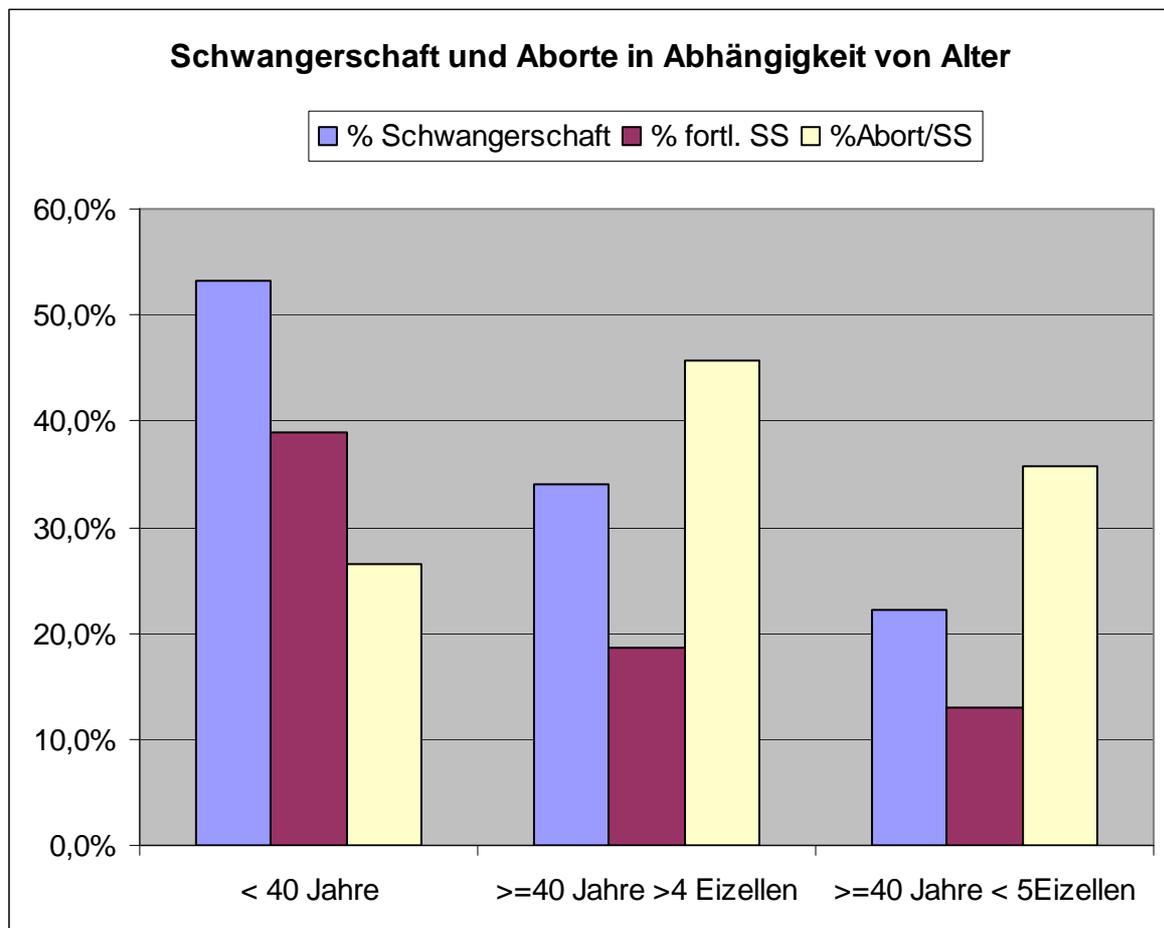


Abb. 36: Initiale SSR, fortlaufende SSR und Abortrate pro Schwangerschaft bei Frauen unter 40 Jahren und bei Frauen über 40 Jahren mit „normal“ und „low response“ (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.068).

Methodisch und vom Prinzip her handelt es sich um die **Sicherstellung der Euploidie von zu transferierenden Embryonen mit Hilfe der PID unter Verwendung von weitgehend ausdifferenzierten muralen Zellen des Trophektoderms.**

Dieses Vorgehen ist bereits - zumindest im nahen Ausland - zum reproduktionsmedizinischen Standard geworden und wird von deutschen Paaren zunehmend nachgefragt werden. PID ist in der Vergangenheit nie als Methode zur Sicherstellung der Euploidie formuliert worden. In der Praxis hat man dies – suboptimal – in

Form einer Polkörperuntersuchung zu leisten versucht. Dieses Verfahren ist aber ungeeignet, da es nur die maternalen Abweichungen berücksichtigen kann und paternale damit grundsätzlich nicht erfasst werden (wie z.B. die Robertsonische Translokation). Zweifelsohne werden genetische Untersuchungen zur Sicherstellung der Euploidie die PID zum Ausschluss monogener Erkrankungen um ein Vielfaches übersteigen.

Die Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV) berücksichtigt dies auch bereits. § 2 PIDV regelt explizit und eindeutig, dass nur die Untersuchung von pluripotenten Zellen unter den verwaltungsrechtlichen Teil der Kontrollen nach § 3a EschG fällt. Versuche, diese eindeutige Regelung durch Gesetzes ändernde Auslegung zu konterkarieren, sind abzulehnen, zumal der Behandlungsvertrag mit dem Paar eine Patienten orientierte Auslegung aller Bestimmungen des EschG verlangt (nach dem Gesamtzusammenhang des EschG, so der BGH 2010 in seiner PID-Entscheidung). Was die Sicherstellung der Euploidie betrifft, so bleibt es bei einer **Erweiterung des „Deutschen Mittelweges“**.

