

Möglichkeiten und Grenzen der modernen Reproduktionsmedizin



Universitäres Interdisziplinäres
Kinderwunschzentrum Düsseldorf

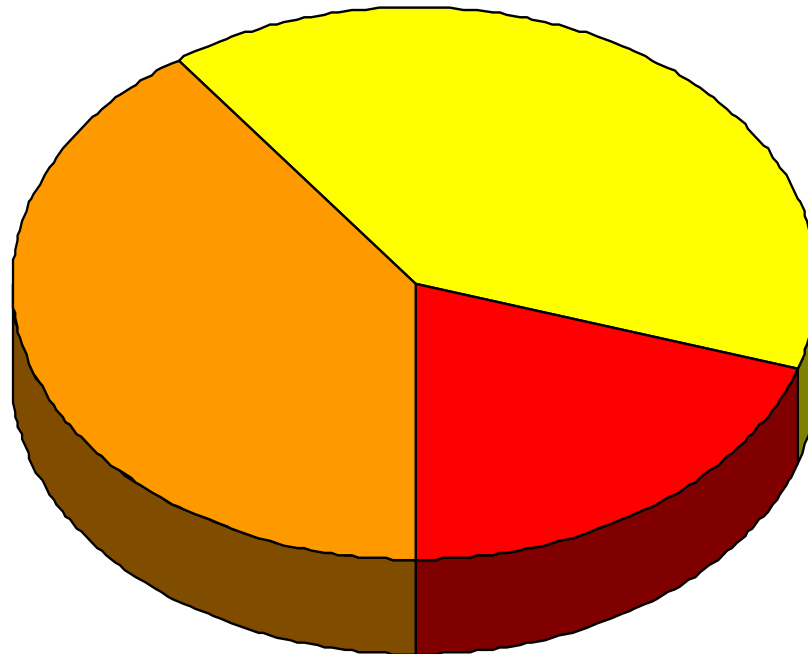
Prof. Dr. Jan-S. Krüssel
Koordinator UniKiD



Mögliche therapeutische Massnahmen:

- Sonographie (Zyklus-Optimierung)
- Hormonelle Therapie
- Mikrochirurgie
- Maßnahmen der assistierten Reproduktion (ART)
 - Insemination (AIH, IUI)
 - In vitro Befruchtung (IVF)
 - Intracytoplasmatische Spermiuminjektion (ICSI)
 - operative Spermatozoengewinnung (MESA, TESE)
- Heterologe IUI, heterologe IVF
- Eizellspende, Leihmutterschaft, PGD

Sterilitätsursachen:



- männlich
- weiblich
- gemeinsam

- **Normozoospermie:**

- > 20 Mio. Spermien/ml
- > 50% progressiv motile Spermien (WHO A 25%+B 25%)
- (> 30% normalgeformte Spermien)

- **Oligozoospermie:**

- < 20 Mio. Spermien/ml

- **Asthenozoospermie:**

- < 50% progressiv motile Spermien

- **Teratozoospermie:**

- (< 30% normalgeformte Spermien)

**OAT-
Syndrom**

WHO 5

WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen

FIFTH EDITION



Fig. 2.1 Variation in total number of spermatozoa and sperm concentration over a one-and-a-half-year period

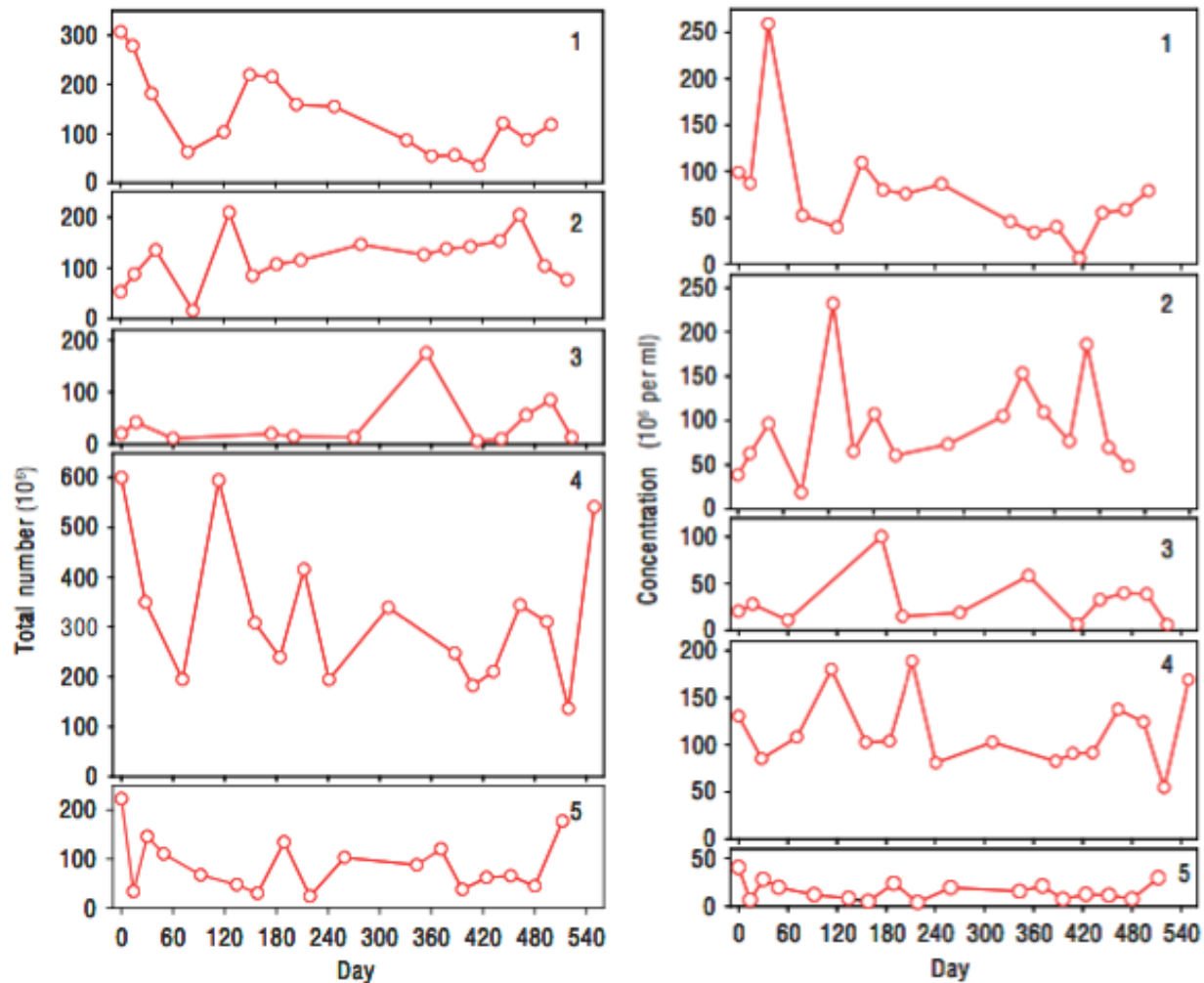


Table A1.2 Distribution of values for semen parameters from men whose partners became pregnant within 12 months of discontinuing contraceptive use

Parameter (units)	N	Centile								
		2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
Semen volume (ml)	1941	1.2	1.5	2.0	2.7	3.7	4.8	6.0	6.8	7.6
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	1859	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Sperm concentration (10 ⁶ per ml)	1859	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Total motility (PR + NP, %)	1781	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Progressive motility (PR, %)	1780	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Non-progressive motility (NP, %)	1778	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Immotile spermatozoa (IM, %)	1863	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitality (%)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Normal forms (%)	1851	3	4	5.5	9	15	24.5	36	44	48

Spermogramm

≠

Spermogramm

(leider!)

