HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Unerfüllter Kinderwunsch: Diagnostik und Therapie

Prof. Dr. med. Jan-S. Krüssel

UniKiD
Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



1993-1995 Assistenzarzt Uni-Frauenklinik Düsseldorf, Sprechstunde für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

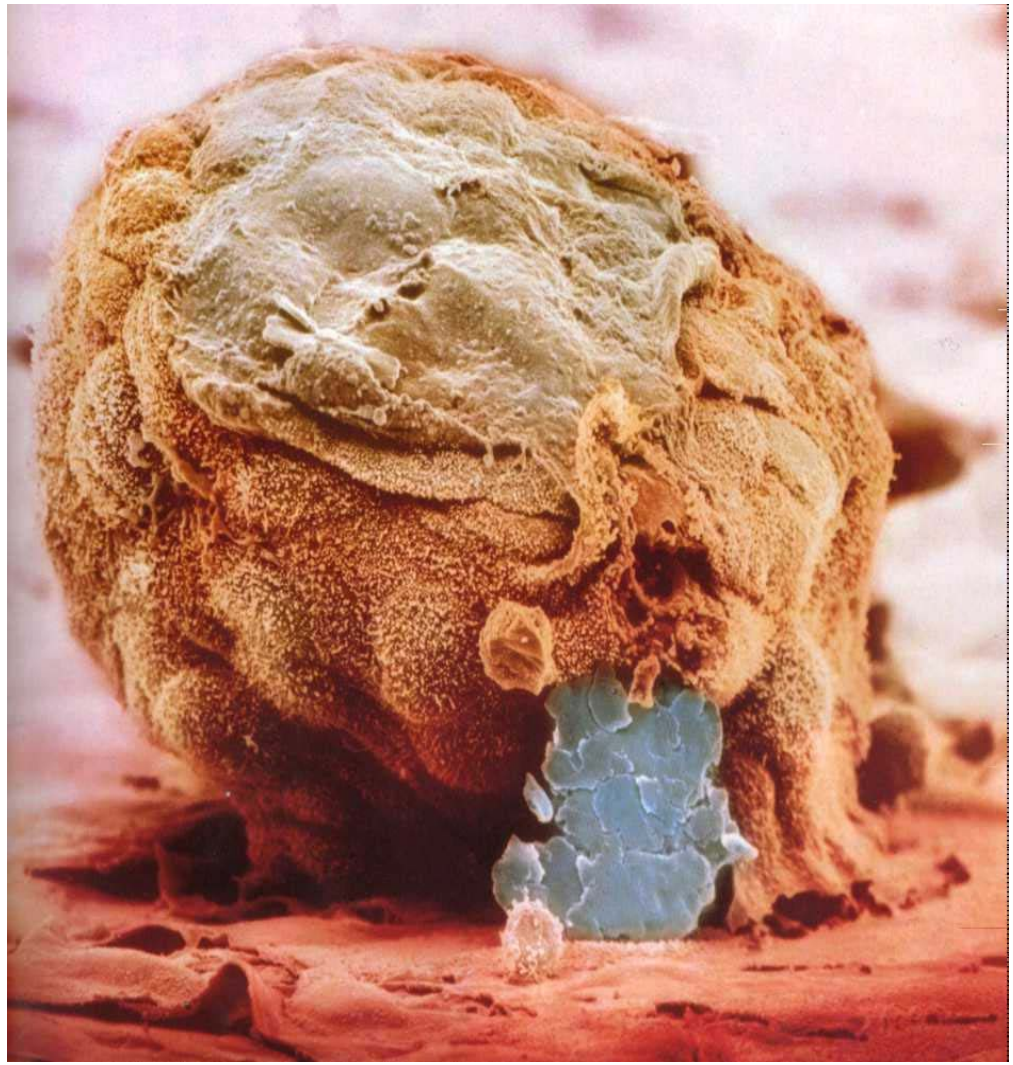
HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



1996/1997 Forschungsaufenthalt an der Stanford University, Palo Alto, USA als Stipendiat der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Forschungsschwerpunkte:

- Unerfüllter Kinderwunsch
- Künstliche Befruchtung
- Embryonalentwicklung und Einnistung





1998	Rückkehr an die Uni-Frauenklinik Düsseldorf
2001	Oberarzt

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



9/2005 Koordinator UniKiD

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD

Universitäres Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf

UniKiD

Im UniKiD arbeiten Angehörige aller Disziplinen, die sich mit den vielfältigen Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten des unerfüllten Kinderwunsches beschäftigen zusammen:

- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
- Andrologie
- Urologie
- Humangenetik
- Psychosomatik

UniKiD

Grundgedanke:
Vorteile der Universität mit den Vorteilen der Praxis verbinden

- Hohe Qualität der medizinischen Versorgung
- Wissenschaftliches know-how
- Serviceorientiertheit
  - Patientenfreundliche Sprechzeiten
  - Parkplatzangebot
  - Individuelle Behandlung in angenehmer Atmosphäre
  - Jederzeit erreichbar („Notfall“-Handy)
- Persönliche Ansprechpartner für Kolleginnen und Kollegen
- Dienstleistung

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Einführung

TED

TÜV

Sie fahren mit Ihrem Kraftfahrzeug hinter diesem Fahrrad (siehe Bild). Dürfen Sie überholen?