Genetische Untersuchungen im Rahmen des „Deutschen Mittelweges“ dienen der Sicherstellung des Transfers eines euploiden Embryos und damit der weitgehenden Verhinderung eines Therapieversagens unter Einschluss von Fehlgeburten. Ein ethischer Konflikt ist nicht erkennbar. Dieser bestünde eventuell bei der Identifizierung von Embryonen mit einer numerischen Aberration von Geschlechtschromosomen. Ganz abgesehen aber von den medizinischen Risiken einer „Schwangerschaft auf Probe“ liegt die Entscheidung für oder gegen den Transfer eines defekten Embryos auf einer ungleich tieferen Konfliktebene als die für oder gegen die Fortführung einer bestehenden Schwangerschaft.

Wenn alleine in einigen 1000 Behandlungszyklen pro Jahr (ab einem Alter von 35 Jahren) der Nachweis einer Euploidie gewünscht wird, so sind sowohl Ethikkommissionen als auch die wenigen zugelassenen humangenetischen „Leit institute“ heillos überfordert.

Das geltende Recht sieht daher folgende Regelungen vor:

1. Die Frau und das Paar entscheiden sich nach ausführlicher Beratung durch den behandelnden Arzt autonom für oder gegen die Sicherung der Euploidie;
2. also eine Untersuchung der muralen TE-Zellen nach einer Trophektodermbiopsie.
3. Dies erfolgt nicht zentralisiert in speziell zugelassenen „Leit instituten“ für Humangenetik, sondern kann in allen qualifizierten humangenetischen Instituten erfolgen, mit denen ein Kinderwunschzentrum kooperiert. Diese Institute führen ohnehin seit langem den humangenetischen Teil der Pränataldiagnostik durch. Dies ist legal, weil die PIDV die spezifischen Zulassungsverfahren durch die Länder bei diesen Untersuchungen von extraembryonalen, weitgehend ausdifferenzierten Zellen explizit ausschließt.
4. Spezielle Zulassungen und Kontrollen sind nur bei der ohnehin problematischen Blastomerenbiopsie nötig.

Steigt die Schwangerschaftsrate durch die Anwendung des „Erweiterten Deutschen Mittelweges“ (EDM)?

Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in einem Behandlungszyklus und die kumulative Schwangerschaftsrate einer Frau sind durch das Ausmaß des Vorliegens von defekten Eizellen in den Stimulationskohorten vorbestimmt. Sie können also für die individuelle Frau nicht gesteigert werden.

Ziel der Anwendung des EDM ist die Erhöhung der Schwangerschaftsrate pro Transfer und die weitgehende Verhinderung von Fehlgeburten.

Die heutigen Methoden der Kryokonservierung, die Vitrifizierung, ermöglichen das Einfrieren und Lagern von Eizellen, Eizellen im PN-Stadium und Embryonen im Blastozystenstadium ohne Verlust des reproduktionsbiologischen Potentials nach Auftauen. Theoretisch besteht somit die Möglichkeit, dass mit sequentiellen Zyklen (frischer ET mit nachfolgendem Kryo-ET) ein intakter Embryo übertragen wird. Bei der jüngeren Frau ist dieser schnelle Erfolg möglich. Bei älteren Frauen sind Kryokonservierungen die Ausnahme. Bis zu einem eventuellen Erfolg sind, wenn sich bei ihr überhaupt Blastozysten entwickeln, mehrere frische Behandlungszyklen erforderlich.