Patient 2

Diagnose: Normospermie

Volumen: 4,1 ml (2-6ml)

Farbe: gelblich, trüb (weißlich/gelblich/trübe)

pH: 7,8 (7,2-7,8)

Anzahl der Spermien: 4,8 Mill./ml (>20Mill./ml)

Nativ: Leukozyten: ++, Erythrozyten: +, Bakterien: -, Pilze: -

Gesamt-Vitalität: _____ % (>50%)

Motilität:

20 % rapid progressiv (25%)

35 % progressiv (>25%)

20 % lokal (>25%)

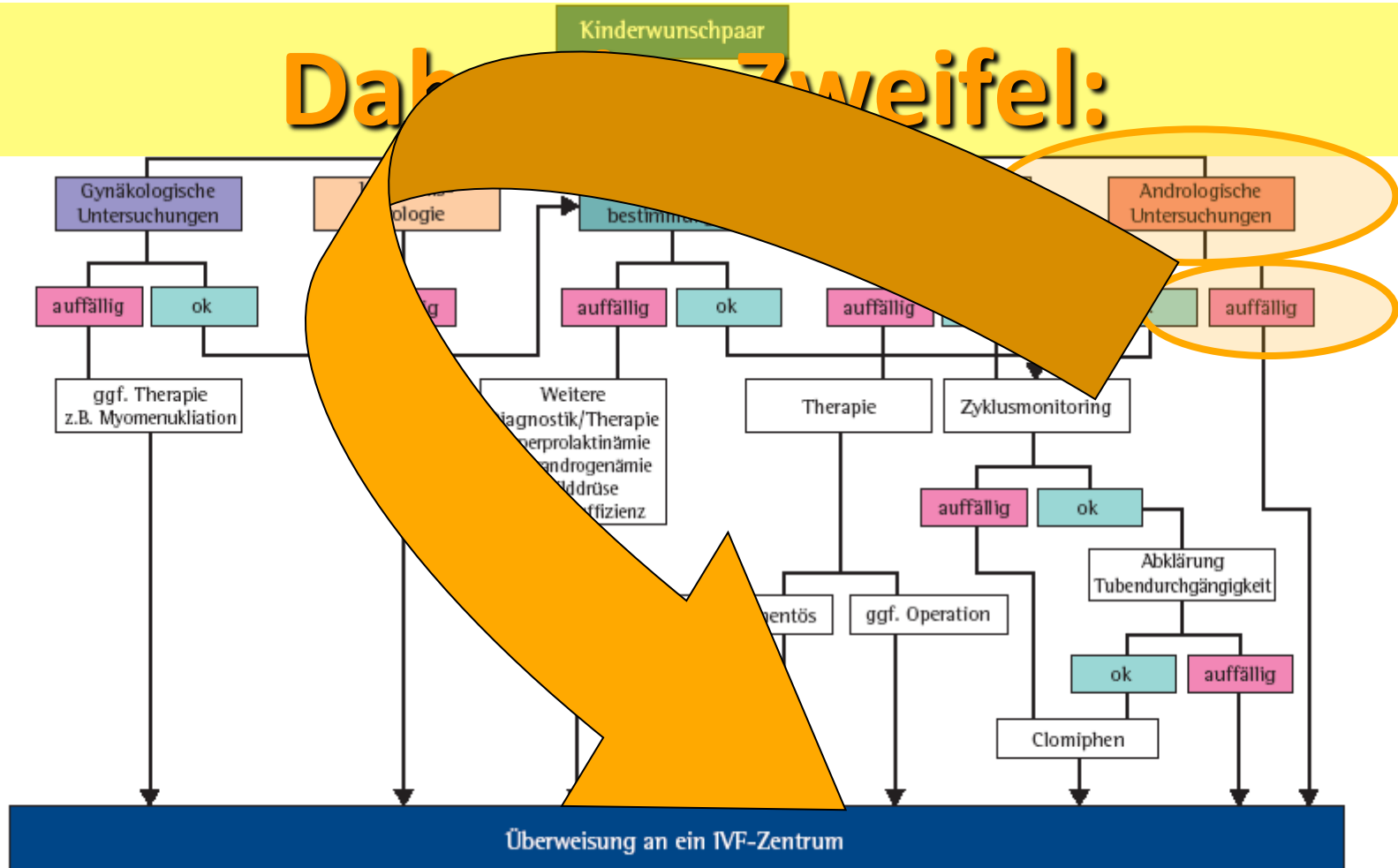
25 % immotil (<25%)

Morphologie:

Vereinzelt A-typisch gerfornte Spermien

Flussdiagramm zum Kompendium Kinderwunsch

Danke & Zweifel:



Historische Entwicklung:

1944	Rock und Martin	In vitro Fertilisation von menschlichen Eizellen
1959	Chang	IVF und Embryotransfer (ET) beim Kaninchen
1978	Edwards u. Steptoe	IVF, ET, ausgetragene SS



July 25, 1978: Patrick Steptoe, Jean Purdie, and Louise Brown..in the arms of Bob Edwards

Nobelprize.org

The Official Web Site of the Nobel Prize

Nobel Prizes

Alfred Nobel

Educational

Video Player

Nobel Organizations

Home / Nobel Prizes / Nobel Prize in Medicine / The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010

About the Nobel Prizes

Facts and Lists

Nobel Prize in Physics

Nobel Prize in Chemistry

Nobel Prize in Medicine

All Nobel Prizes in Medicine

Facts on the Nobel Prize in
Medicine

Prize Awarder for the Nobel
Prize in Medicine

Nomination and Selection of
Medicine Laureates

Nobel Medal for Medicine

Nobel Prizes and the Immune
System

Nobel Prizes in Nerve
Signaling

Video Nobel Lectures

Articles in Medicine

Nobel Prize in Literature

Nobel Peace Prize

Prize in Economic Sciences

Nobel Prize Award Ceremonies

Printer Friendly | Share | Tell a Friend | Comments

1901 2010
Sort and list Nobel Prizes and Nobel Laureates
Prize category: Medicine



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010

Robert G. Edwards

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010

Robert G. Edwards



Photo: Sheikh Hamdan Bin Rashid Al
Maktoum Award for Medical Sciences

Robert G. Edwards

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010 was awarded to Robert G. Edwards "for the development of *in vitro* fertilization".

Historische Entwicklung:

1944	Rock und Martin menschlichen Eizellen	In vitro Fertilisation von
1959	Chang beim Kaninchen	IVF und Embryotransfer (ET)
1978	Edwards u. Steptoe	IVF, ET, ausgetragene SS
1981	Trotnow	IVF, ET, ausgetragene SS



FOTO: QUICK

Mutterglück: Maria Wimmelbacher mit Sohn Oliver, dem ersten deutschen Retortenbaby

Ärzte Zeitung, 12.04.2007

Kommentieren (0) ★★★★★



HINTERGRUND

Am kommenden Montag feiert Oliver Wimmelbacher seinen 25. Geburtstag. Wie schon seine Mutter gibt auch er sich medienscheu. Interviews und Fotoaufnahmen lehnt der in seinem oberfränkischen Heimatort lebende Mann ab. In dem Dorf heißt es lediglich: "Der Oliver? Das ist inzwischen ein Brocken von Mann."

Befruchtung außerhalb des weiblichen Körpers gelangen.

Am kommenden Montag feiert Oliver Wimmelbacher seinen 25. Geburtstag. Wie schon seine Mutter gibt auch er sich medienscheu. Interviews und Fotoaufnahmen lehnt der in seinem oberfränkischen Heimatort lebende Mann ab. In dem Dorf heißt es lediglich: "Der Oliver? Das ist inzwischen ein Brocken von Mann."