X JA
O NEIN



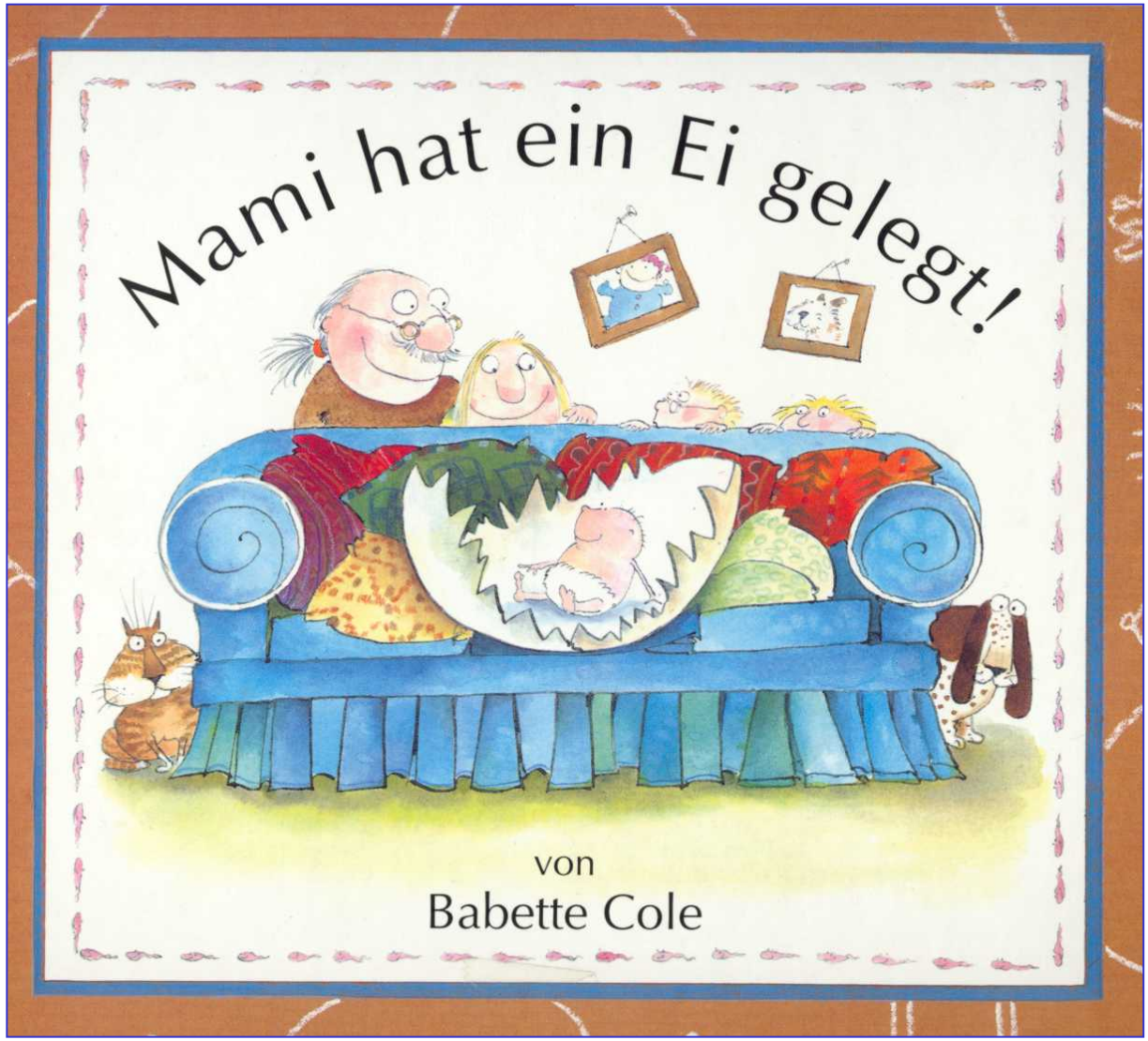
TED

TÜV

Sie fahren mit Ihrem Kraftfahrzeug hinter diesem Fahrrad (siehe Bild). Dürfen Sie überholen?

O JA
O NEIN
X Ich sehe kein Fahrrad.



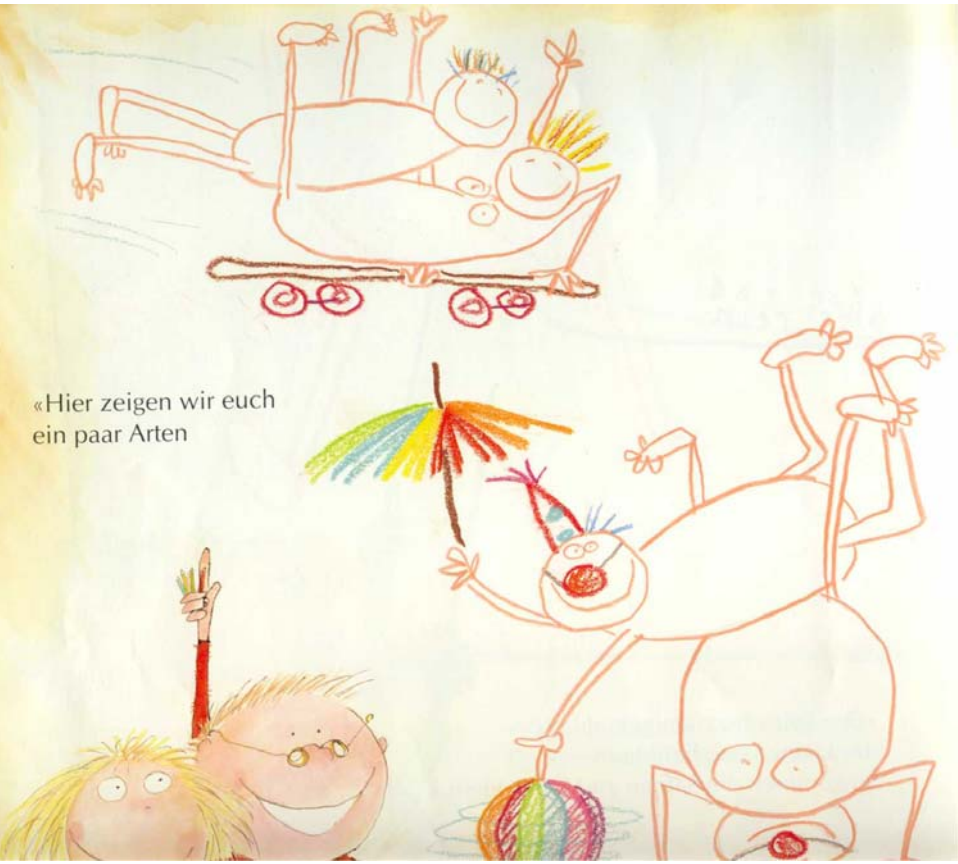

Mami hat ein Ei gelegt!
von
Babette Cole


«Mami hat Eier,
die sind in ihrem Bauch.»