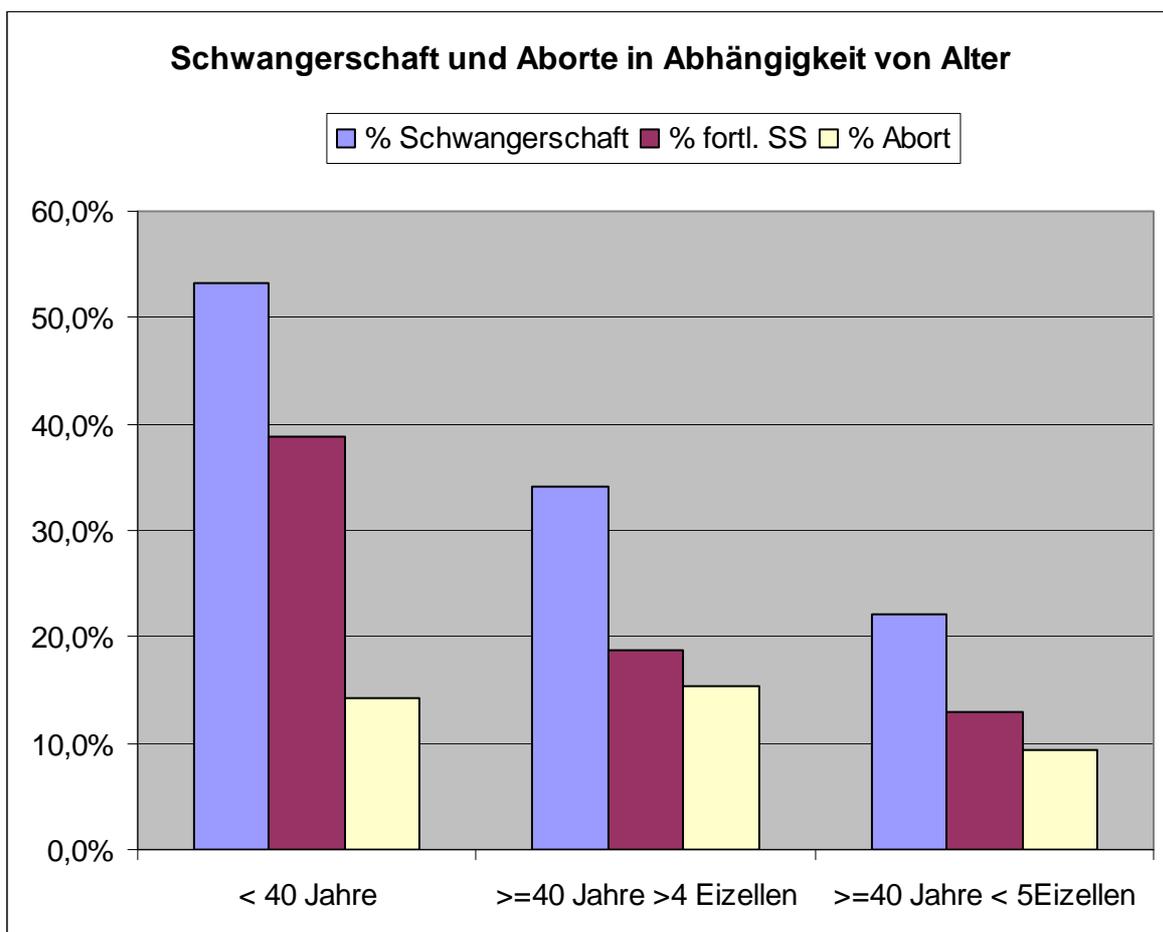


Abb. 37: Initiale SSR, fortlaufende SSR und Abortrate pro Embryotransfer bei Frauen unter 40 Jahren und bei Frauen über 40 Jahren mit „normal“ und „low response“ (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.068).

Jeder Behandlungsversuch mit Transfer von mikroskopisch beurteilten Embryonen ist jedoch, wie bereits oben ausgeführt, mit einem altersabhängigen Implantationsversagen und einer über alle Altersklassen gleichbleibenden Abortrate von 10-20% behaftet. Eine Fehlgeburtenrate von ca 15% pro Behandlungszyklus ist inakzeptabel (Abb. 37), wenn eine Methode zu ihrer Vermeidung bzw. deutlichen Verringerung zur Verfügung steht.

Bei Anwendung des EDM würde es also in der Konsequenz zu weniger Transfers, also zum Abbruch der Therapie vor dem Embryotransfer kommen. Dies würde bei jüngeren Frauen seltener, bei älteren Frauen häufiger eintreten. Es steigt somit nicht die

Schwangerschaftsrate pro Frau, sondern pro Embryotransfer, wenn es überhaupt zum Embryotransfer kommt.

Es ist das Ziel des EDM, nur euploide Embryonen zu transferieren, also Transfers zu vermeiden, die zum Misserfolg und insbesondere zu einer Fehlgeburt führen. Dies erfordert eine Modifizierung der bisherigen Behandlungsstrategien.

Behandlungsstrategie bei Anwendung des EDM

Der Begriff des entwicklungsfähigen Embryos muß erweitert und damit das Prognoseprofil eines Kinderwunschaars präzisiert werden.

Der entwicklungsfähige, also zu einer intakten Schwangerschaft führende Embryo, ist die euploide Blastozyste.

Die vorliegenden Daten zu den Therapieerfolgen und Misserfolgen erlauben eine Einschätzung des Prognoseprofils und somit der Anzahl erforderlicher Eizellen für einen erfolgreichen Embryotransfer. Bei einer 38-40-jährigen Frau müssen circa 50 Eizellen gewonnen werden, um nach Kultur von 30 PN 6 Blastozysten zu erhalten. Nach Anwendung der PID werden sich maximal 2 Blastozysten als euploid herausstellen.

Die Sammlung einer derart großen Anzahl von Eizellen erfordert eine Anpassung der gegenwärtigen Stimulationsprotokolle. Entsprechende, z. T. neu entwickelte Verfahren stehen zur Verfügung, wie z. B. die kontrollierte ovarielle Stimulation in Kombination mit der parallelen oralen Zufuhr eines Gestagens (MPA-Protokoll, s. u.). Mit der sequentiellen Anwendung des MPA-Protokolls, jeweils kurzen Abständen zwischen den einzelnen Stimulationsphasen und jeweils nachfolgender Vitrifizierung der Eizellen läßt sich eine große Anzahl von Eizellen in relativ kurzer Zeit gewinnen.

Im individuellen Fall gibt dieses Vorgehen allerdings keine Sicherheit, dass es tatsächlich zum Transfer kommt. Es bedarf einer sorgfältigen Analyse aller vorliegenden Parameter der Frau, um eine Therapieempfehlung abgeben zu können. Zur Abschätzung des individuellen Prognoseprofils kann es auch notwendig sein, einen ersten Probezyklus bis zum Ende der Blastozystenkultur durchzuführen, um zu klären, ob überhaupt und wenn ja, wie viele Blastozysten sich in einer Stimulationskohorte entwickelt haben. Der EDM kann ohnehin nur angewendet werden, wenn Blastozysten zur Durchführung der Trophektodermbiopsie zur Verfügung stehen. Es handelt sich somit um Kinderwunschaare, die eine relativ günstige Prognose aufweisen (Abb. 38).

Die Ausführungen lassen erkennen, dass für die sorgfältige und verantwortungsvolle Beratung eines Kinderwunschaars hinsichtlich der Durchführung des EDM mehrere Voraussetzungen erfüllt sein müssen:

Das Kinderwunschzentrum muss über ein hochqualifiziertes Embryokulturlabor verfügen, welches gleichbleibend hohe Erfolgsraten der ART sichert.

Die Erfolgsraten des Kinderwunschzentrums müssen in Form fortlaufender statistischer Auswertungen dokumentiert werden und jederzeit abrufbar sein.

Vor dem Hintergrund der durch statistische Daten bestätigten Leistungsfähigkeit des KWZ kann das Prognoseprofil eines Kinderwunschaars abgeschätzt und eine kompetente Beratung durchgeführt werden.