Erlanger Ärzte forschten seit 60er Jahren an IvF



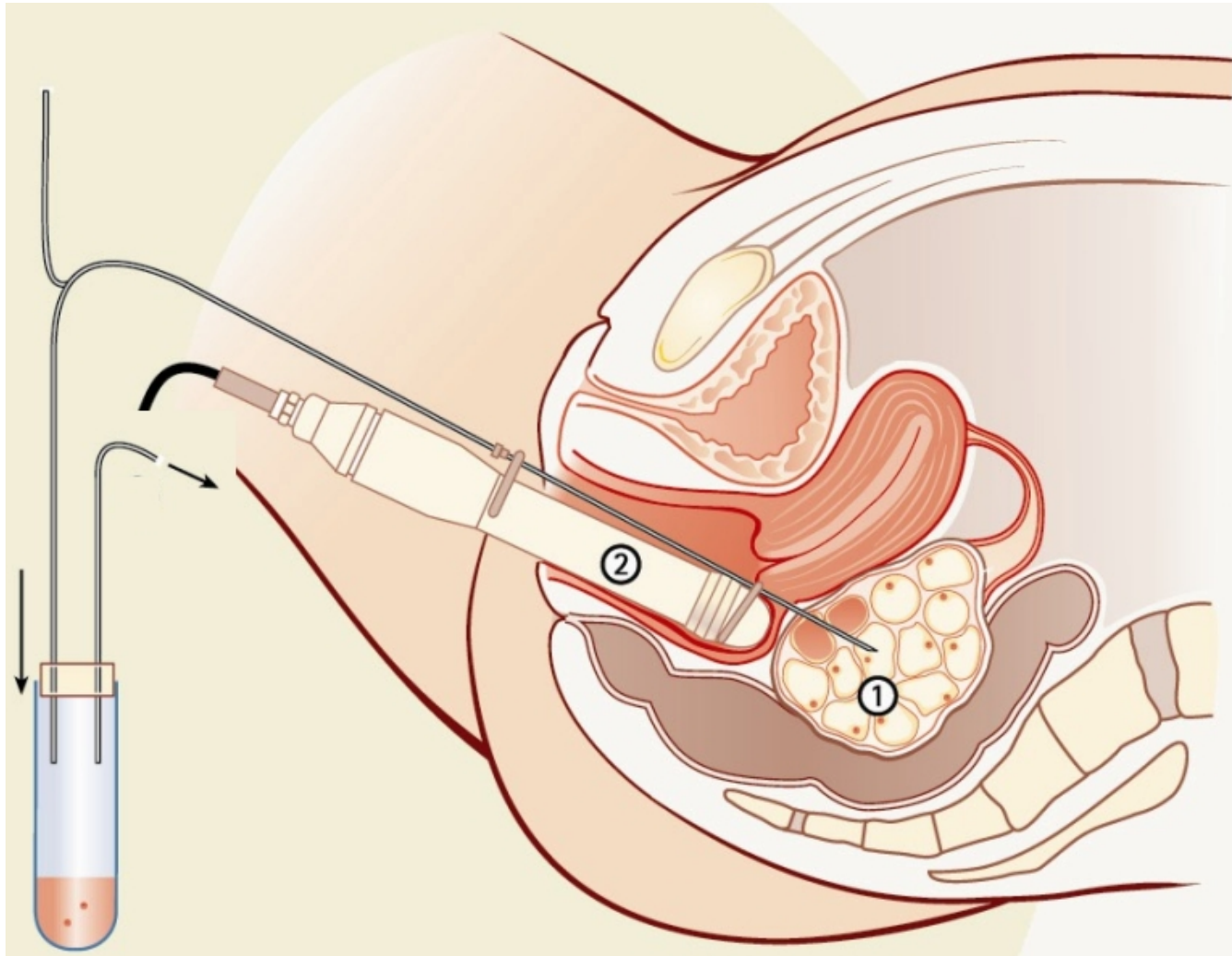
Vor 25 Jahren: Maria Wimmelbacher streichelte ihren Sohn Oliver, das erste deutsche Retortenbaby. Foto: dpa

Ablauf der künstlichen Befruchtung

Ablauf der künstlichen Befruchtung:

1. Stimulationsbehandlung
2. Ovulationsauslösung
3. Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme
4. Fertilisation der Eizellen in vitro (konservativ, ICSI)
5. Transfer der Embryonen in die Gebärmutter (ET)
oder den Eileiter (EIFT, TET)

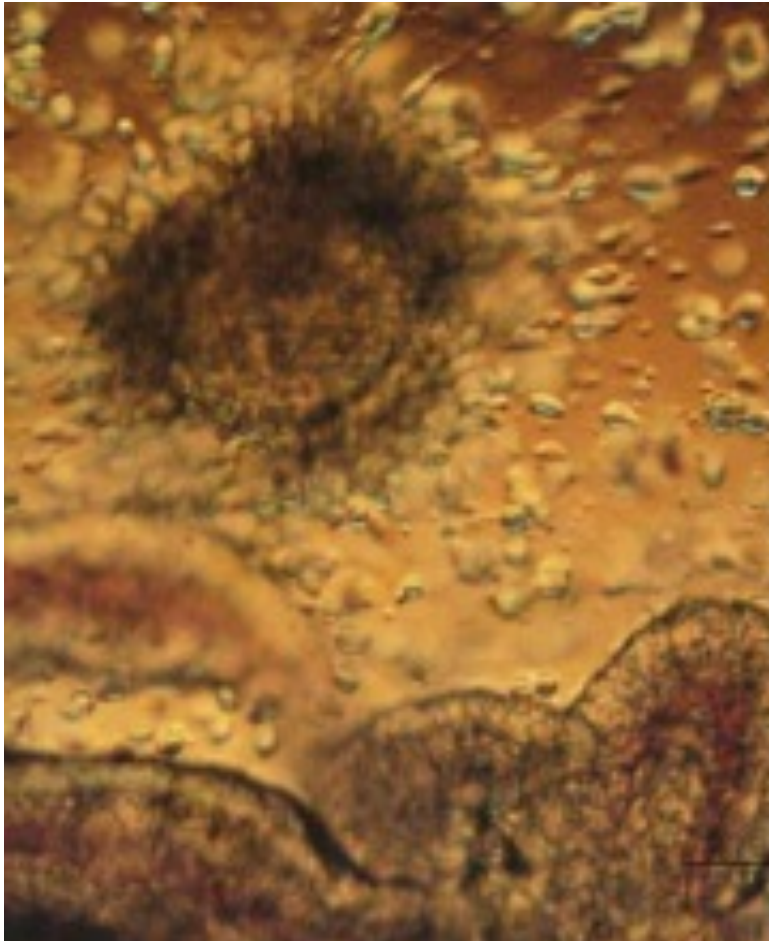
Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme:



Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme:

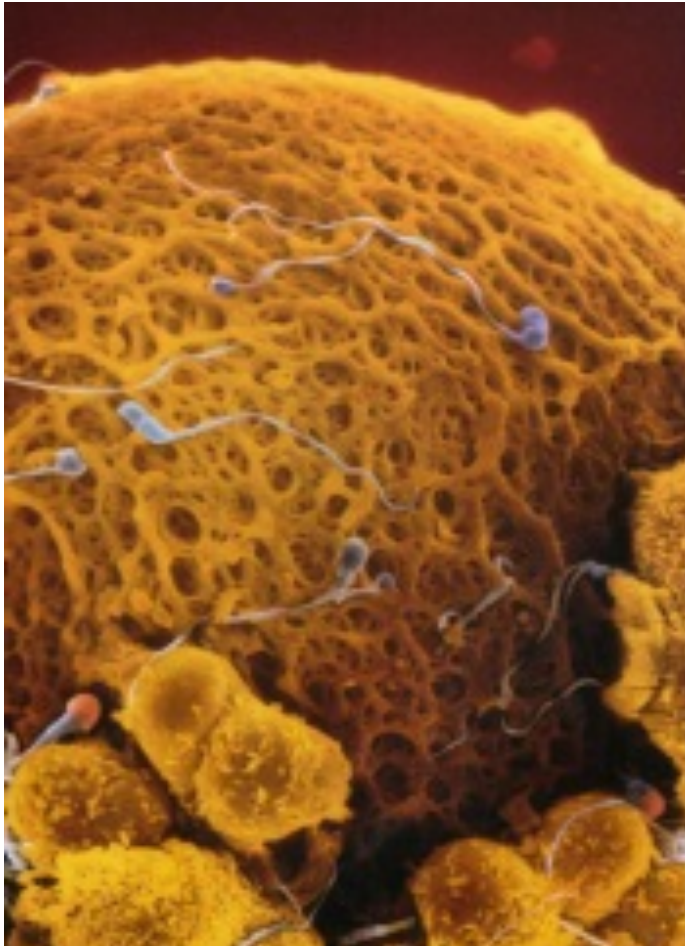
- ca. 2 h vor der Ovulation
- Durchführung unter Analgosedierung in Narkosebereitschaft
- Unter sonografischer Kontrolle gezielte, transvaginale Punktion der Follikel und Absaugen der Follikelflüssigkeit und der darin befindlichen Eizellen

Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



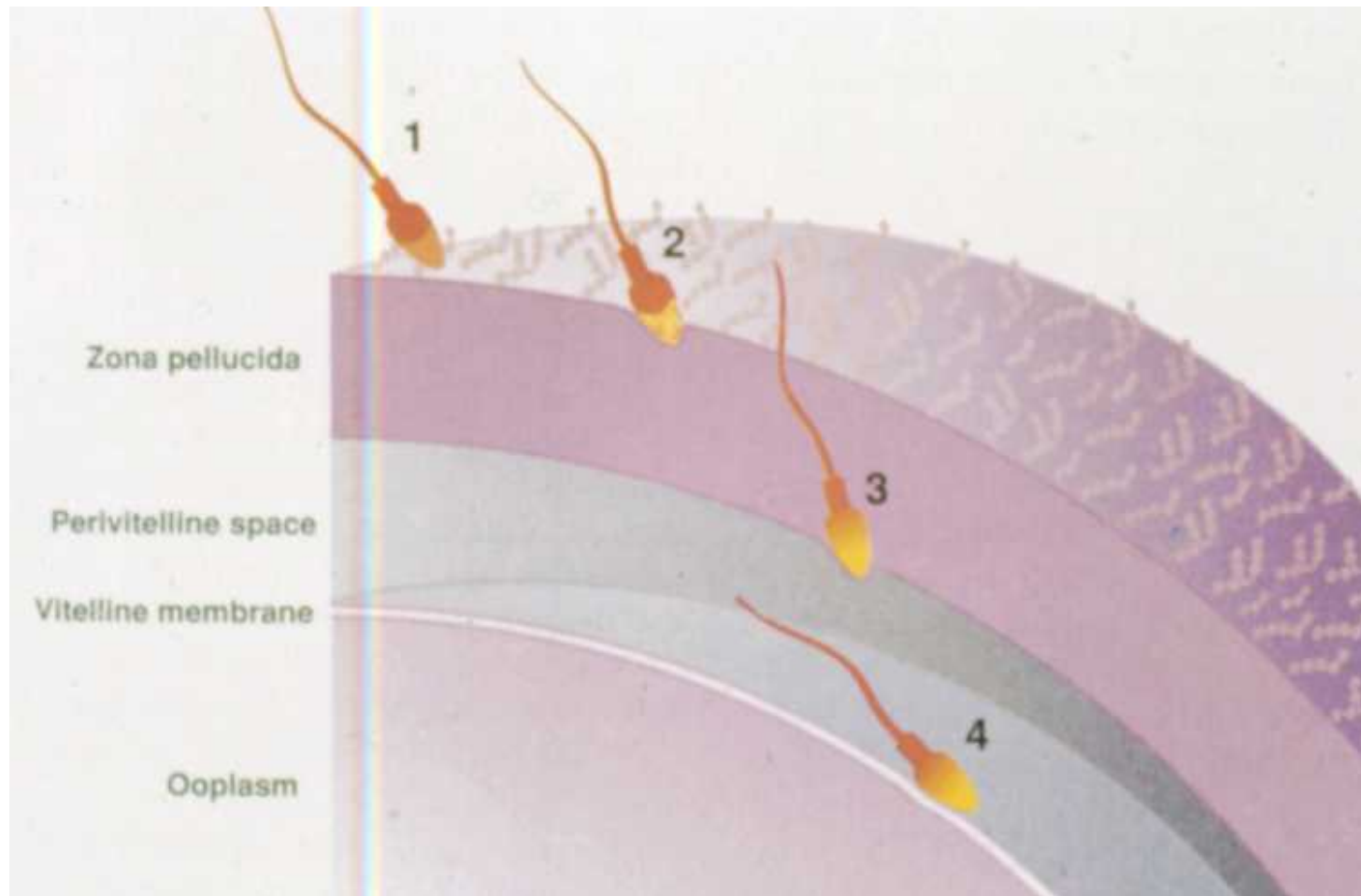
- Eizelle nach Punktion ist von Cumuluszellen umgeben
- Zugabe von ca. 150.000 Spermatozoen pro Eizelle

Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):

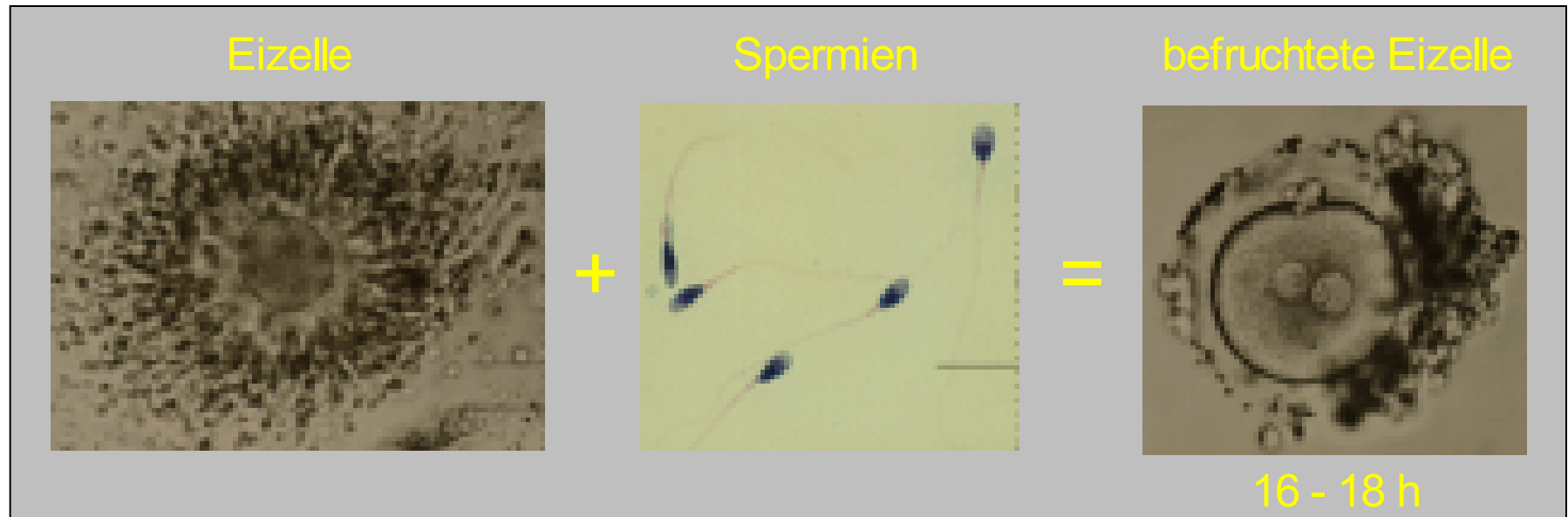


- Eindringen eines Spermiums in das Ooplasma der Eizelle

Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



- 16 - 18 h nach Zugabe der Eizellen:
erstes, lichtmikroskopisch erkennbares Befruchtungszeichen
(2 Pronuklei)



- Pronuklei:
männlicher und
weiblicher
Chromosomensatz
vor der
Verschmelzung
- ca. 6 h sichtbar
- Noch kein Embryo
i.S.d. ESchG!

ESchG

- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Verbot** von:
 - „verbrauchender“ Forschung an Embryonen
 - Untersuchung von vom Embryo entnommenen, noch totipotenten Zellen
 - Auswahl von Embryonen
 - Erzeugung überzähliger Embryonen (maximal 3)
- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Zwang** zu:
 - Übertragung aller erzeugten Embryonen

§8(1) Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, **entwicklungsfähige** menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene **totipotente** Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.



5 StR 386/09

BUNDESGERICHTSHOF

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

vom 6. Juli 2010
in der Strafsache
gegen

ESchG §§ 1, 2

Die nach extrakorporaler Befruchtung beabsichtigte Präimplantationsdiagnostik mittels Blastozystenbiopsie und anschließender Untersuchung der entnommenen pluripotenten Trophoblastzellen auf schwere genetische Schäden hin begründet keine Strafbarkeit nach § 1 Abs. 1 Nr. 2 ESchG. Deren Durchführung ist keine nach § 2 Abs. 1 ESchG strafbare Verwendung menschlicher Embryonen.

BGH, Urteil vom 6. Juli 2010

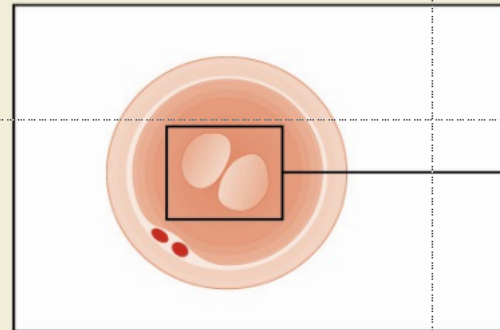
– 5 StR 386/09
LG Berlin –

Ausdrücklich verboten bleiben:

- PID zur Geschlechtswahl
- PID zur Erzeugung „von Embryonen mit bestimmten Immunitätsmustern“ (=„Designerbabies“)
- Eizellspende und Leihmutterschaft

Pronucleus-scoring:

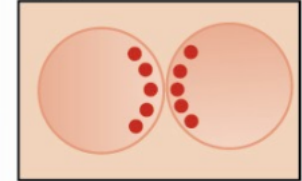
Vorkernstadium 1. Tag



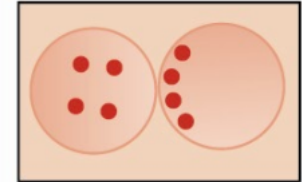
Einteilung in fünf PN-Kategorien.
Beurteilung nach Größe, Anordnung und
Verteilung der Nucleoli in den Pronuclei
(Nach Angaben der Autoren resultie-
ren aus Grad 1 und 2 signifikant mehr
qualitativ gute Blastozysten mit einer
besseren Implantationsrate als die ande-
ren Stadien).