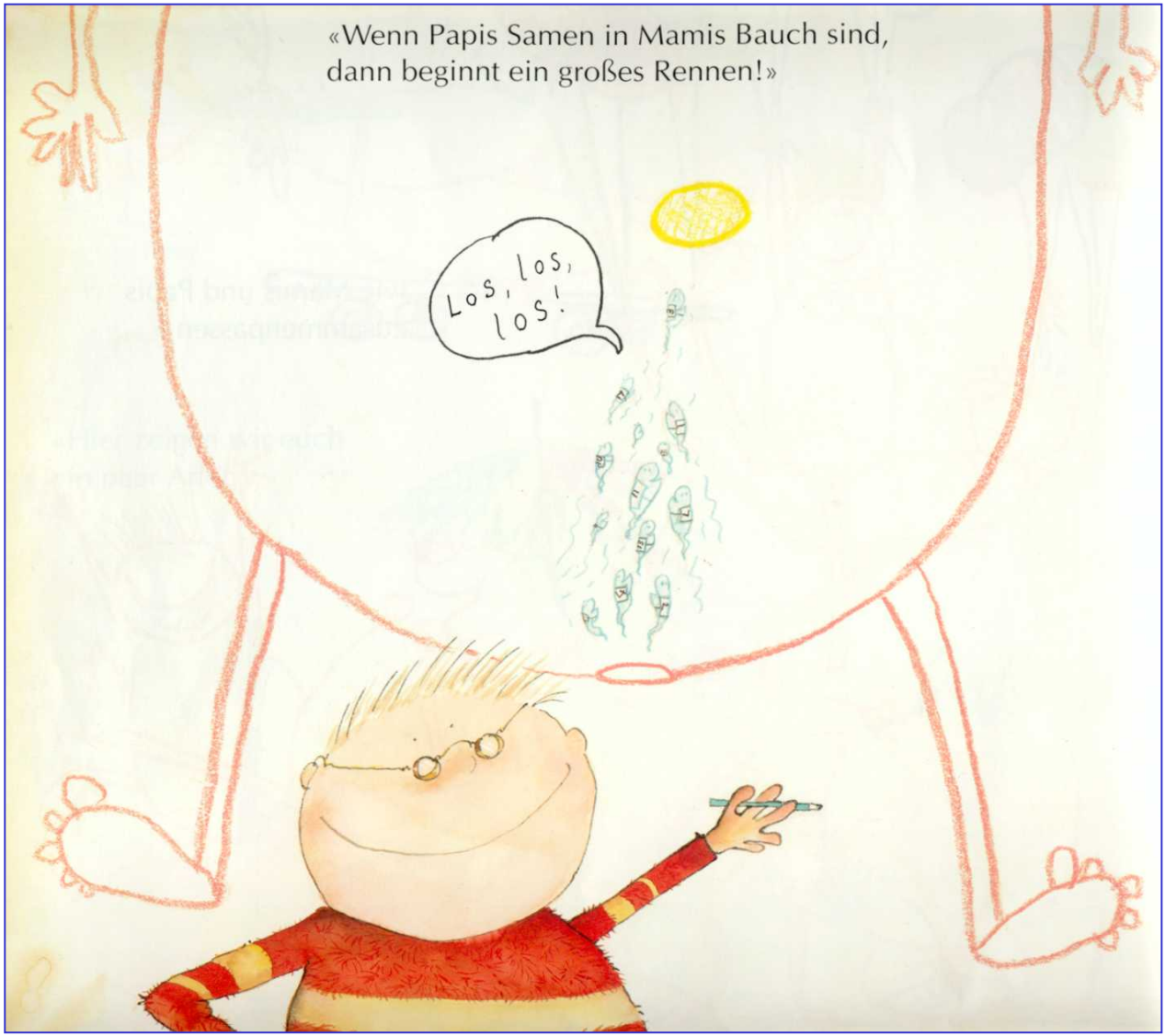

«Papi hat Samen,
die sind in Samensäckchen
an seinem Bauch untendran.»