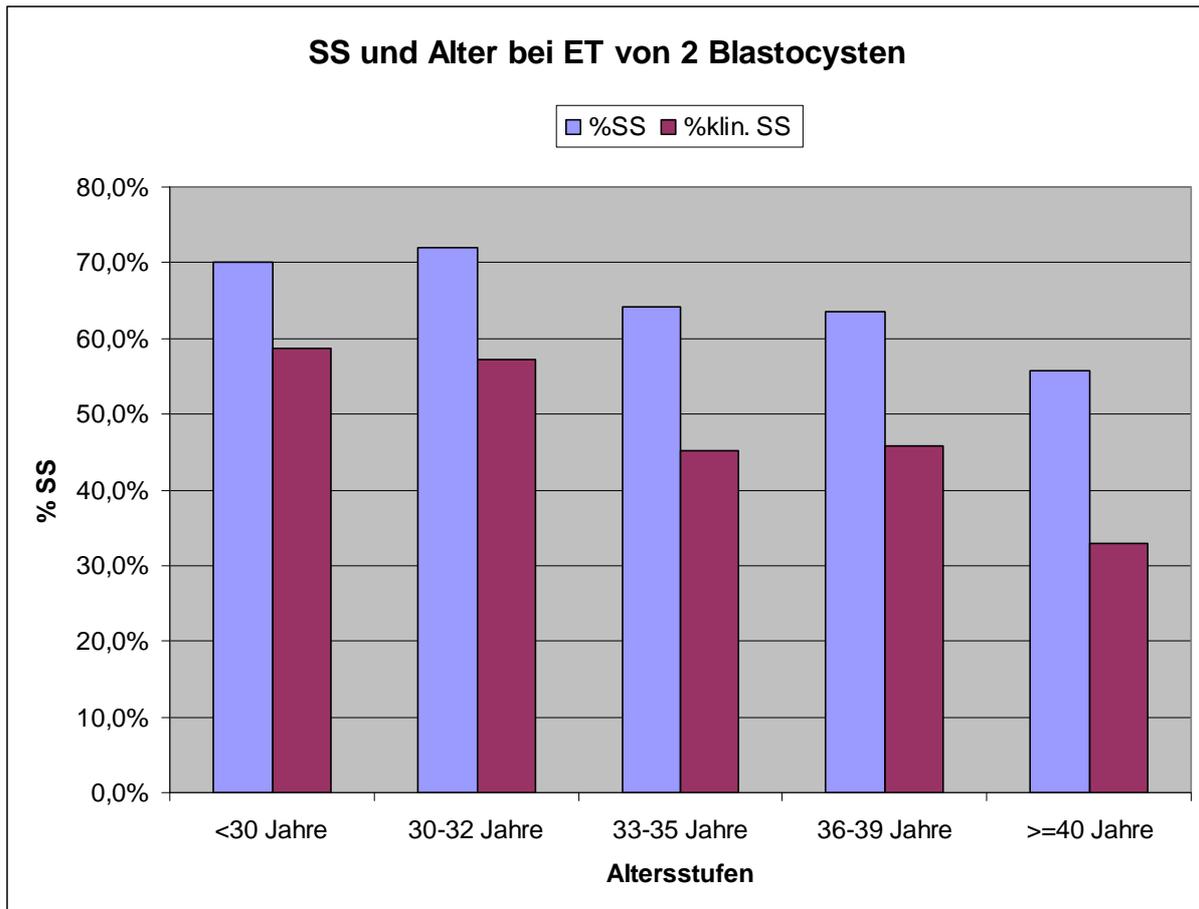


Abb. 38: Schwangerschaftsrate nach Transfer von 2 Blastozysten: Die Differenz zwischen den roten und blauen Blaken entspricht der Abortrate pro eingetretener Schwangerschaft. (Anzahl der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=877)

Eizellvorsorge: Vitrifizierung von Eizellen

Die Vitrifizierung hat neue Perspektiven in der reproduktionsmedizinischen Behandlung eröffnet. Durch die Vitrifizierung (s. o.) können Eizellen kurzfristig und langfristig gelagert werden. Die kurzfristige Lagerung kann erforderlich sein, wenn am Tag der Gewinnung der Eizellen durch Follikelpunktion für die Befruchtung (IVF/ICSI) aus unterschiedlichen Gründen keine Spermien zur Verfügung stehen. Vor der Möglichkeit der Vitrifizierung von Eizellen war ein solcher Behandlungszyklus verloren. Die langfristige Lagerung dient der „EIZELLVORSORGE“.

Verlust der Ovarialfunktion bei onkologischen Erkrankungen

Manche onkologischen Erkrankungen treten im frühen reproduktiven Alter auf, wie z. B. Lymphome, die eine chemotherapeutische Behandlung erfordern. Eine Chemotherapie führt durch weitgehende Zerstörung der Primär- und Sekundärfollikel zu einer primären Ovarialinsuffizienz (Eierstocksunterfunktion). Sowohl die generative als auch die hormonale Ovarialfunktion erlöschen. Grundsätzlich können vor Beginn der Therapie durch Stimulation Eizellen gewonnen und vitrifiziert werden. Sie stehen dann für spätere Befruchtungen sowie Embryotransfers zur Verfügung.

Oft verbleibt aber bis zum Beginn der Chemotherapie nicht genügend Zeit, um eine ausreichende Anzahl von Eizellen zu gewinnen. Es wird daher, allerdings vorwiegend in universitären Zentren, versucht, Ovarialgewebe für eine spätere autologe Transplantation zu entnehmen und zu kryokonservieren. Vereinzelt diesbezügliche Erfolge werden in der wissenschaftlichen Literatur mitgeteilt.