Quelle:
Scott, L., et al. (2000)
Hum. Reprod., 15, 2394-2403

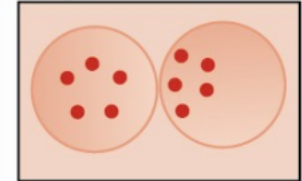
Grad 1



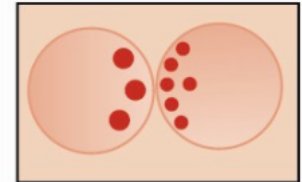
Grad 2



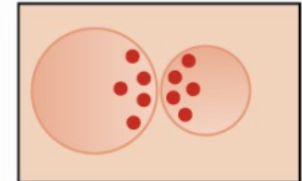
Grad 3



Grad 4



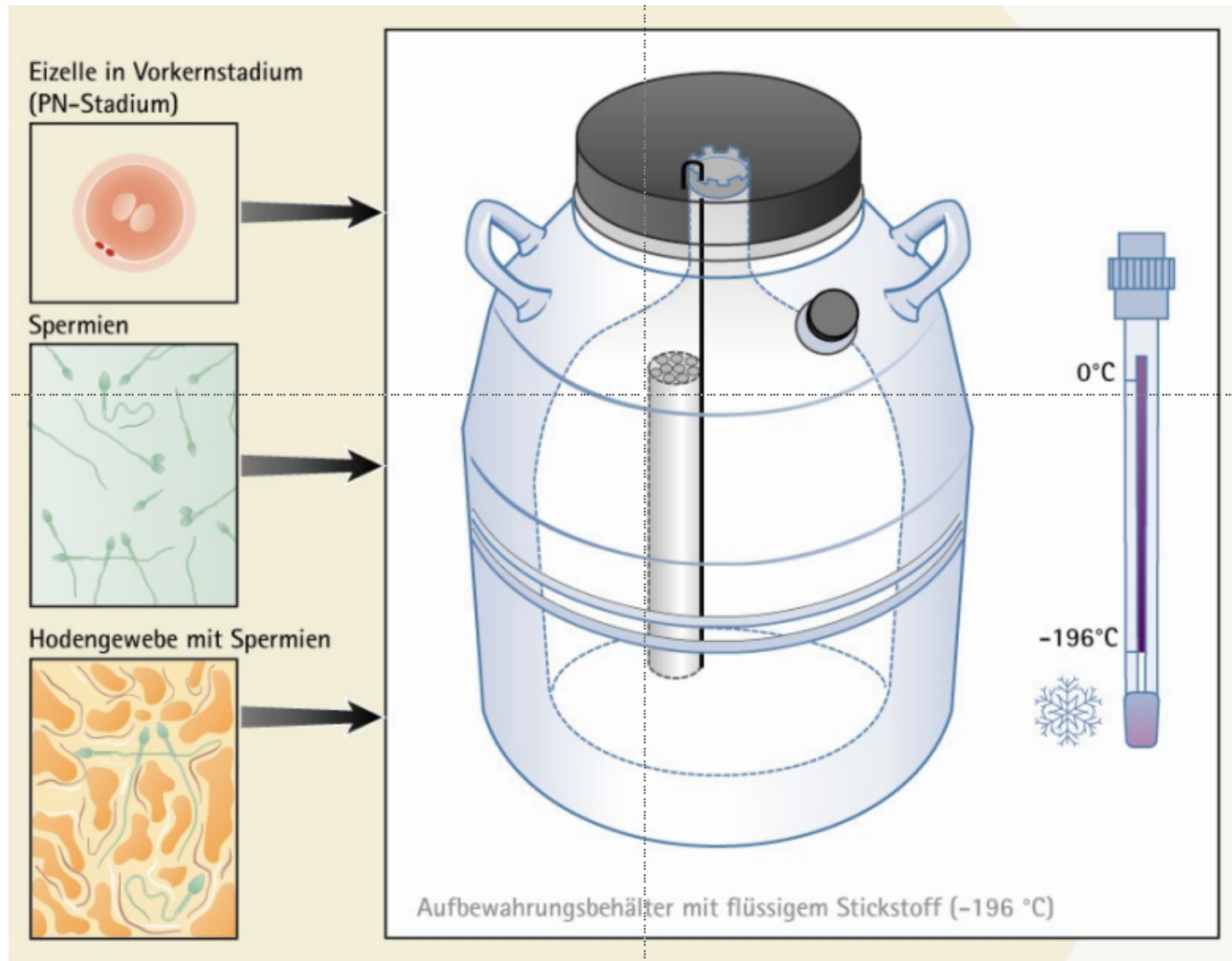
Grad 5



(stilisierte Darstellung)

Kryokonservierung von Vorkernstadien:

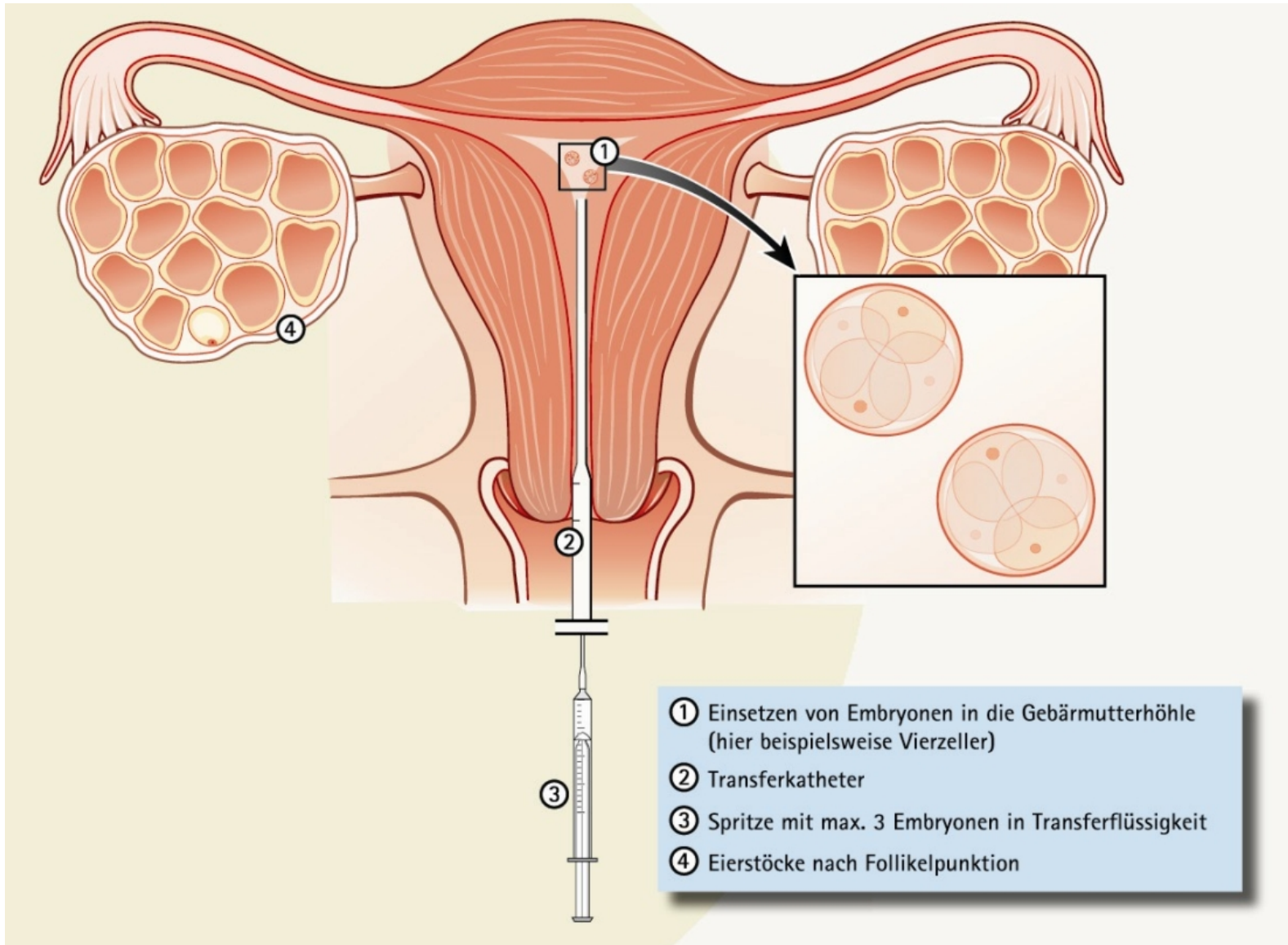
- Auswahl von 1-3 Vorkernstadien für die weitere Kultur
- Einfrieren der „überzähligen“ Vorkernstadien in flüssigem Stickstoff
- Problem: Ausdehnung des intrazellulären Wassers beim Einfrieren führt zur Ruptur der Zellmembran bei 10-20% der Vorkernstadien
- Dennoch: sinnvolle Massnahme durch Erhöhung der kumulativen Schwangerschaftsrate / Punktion