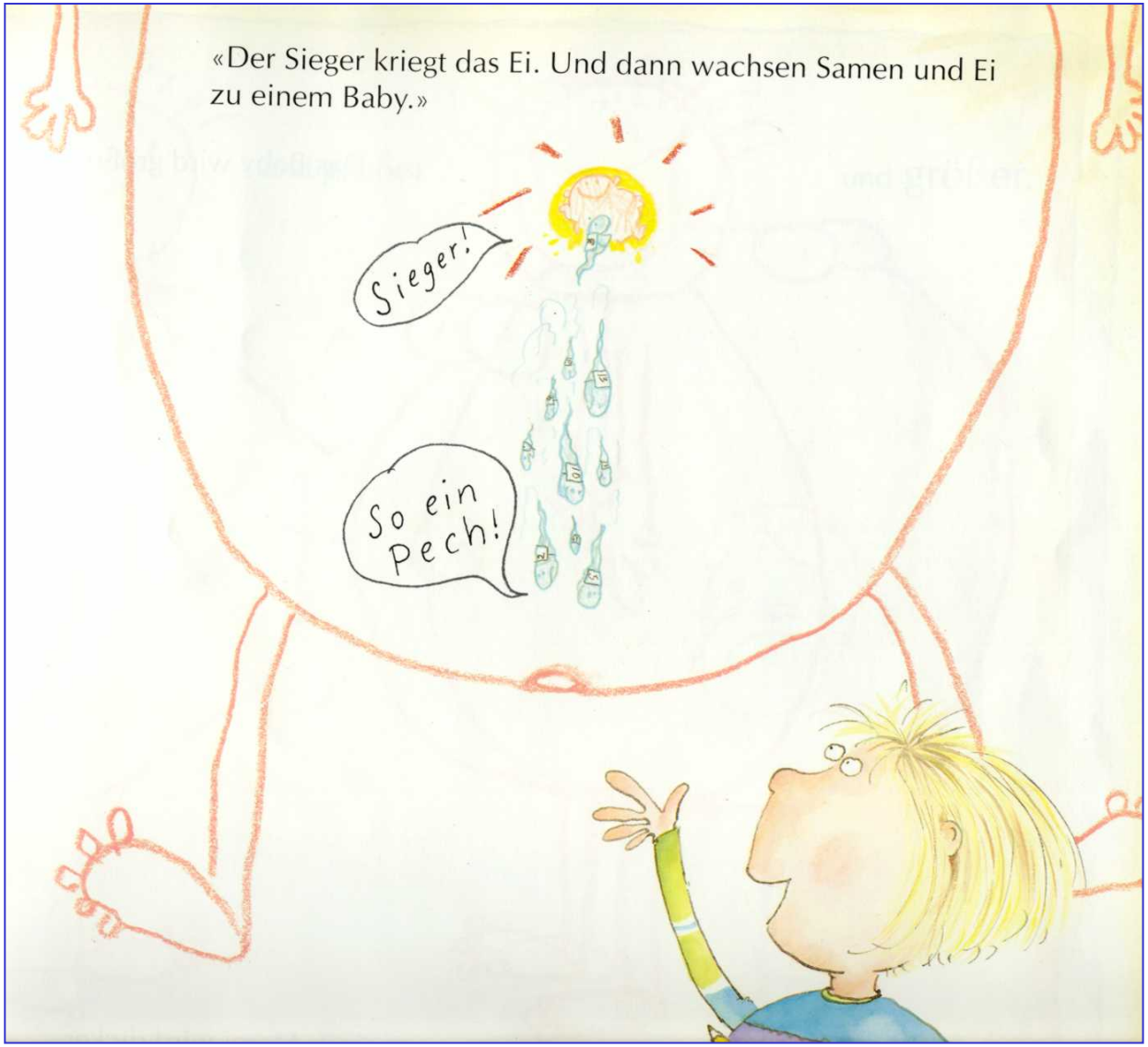

Das paßt
«Papi hat auch ein Schwänzchen.
Da kommen die Samen raus.»


hier rein
«Das Schwänzchen geht durch
das kleine Loch bei Mami.
So kommen die Samen zu Mamis Eiern.»


«Hier zeigen wir euch
ein paar Arten


wie Mamis und Papis
zusammenpassen.»


«Wenn Papis Samen in Mamis Bauch sind,
dann beginnt ein großes Rennen!»
Los, los, los!


«Der Sieger kriegt das Ei. Und dann wachsen Samen und Ei zu einem Baby.»
Sieger!
So ein Pech!


«Wenn es fertig ist, kommt das Baby raus.»
Hallo, Mami!

Definitionen und Fakten:

- Trotz regelmäßigem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr kommt es nicht zum Eintritt einer Schwangerschaft
- Ca. 20% aller Paare mit Kinderwunsch leiden unter Sterilität
- In Deutschland ca. 200.000 Behandlungszyklen pro Jahr, dies entspricht ca. 90.000 Paaren
- 12,4% von Frauen haben bereits Kinderwunschbehandlung in irgendeiner Form mitgemacht
- Jede 6. Ehe in Deutschland ist betroffen
- >3% aller Lebendgeburten sind Z.n. Sterilitätsbehandlung

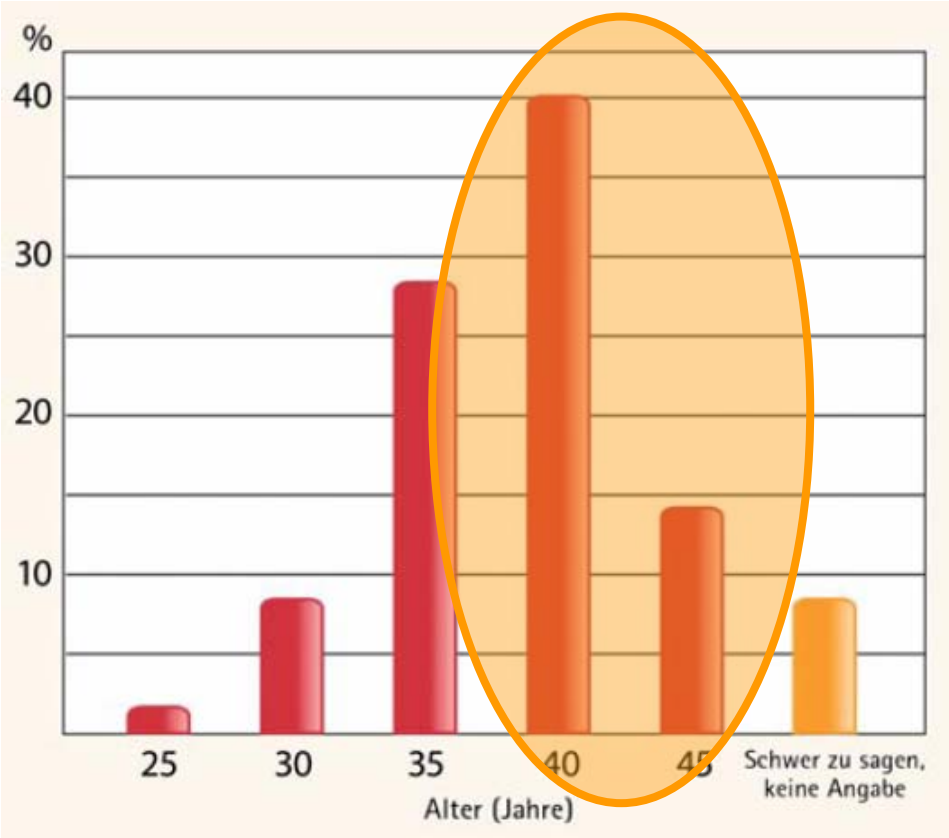
1. Ursache: Fehlinformation des Paares!