Einschränkung und Verlust der Fruchtbarkeit bei Endometriose und Adenomyose

Etwa 15% aller Frauen leiden an einer Endometriose/Adenomyose. Klassische Symptome sind Beschwerden bei der Menstruation, die sog. Dysmenorrhoe, Sterilität und evtl. Blutungsstörungen. Die schmerzhafte Regelblutung (Dysmenorrhoe) als Symptom einer bereits bestehenden oder sich entwickelnden Erkrankung wird nicht gebührend gewürdigt. Daher dauert es im Schnitt sieben Jahre von den geklagten Symptomen bis zur Diagnosestellung. Dabei handelt es sich bei Endometriose/Adenomyose um die häufigste gutartige gynäkologische Erkrankung überhaupt.

Der wesentliche Grund für die Verschleppung der Diagnose besteht darin, dass Schmerzen bei der Regelblutung als normal gelten, sie auch nicht nachgefragt oder schlicht und einfach übergangen werden („Ihre Mutter hatte das auch!“). In vielen Fällen wird die Diagnose erst bei einer Abklärung der Unfruchtbarkeit durch eine Laparoskopie gestellt. Gelegentlich können mittels Ultraschall Endometriome festgestellt werden. („Schokoladenzysten“ der Eierstöcke).

Die Ursache der Endometriose ist heute weitgehend geklärt. Sie entsteht auf der Ebene der Gebärmutter durch eine Art Selbstverletzung („Auto-Traumatisierung“). In jedem Zyklus kontrahieren sich bestimmte Muskelschichten des Uterus a) für den Transport von Samenfäden vom Muttermund in den Eileiter auf dessen Seite der Eisprung stattfindet („gerichteter Spermientransport“) und b) für die Ausstoßung der abgelösten und abgestorbenen Schleimhaut zu Beginn der Menstruation. Durch diese andauernden mechanischen Aktivitäten während der reproduktiven Phase der Frau wird das Bindegewebe (Stroma) der innersten Schicht des Uterus verletzt, und eine Heilung unterbleibt. Diese Mikroverletzungen weiten sich in die Tiefe des Uterusmuskels aus. Es entsteht als chronischer Wucherungs- und Entzündungsprozess das Krankheitsbild der Adenomyose. Dabei können sich tiefere Schichten der Schleimhaut (Basalis) ablösen und über die Eileiter in den Bauchraum gelangen und zu einer Endometriose des Bauchraums führen.

Da es sich bei den beschriebenen mechanischen Aktivitäten der Gebärmutter um für die Fortpflanzung notwendige Funktionen handelt, entwickeln fast alle Frauen mit der Zeit eine Adenomyose. Sie läßt sich bei etwa 70% der Frauen in den Wechseljahren nachweisen und stellt einen häufigen Grund für die Entfernung der Gebärmutter dar.

Bei manchen Frauen ist diese mechanische Belastung aus bisher unbekanntem Gründen besonders stark und macht sich als primäre Dysmenorrhoe bemerkbar. Sie entwickeln daher schon in jüngeren Jahren eine Adenomyose und in Folge davon eine eingeschränkte Fruchtbarkeit. Die Schädigung der Gebärmutter durch Selbstverletzung schreitet mit den Jahren fort. Während jüngere Frauen durchaus noch spontan schwanger werden können, ist dies später nur noch erschwert oder nicht mehr möglich. Bei Vielen kann eine Schwangerschaft dann nur noch durch eine künstliche Befruchtung erzielt werden.

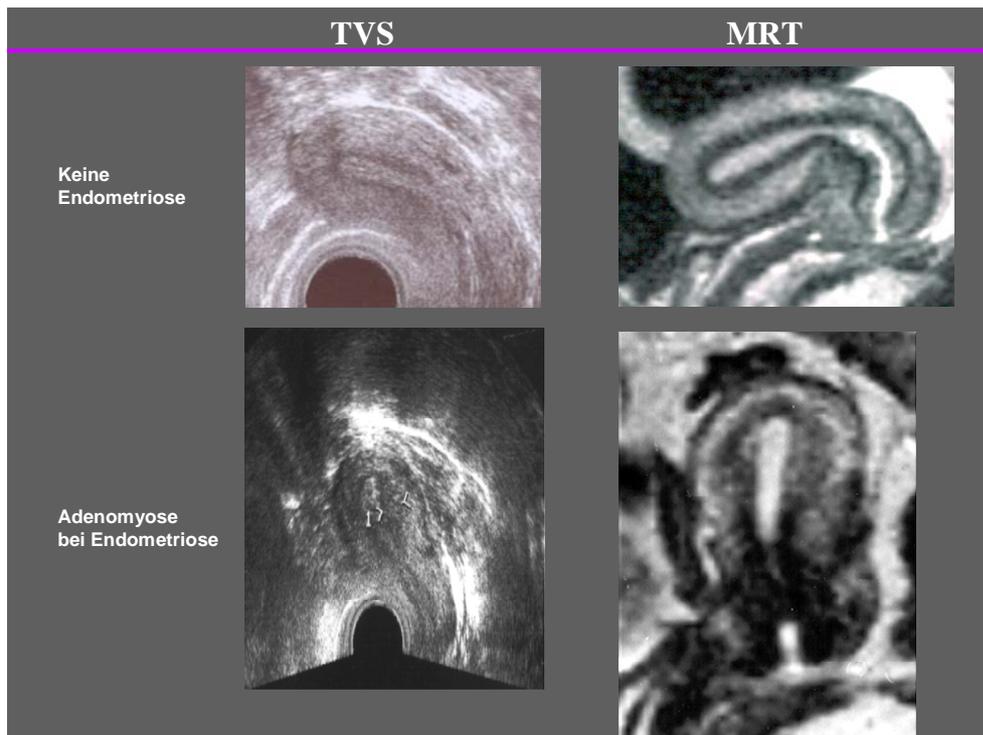


Abb. 39: Vaginalsonographie (TVS) und Magnetresonanztomographie (MRT) bei einer Frau ohne (oben) und (unten) mit Endometriose. Oben: Normaler „Halo“ (TVS) und normale „Junktionalzone“; „JZ“ (MRT). Unten: Halo bzw. JZ sind destruiert und verbreitert (Adenomyose).