- Ca. 36 h nach Punktion:
erste Zellteilung
- falls „**entwicklungsfähig**“:
Embryo i.S.d. ESchG

ET:



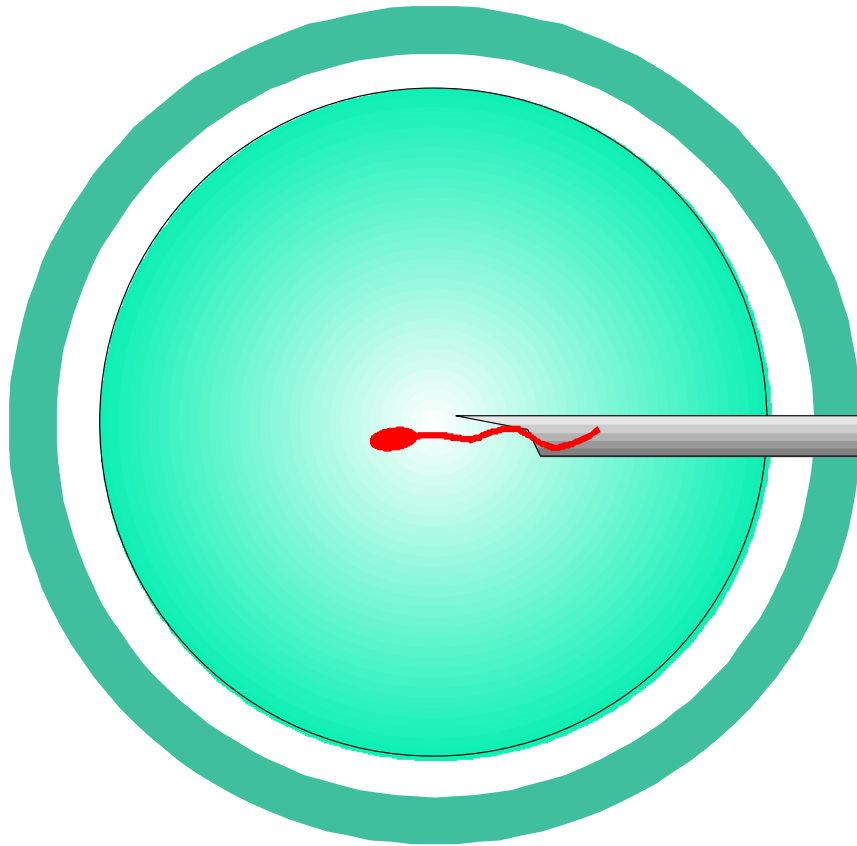
Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



- Injektion eines immobilisierten Spermatozoons in das Ooplasma

Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):

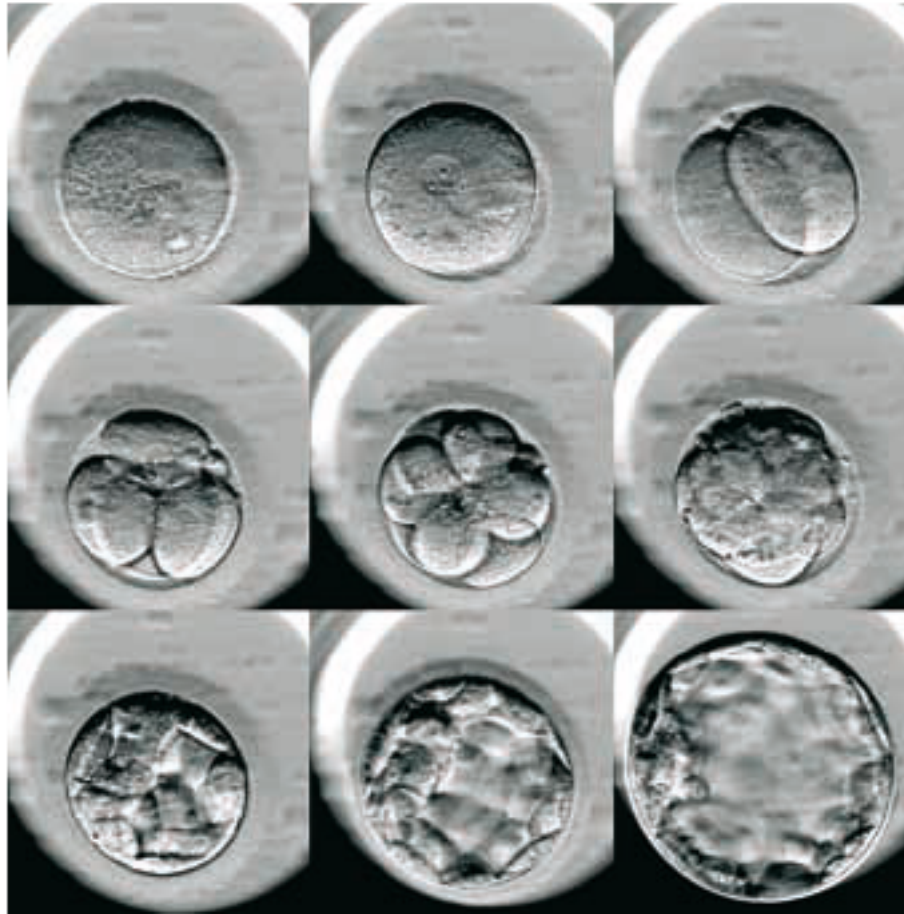
Haltepipette
(ca. 60µm)



Injektionspipette
(ca. 5µm)

Identifikation der „entwicklungsfähigen“ Embryonen

Auswahl von Embryonen anhand Morphokinetik:



Auswahl von Embryonen anhand Morphokinetik:

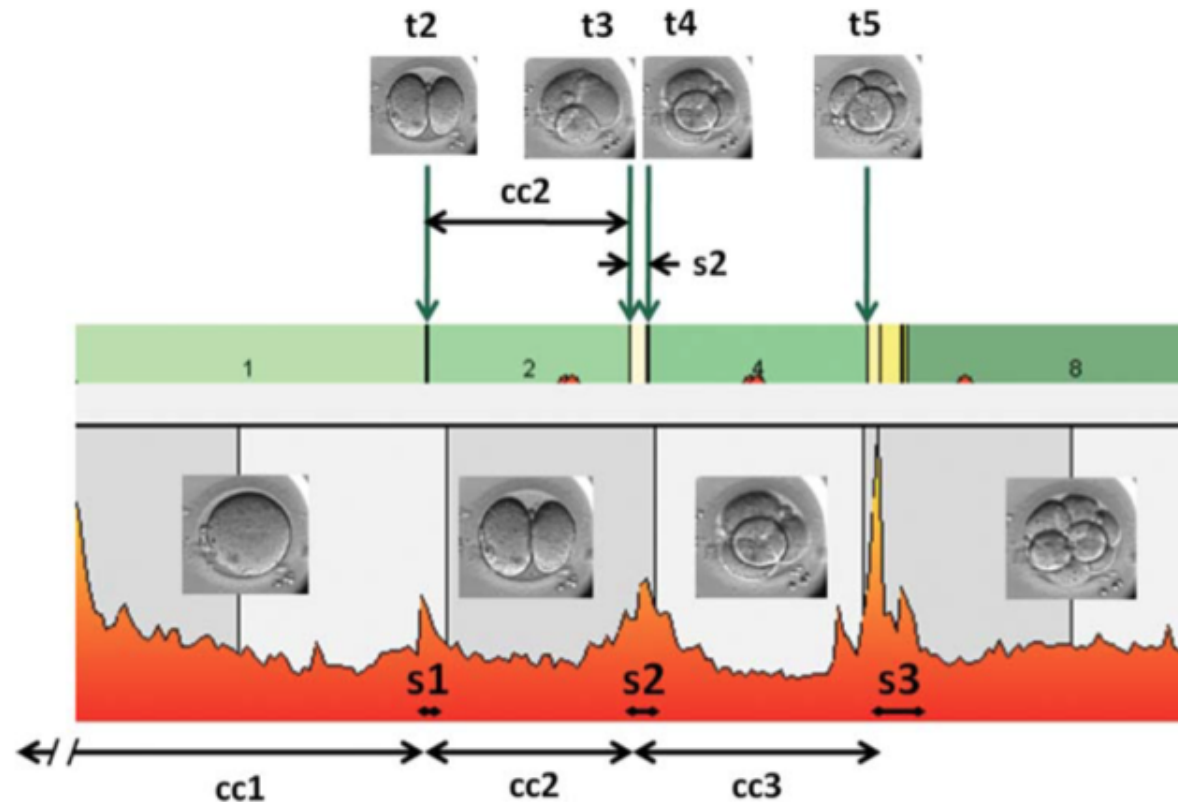
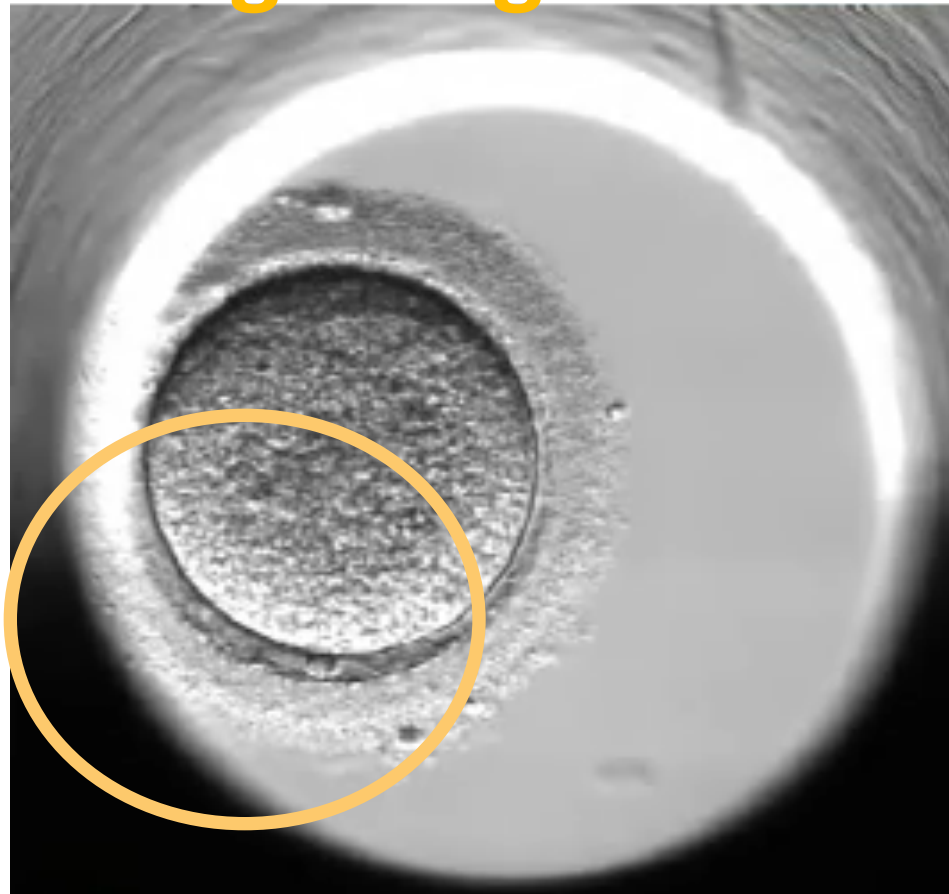
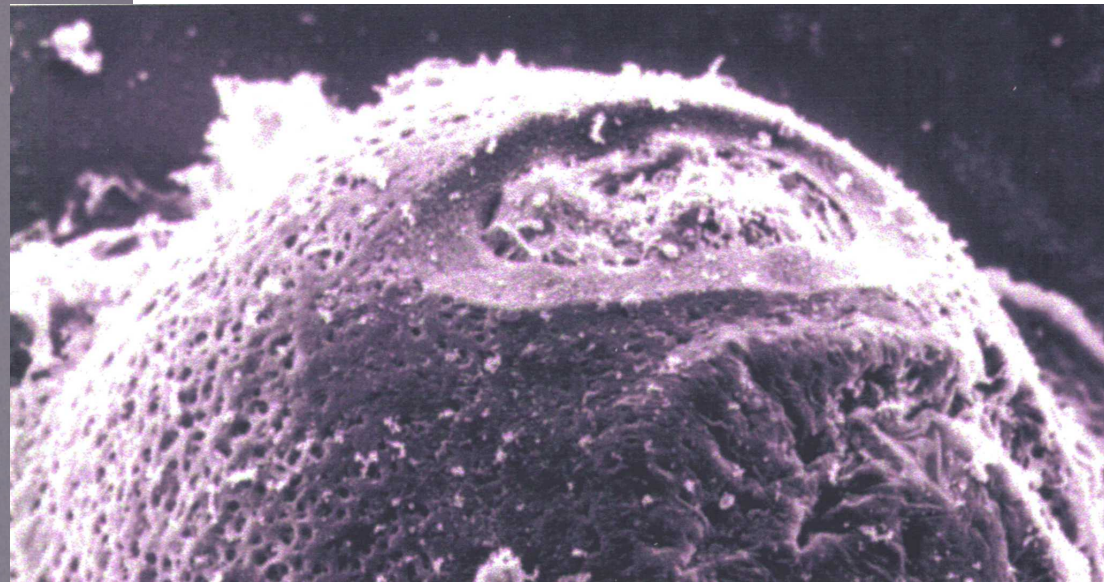
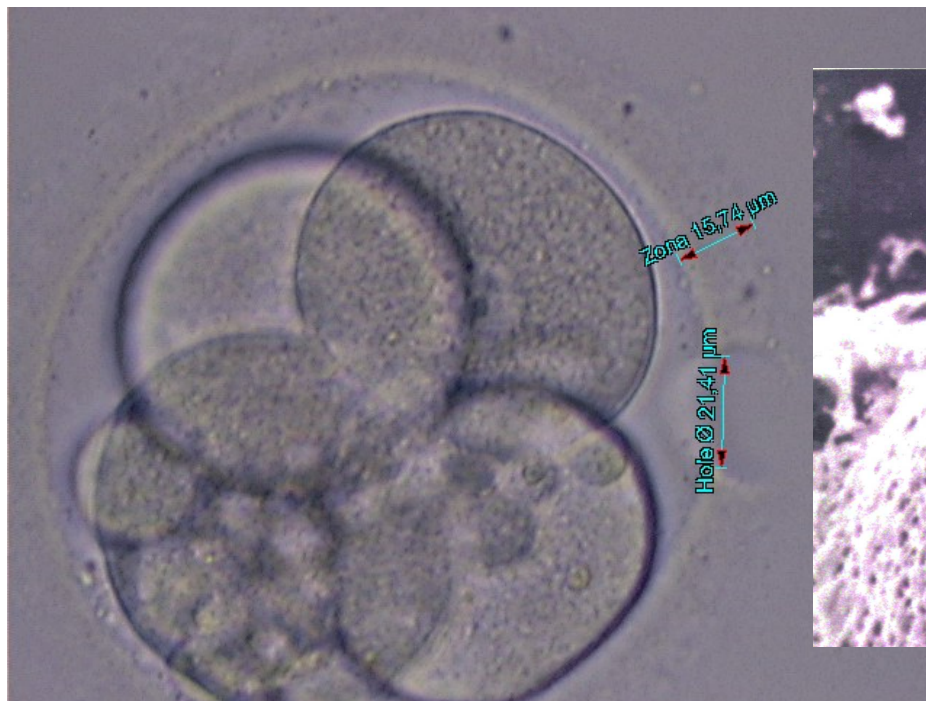