Wann wird es schwieriger, schwanger zu werden? Einschätzung der Bevölkerung



Allensbacher Archiv, Umfrage 10005, Mai/Juni 2007

Wann wird es schwieriger, schwanger zu werden? Einschätzung der Bevölkerung

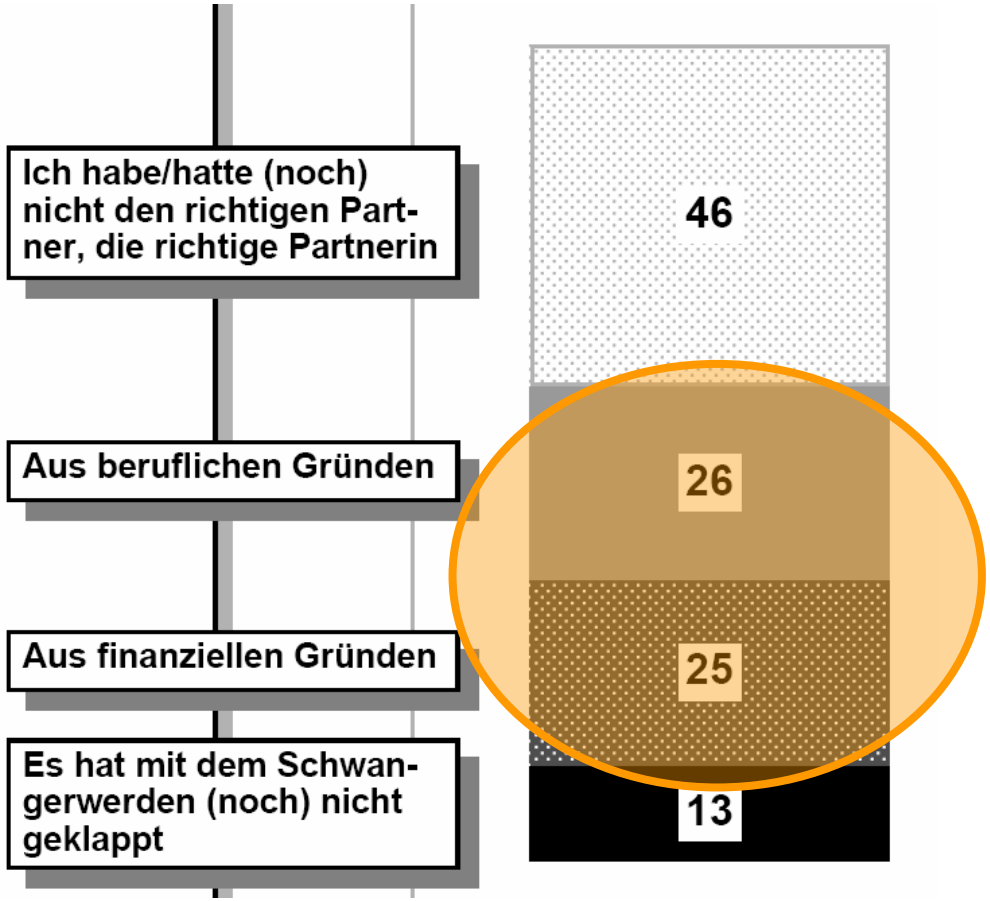


54% liegen falsch!

Institut für Demoskopie Allensbach

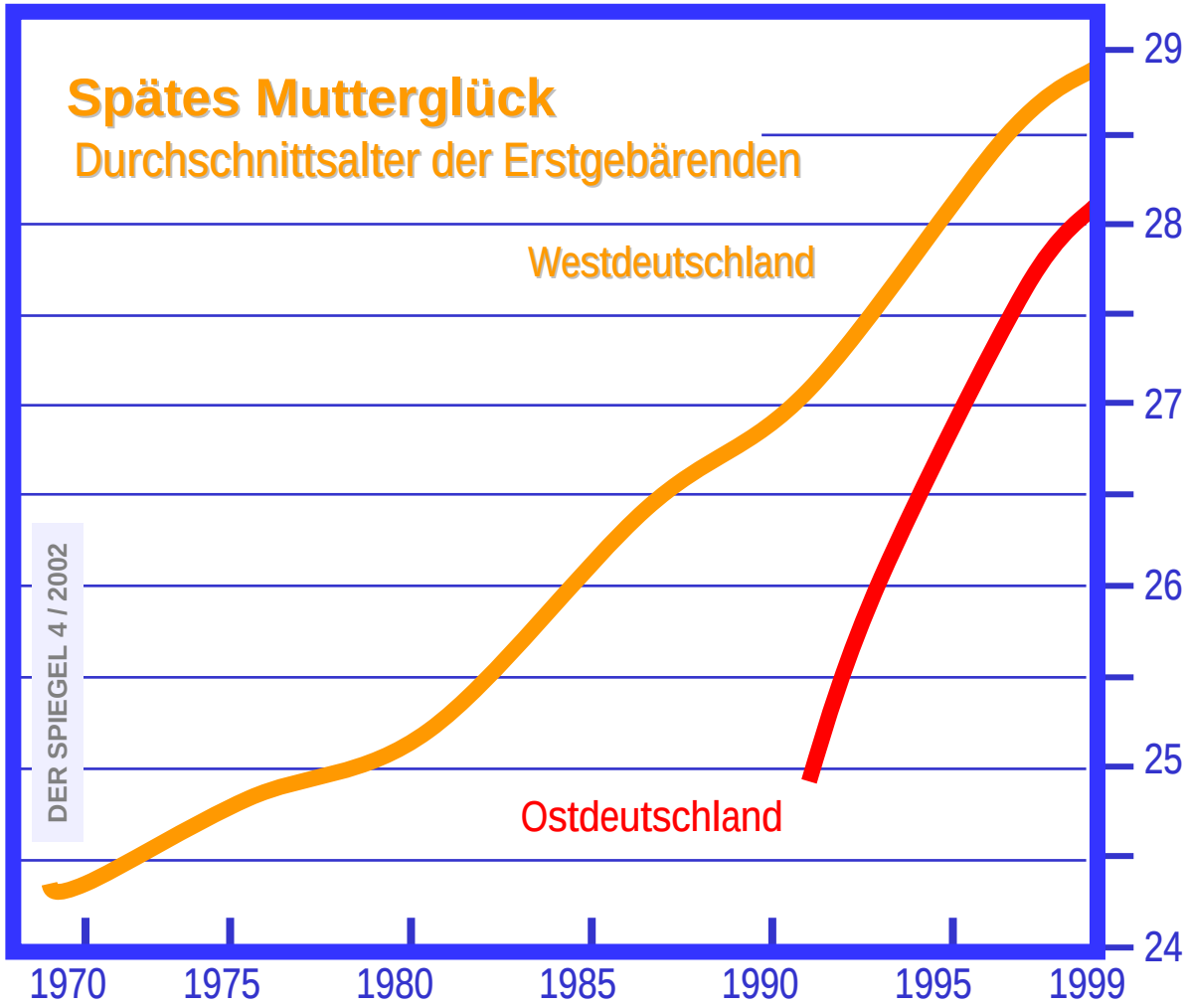
Allensbacher Archiv, Umfrage 10005, Mai/Juni 2007