Eine sorgfältige vaginale Ultraschalluntersuchung ist daher bei allen Frauen mit einer primären Dysmenorrhoe indiziert. Bei Veränderungen des Uterus im Sinne einer Adenomyose sollte auf ein bereits vorhandenes oder sich entwickelndes Sterilitätsproblem und eine dadurch möglicherweise tangierte Familienplanung hingewiesen werden (Abb. 39).

Junge Frauen mit Endometriose/Adenomyose sollten daher, wenn eine frühe oder vorgezogene Schwangerschaft aus verschiedenen Gründen nicht möglich ist, eine Eizellvorsorge in Erwägung ziehen, da die Wahrscheinlichkeit für eine ohnehin später notwendige künstliche Befruchtung sehr hoch ist.

Eizellvorsorge als „Social Freezing“

Diese als "Social freezing" bekannt gewordene Vorsorgemaßnahme bedeutet das Einfrieren – Vitrifizieren - von unbefruchteten Eizellen zur späteren Verwendung nicht primär aus medizinischen, sondern aus Gründen, die sich aus der jeweils **individuellen Lebenssituation** heraus ergeben.

Hintergrund des Wunsches nach einer solchen Maßnahme ist das Wissen um den unaufhaltsamen ovariellen Alterungsprozess und die Befürchtung, dass mit den eigenen Eizellen in späterem Alter eine Schwangerschaft nicht mehr möglich sein könnte.

Bedarf an vitrifizierten Eizellen beim Erweiterten Deutschen Mittelweg und bei der Eizellvorsorge

Die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit pro Eizelle beträgt bei Frauen im Alter von 30 Jahren ca 5-8% und sinkt auf unter 3% im Alter von 40 Jahren. Auf Grund unserer

statistischen Daten ist eine Abschätzung möglich, wie viele Eizellen in den verschiedenen Altersstufen für die Anwendung des „Erweiterten Deutschen Mittelwegs“ und die Eizellvorsorge gewonnen werden müssen, damit nach ihrer Befruchtung 1 – 2 **euploide Blastozysten** vorliegen, denn nur diese haben das Potential zu einer intakten Schwangerschaft.

Eizellen und „Erweiterter Deutscher Mittelweg“

Eine Trophektodermbiopsie zur Sicherung der Euploidie der Embryonen ist nur möglich, wenn sich überhaupt Blastozysten bilden. Ein **Vorzzyklus** und der **Embryoindex (EI)** gibt darüber Auskunft. Der EI ist umso höher, je mehr Blastozysten in einer Embryokohorte gebildet werden. Über eine kurze Zeitspanne (6-12 Monate) bleibt der Embryoindex über mehrere Zyklen stabil, so dass eine Voraussage über die Bildung euploider Blastozysten getroffen werden kann (Abb. 40).