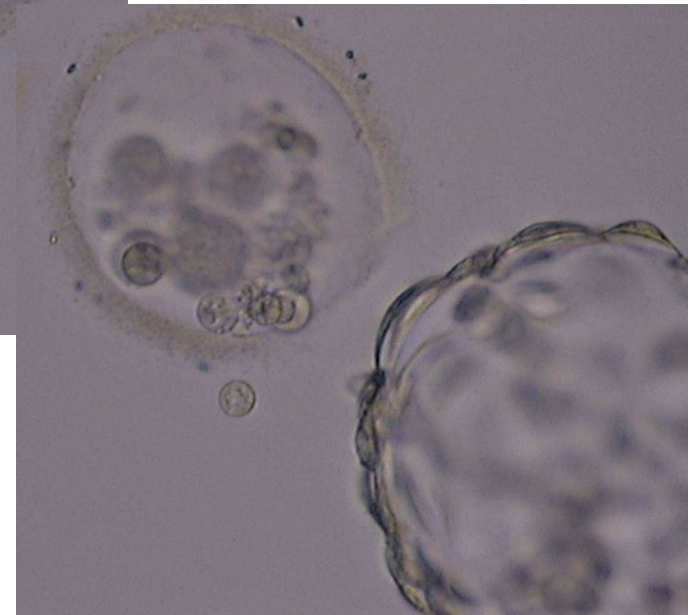
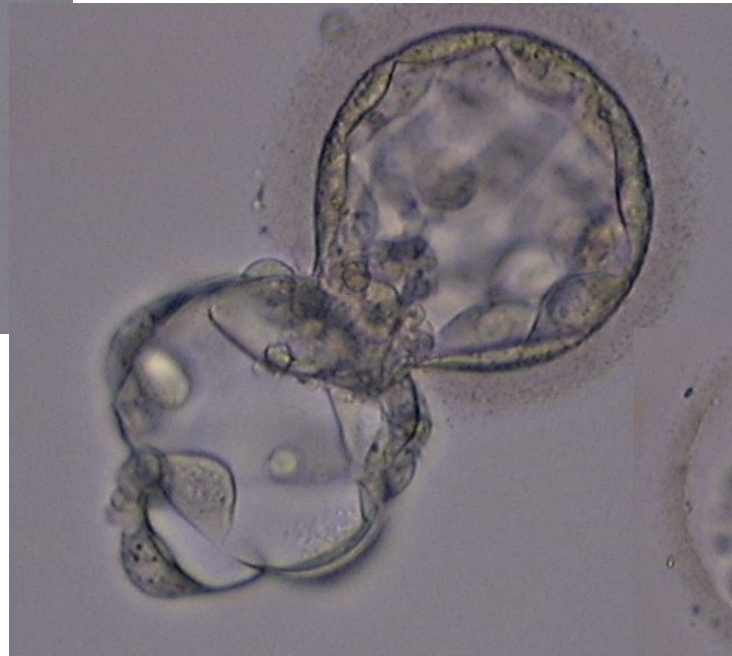
Figure 1 Graphic representation of the considered embryo developmental events t2, t3, t4, t5, $cc2 = t3 - t2$ and $s2 = t4 - t3$. We identified the precise timings and measured them in hours post ICSI microinjection.

Identifikation der „entwicklungsfähigen“ Embryonen



Assisted hatching:





Ergebnisse (Deutsches IVF-Register, 2011)

- 11.341 IVF-Zyklen
- 40.641 ICSI-Zyklen
- Schwangerschaftsrate:
 - 30,21% bei IVF
 - 28,29% bei ICSI
- ca. 23% Zwillinge, ca. 1% Drillinge, keine Vierlinge

Kostenübernahme durch GKV

- Seit 01.01.2004 geänderter §27a SGB V
- Alter der Frau >24 und <40 LJ
- Alter des Mannes <50 LJ
- Verheiratet (miteinander)
- Beide Partner HIV-negativ
- Lediglich 50% der Kosten für ärztliche Leistungen und Medikamente werden übernommen → Eigenbeteiligung ca. € 1.200/IVF-Versuch bzw. €1.500/ICSI-Versuch
- Nur noch maximal 3 (falls in den ersten beiden Versuchen eine Befruchtung eingetreten ist) statt bisher 4 Versuche

Kostenübernahme durch PKV

- Alter der Frau: im Prinzip EGAL
- Hinreichende Erfolgsaussicht muss im **individuellen Fall** gegeben sein (Laut BGH-Urteil >15%, entspricht ca. 42.LJ)
- Alter des Mannes: EGAL
- Verheiratet (miteinander): EGAL
- Alle Kosten werden übernommen
- Keine Beschränkung auf eine fixe Anzahl von Behandlungen (aber: „hinreichende Erfolgsaussicht“)
- Wichtig: PKV-versicherte Person muss **Verursacher** sein!



Anzahl der Follikelpunktionen 2007



	1982	1986	1990	1994	1998	2004	2005	2006	2007
IVF	742	3.806	7.343	12.867	20.006	11.848	11.410	11.082	11.255
ICSI						25.389	25.339	26.370	28.015
Gesamt*	742	3.806	7.343	12.867	20.006	37.633	38.382	39.769	42.958

*) In der Gesamtsumme ist jeweils auch der Wert für IVF/ICSI enthalten, für 2007 waren dies z. B. 782 Punktionen.

Es wurden prospektiv und retrospektiv erfasste Daten verwendet.

Table 1. Discounted Lifetime Net Tax Contributions and Breakeven Ages Based on Average Employment and on Full Employment^a

Method of Conception and Age of Mother, y	Age-adjusted Cost per Live Birth Using IVF, US \$ ^b	Average Employment		Full Employment (ages 20-64 y)	
		Breakeven Age, y	Discounted Lifetime Net Tax Contribution, US \$	Breakeven Age, y	Discounted Lifetime Net Tax Contribution, US \$
Natural, all ages	Not applicable	37	190,515	34	292,285
IVF					
<35	27,373	40	160,540	36	266,310
35-37	32,041	40	155,870	37	257,640
38-40	43,509	41	144,405	38	246,175
41-42	158,225	44	116,240	40	218,007

IVF indicates in vitro fertilization.

^aThe average employment model assumes that individuals graduate from high school and then follow the average higher education, employment, and unemployment trends. The full employment model assumes full-time education from ages 6 to 19 years, with full-time employment from age 20 years until retirement at age 65 years. The breakeven point is the age at which the financial position between an individual and the state becomes positive in favor of the state.

^bDerived from the mean IVF cost per cycle divided by the age-adjusted probability of live birth.

Klären Sie Ihre Patientinnen über die Fakten auf!

- Die Uhr tickt... nicht erst ab 40!
- 40% der Ursachen liegen auf männlicher Seite, daher: frühzeitig kompetente Spermioqrammanalyse!
- Viele Faktoren kann das Paar selbst beeinflussen: Nikotinabusus, Über- oder Untergewicht
- Infertilität bedeutet zwar unter Umständen Stress, aber Stress führt nur selten zu Infertilität!

Nehmen Sie Ihre Patientinnen ernst!

- Die Patientin, welche Sie auf ihren Kinderwunsch anspricht, hat sich das gut überlegt.
- Sinnvolle Diagnostik bei unauffälliger Anamnese dauert nur einen Zyklus (drei Besuche):
 - Zwischen 3. und 5. ZT: US und Hormone (LH, FSH, TSH, Prl., Testo, DHEA-S)
 - Ca. 10.-12. ZT: US, ggf. E2 u. LH
 - Ggf. OI mit HCG, VZO, PCT

Maßgeschneiderte Therapie beginnt in Ihrer Hand!

- Clomifencitrat ist oft gut wirksam! Aber:
 - Endometriumaufbau und Zervixsekret überprüfen
 - Ist nach sechs Versuchen keine Schwangerschaft eingetreten, führt die gleiche Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zum Erfolg
 - Bei CC-Versagen: HMG o. recFSH-Stimulation, aber unbedingt Mehrlingsrisiko beachten!
- Ein Faktor ist nicht beeinflussbar: die **Zeit!** Daher: spätestens ab 35 die Möglichkeit einer reproduktionsmedizinischen Behandlung ansprechen.



Vielen Dank!



www.unikid.de