Warum Kinderwünsche unerfüllt bleiben:



51% falsches *timing*!

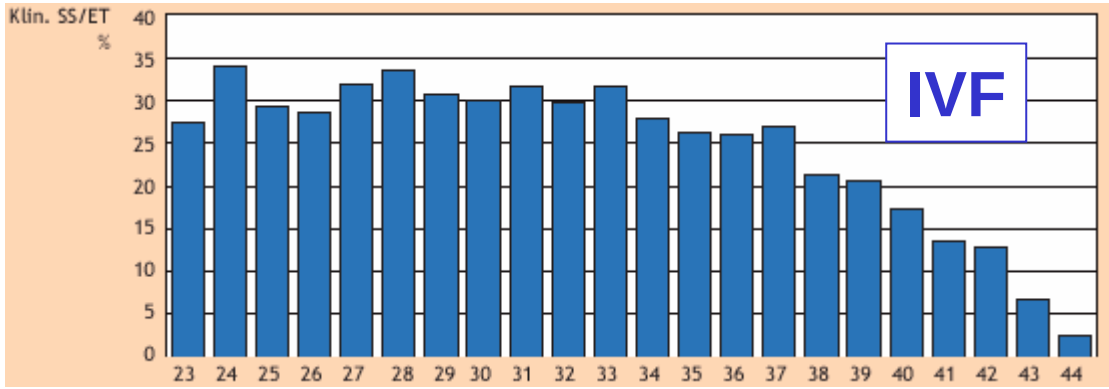
Allensbacher Archiv, Umfrage 10005, Mai/Juni 2007

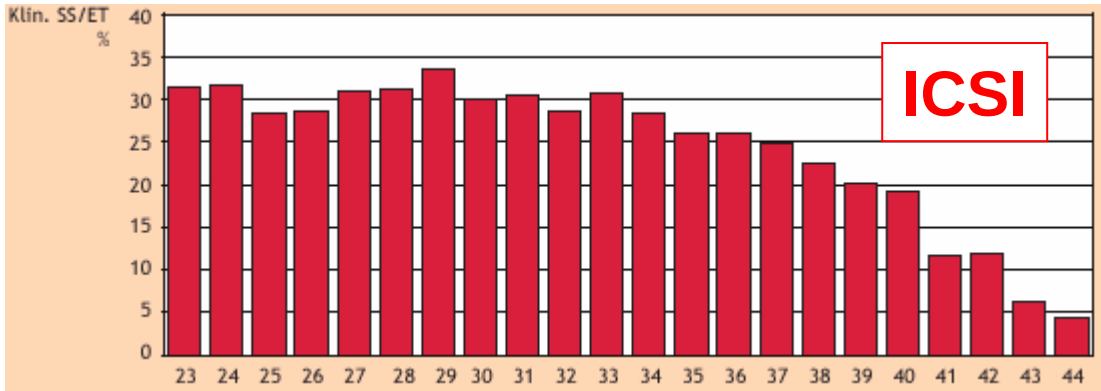

Spätes Mutterglück
Durchschnittsalter der Erstgebärenden
Westdeutschland
Ostdeutschland
DER SPIEGEL 4 / 2002
29
28
27
26
25
24
1970
1975
1980
1985
1990
1995
1999

Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (spontan):