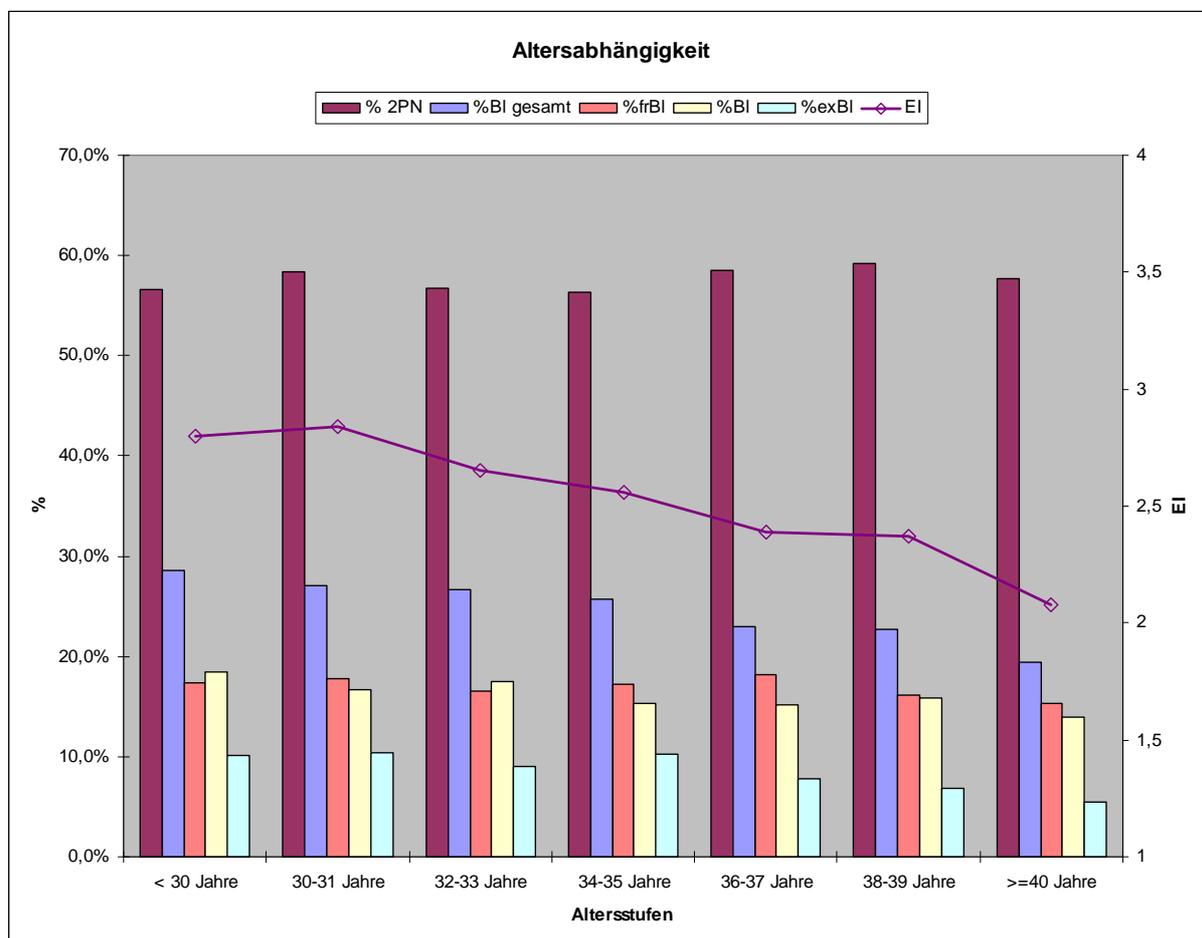


Abb. 40: Während die Befruchtungsraten durch ICSI keine Altersabhängigkeit aufweist (Bildung von Oocyten im PN-Stadium), sinkt der Embryoindex (EI) mit fortschreitendem Alter. Der EI als ein Maß der „reproduktiven Gesundheit“ einer Frau wird aus der Anzahl und der mikroskopischen Qualität der Blastozysten in einer Embryokohorte ermittelt. Die Rate der gebildeten Blastozysten, insbesondere der expandierten Blastozysten sinkt altersabhängig. Die frühen Blastozysten wurden bei der Ermittlung der jeweiligen Gesamtrate der Blastozysten (BI gesamt) nicht berücksichtigt. Die Rate „euploider“, also entwicklungsfähiger Blastozysten ist, abgeleitet von der Misserfolgsrate (Implantationsversagen und Fehlgeburt; hier nicht dargestellt) nochmals um mehr als die Hälfte niedriger. Dies korrespondiert mit einer mittleren Schwangerschaftsrate pro Eizelle von circa 3 – 8% (Anzahl der der Studie zugrunde liegenden Einzelbestimmungen n=2.265).

Eizellvorsorge: „Social Freezing“

Da zum Zeitpunkt des Beginns der Eizellvorsorge in der Regel kein Vorzyklus analysiert werden kann, ist eine Voraussage über die mögliche Anzahl der erzielbaren euploiden Blastozysten (also über Ihr reproduktionsbiologisches Potential) auf der Basis eines **Embryoindex** nicht möglich. Als Parameter für eine „Abschätzung“ des Eizellbedarfs können nur Ihre individuellen Daten, wie z. B. das Alter, die Zyklusanamnese und der AMH-Wert herangezogen werden.

Entscheidend für das Eintreten einer intakten Schwangerschaft ist jedoch das Vorliegen und der Transfer von euploiden Blastozysten. Die folgenden, altersbezogenen Daten sind eine Schätzung, die auf unserer Statistik beruht. Sie stimmen mit den Angaben aus der wissenschaftlichen Literatur überein.

Schätzung des Bedarfs an Eizellen auf der Basis der statistischen Daten

< 30 Jahre

25 Oocyten

Dies ergibt 15 PN - 4 Blastocysten - 2 euploide Blastocysten

Erforderlich: 2 bis 3 ovarielle Stimulationszyklen inkl. Punktion.

30 - 35 Jahre

40 Oocyten

Dies ergibt 24 PN - 5,8 Blastocysten - 2,2 euploide Blastocysten

Erforderlich: 3 bis 4 ovarielle Stimulationszyklen incl. Punktion.

35 - 38 Jahre

50 Oocyten

Dies ergibt 30 PN - 7,2 Blastocysten - 1,8 euploide Blastocysten

Erforderlich: 5 ovarielle Stimulationszyklen inkl. Punktion.

40 Jahre; AMH >1 ng/ml.

60 Oocyten

Dies ergibt 36 PN - 8 Blastocysten - 1,5 euploide Blastocysten

Erforderlich: 9 Stimulationszyklen inkl. Punktion.

Es ist offensichtlich, dass die Eizellvorsorge kostengünstiger und effektiver ist, wenn sie in jüngeren Jahren erfolgt. Dem Schritt zur Eizellvorsorge muss eine intensive Beratung vorausgehen.

Behandlungsplan

Es gibt unterschiedliche Behandlungsprotokolle (Protokolle der hormonellen Stimulation der Eierstöcke), die alle zum Ziel haben, unter Vermeidung eines Überstimulationssyndroms eine ausreichende Anzahl von Eibläschen (Follikeln) mit guten Eizellen (Oocyten) heranwachsen zu lassen. Bei den gebräuchlichsten Protokollen,

1. dem „langen Protokoll“ mit einem GnRH-Agonisten (z.B. Decapeptyl 0,1 IVF)
2. dem „kurzen Protokoll“ mit einem GnRH-Antagonisten (z.B. Orgalutran oder Cetrotide)

wird die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) in ihrer Fähigkeit, Gonadotropine auszuschütten, blockiert (s. Prinzip der künstlichen Befruchtung). Dadurch wird vermieden, dass die Hirnanhangsdrüse den Eisprung zu früh auslöst und die Eizellen verloren gehen.

Zusätzlich gibt es Spezialprotokolle, die die spezifische hormonale Situation, z.B. Alter der Patientin, PCO-Syndrom etc., berücksichtigen. Das Spezialprotokoll insbesondere beim PCO-Syndrom dient der Vermeidung eines Überstimulationssyndrom, das vermehrt bei solchen Patientinnen auftreten kann.