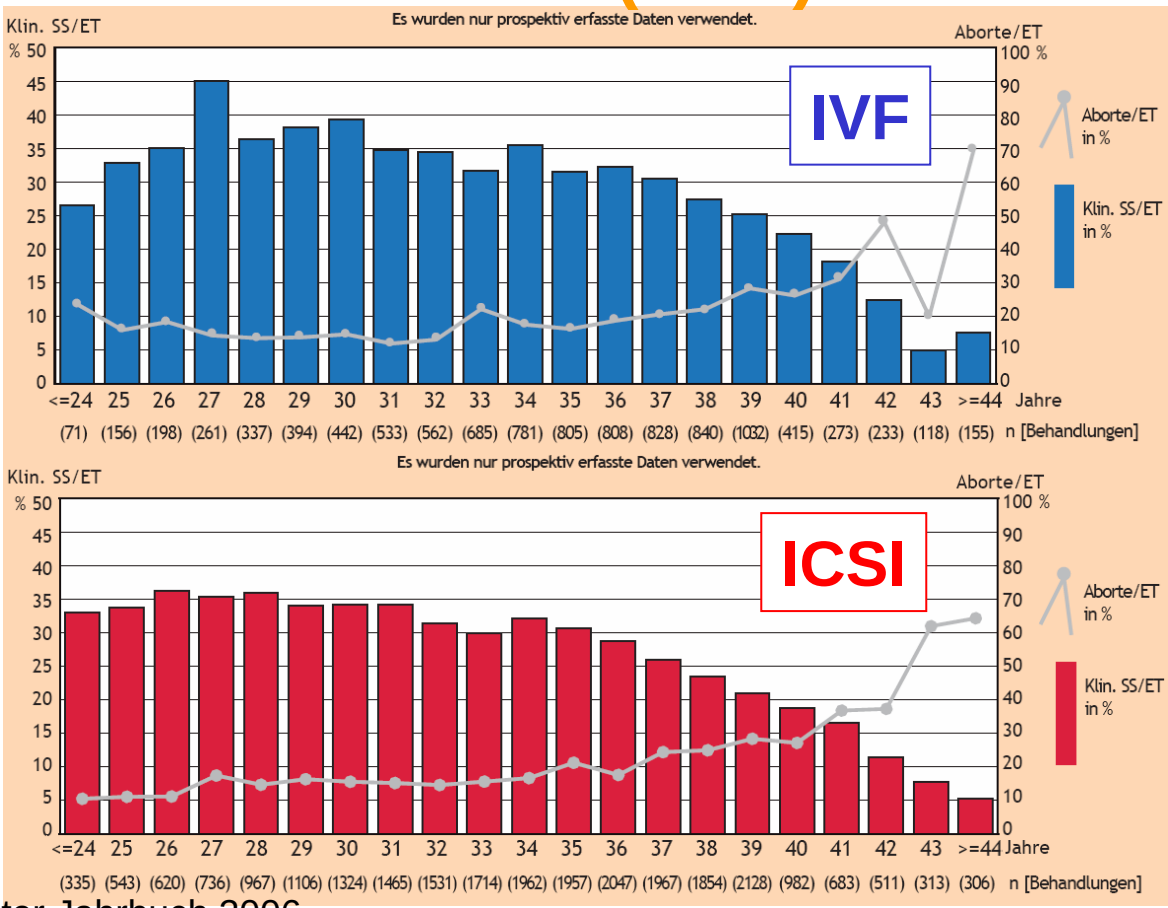
Lebensalter	Konzeptions-erwartung
• 20 Jahre	• 60 %
• 25 Jahre	• 55 %
• 30 Jahre	• 30 %
• 35 Jahre	• 10 %
• 40 Jahre	• 3 %
• 45 Jahre	• 0.5 %

Konzeptionserwartung der Frau in Relation zum Lebensalter (ART):





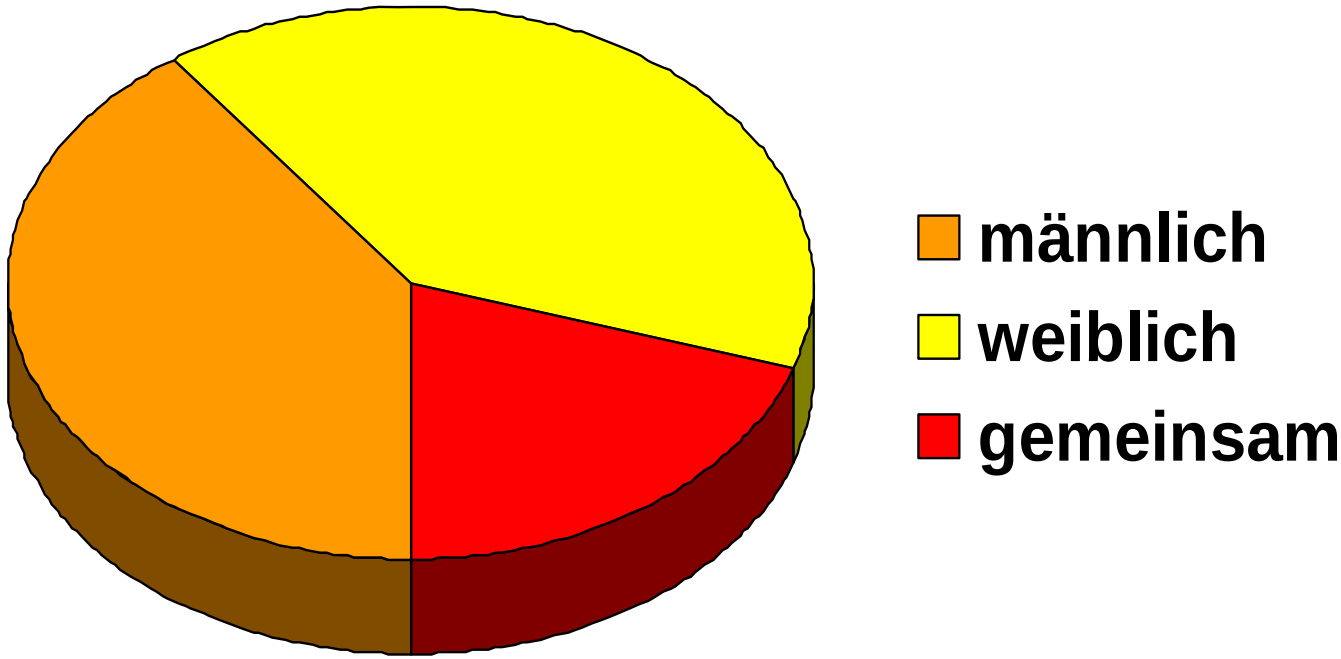
Konzeptionserwartung der Frau und Abortrisiko in Relation zum Lebensalter (ART):