Umfangreiche retrospektive Daten haben gezeigt, dass das „lange Protokoll“ dem „kurzen“ hinsichtlich der Schwangerschaftsrate überlegen ist. Überdies gibt es bisher keinen wissenschaftlichen Beweis, dass sich das „kurze Protokoll“ bei Frauen mit „low response“ eher eigne als das „lange Protokoll“.

Das lange Protokoll ist daher seit vielen Jahren unser bewährtes Standardprotokoll.

Hinzu kommt, dass dieses Protokoll es ermöglicht, die einzelnen notwendigen Arzttermine bis zum 10. ST. (siehe unten) bereits mehrere Wochen vor der Punktion festzulegen. Es liegt auf der Hand, dass diese sichere Vorausplanung für alle und insbesondere für berufstätige Patientinnen von enormem Vorteil ist.

Die Behandlung beginnt damit, dass wir die Patientin mit regelmäßigem Zyklus bitten, im Vorzyklus (das ist der Zyklus vor dem eigentlichen Behandlungszyklus) zwischen dem 18.-22. Zyklustag zu erscheinen. Wenn durch eine vaginale Ultraschalluntersuchung gesichert ist, dass der Eisprung stattgefunden hat und sich somit die Patientin in der Mitte der 2. Zyklusphase befindet, wird die Downregulation der Hypophysenfunktion eingeleitet. Die nächste Regelblutung kommt dann zum erwarteten Zeitpunkt. (Bei nicht regelmäßigen Zyklen kann, an die jeweilige Situation angepasst, ähnlich verfahren werden).

Nach Eintritt der Regelblutung beginnen wir aus planungs- und arbeitsrationellen Gründen mit der ovariellen Stimulationstherapie („Spritzentage“; ST) regulär an einem Mittwoch. Dieser Mittwoch sollte mindestens der 2. Tag der Blutung sein. Ein typisches Behandlungsprotokoll stellt folgendermaßen dar:

Standardplan bei „langem Protokoll“

1. ST (Mittwoch)	Ultraschall Blutabnahme
3. ST (Freitag)	Blutabnahme
6. ST (Montag)	Blutabnahme
8. ST (Mittwoch)	Ultraschall (optional)

	Blutabnahme
10. ST (Freitag)	Ultraschall Blutabnahme

An diesem Tag wird in der Regel entschieden, wann die Gabe von HCG erfolgt (meistens zwischen dem 12. und 14. ST).

Beispiel:

12. ST (Sonntag 22:00 Uhr)	Gabe von HCG
14. ST (Dienstag 10:00 Uhr) = Punctionstag (P)	Follikelpunction
P+5 (Sonntag)	Embryotransfer
P+8 (Mittwoch)	Ultraschall zum Ausschluss eines Überstimulationssyndroms
P+13 (Montag)	Blutentnahme
P+15 (Mittwoch)	Ultraschall Blutentnahme Gespräch über das Behandlungsergebnis und das weitere Vorgehen. Komplette Analyse des gesamten Zyklus.

Bei Beginn der Therapie wird Ihnen der für Sie entwickelte Behandlungsplan mit sämtlichen vereinbarten Terminen ausgehändigt. Die tägliche Selbstmedikation (subkutane Injektionen von Hormonen) wird Ihnen von unseren Arzthelferinnen demonstriert und mit Ihnen geübt.

Es wird dafür Sorge getragen, dass während der Behandlung kein Wechsel der Sie behandelnden Personen stattfindet.

Im Fall eines Überstimulationssyndroms (s. „große“ Broschüre), welches in einigen Fällen eine stationäre Überwachung bzw. Behandlung erfordert, sind Sie weiterhin in der Betreuung des Teams. Die Ärzte der Frauenklinik des Klinikum Darmstadt sind in der IVF-Behandlung und ihrer Komplikationen erfahren.

Protokoll bei der Eizellsammlung und –vorsorge. MPA-Zyklus

Hier besteht die Notwendigkeit, mehrere Punctionszyklen hintereinander mit jeweils kurzem Zeitabstand durchzuführen. Außerdem ist nach der Punction kein Embryotransfer vorgesehen, da die Eizellen als solche oder nach Befruchtung als PN-Stadien vitrifiziert werden. Es muss demnach in einem solchen Zyklus auf die Entwicklung einer aufnahmebereiten Schleimhaut nicht geachtet werden.

Die ovarielle Stimulation beginnt unter gleichzeitiger oraler Zufuhr von 2x5 mg MPA (Medroxyprogesteronazetat). Dieses Gestagen blockiert (wie das natürliche Progesteron) den positiven Feedback-Effekt steigender Östradiolwerte auf die hypophysäre LH-Ausschüttung. Ein vorzeitiger Eisprung ist nicht möglich.

Die Eizellgewinnung erfolgt 36 Stunden nach Gabe von HCG (Ovitrelle) oder eines GnRH-Agonisten (Decapeptyl 0,1). MAP wird anschließend absetzt, und nach einer leichten Blutung kann ein neuer Zyklus gestartet werden.

Wegweiser



Das Gebäude Bratustraße 9 liegt unmittelbar neben dem **Parkhochhaus** der Deutschen Bahn.

Die Distanz vom Westausgang des Bahnhofs zur Praxis beträgt ca 100 m. Der Standort bietet eine unmittelbare Anbindung an das **Autobahnnetz** (A 5/A 67) und **öffentlichen Nahverkehr**.



Dr. med. H. Engelskirchen-Amran



Dr. med. J. Bratengeier



A. Weber-Lohrum



Dr. rer. nat. U. Mischeck



Dr. rer. nat. T. Stalf



Dr. hum. sc. B. Jackisch



E. Hempel, M. Sc. Biol.

Verantwortlich für Design und Text:
Prof. Dr. med. G. Leyendecker
Auflage 2015

Copyright:
KWZ Darmstadt

Mit freundlicher Unterstützung durch die
Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel