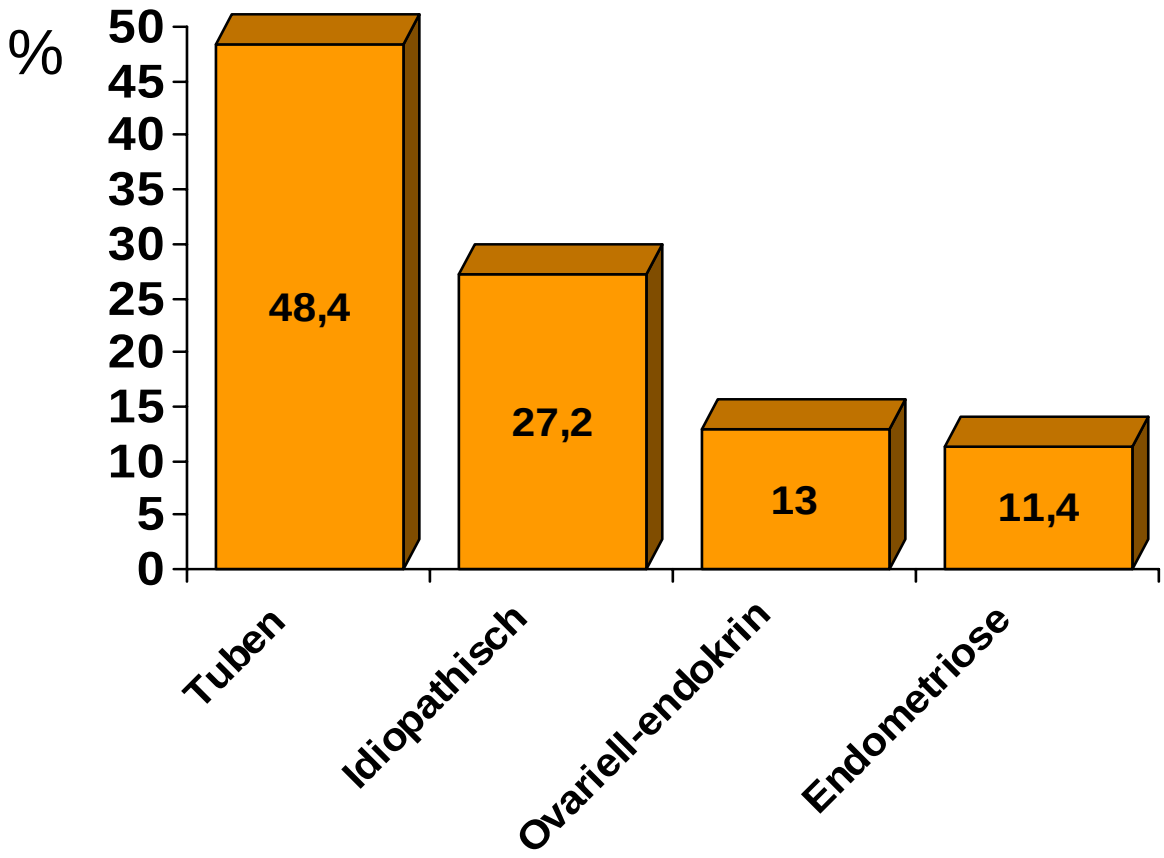
Deutsches IVF-Register Jahrbuch 2006

Sterilitätsursachen

Sterilitätsursachen:



Ursachen der weiblichen Sterilität:



Deutsches IVF-Register Jahrbuch 2006

Diagnostisches Vorgehen:

- **Anamnese (Frau):**
  - Zyklus (Basaltemperaturkurve?)
  - Schwangerschaften
  - Abdominale Voroperationen (Verwachsungen?)
  - Gynäkologische vor-OPs (Abrasio, EUG, Tubendurchgängigkeit abgeklärt?)
  - Gynäkologische Vorerkrankungen (Adnexitiden?)
  - Medikamente
  - Internistische Erkrankungen (Schilddrüse, Diabetes, Thrombose)
  - Sexualverhalten
  - Bisherige Verhütungsmethoden

Diagnostisches Vorgehen:

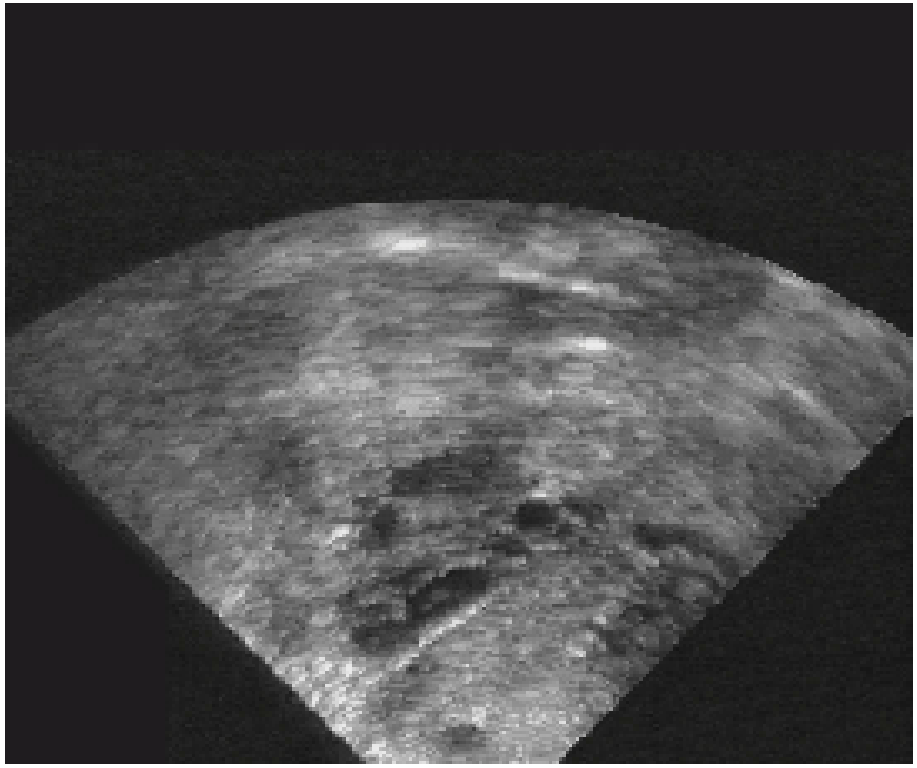
- **Anamnese (Mann):**
  - Spermiogramme
  - Orchitiden (Mumps?)
  - Voroperationen (Maldeszensus, Kryptorchismus, Hernie)

Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Lage und Beschaffenheit des Uterus (Myome, Endometrium, Septum)
  - Lage und Beschaffenheit der Ovarien (Zysten, Follikel, PCO)
  - Auffällige Tubenveränderungen (Saktosalpinx)

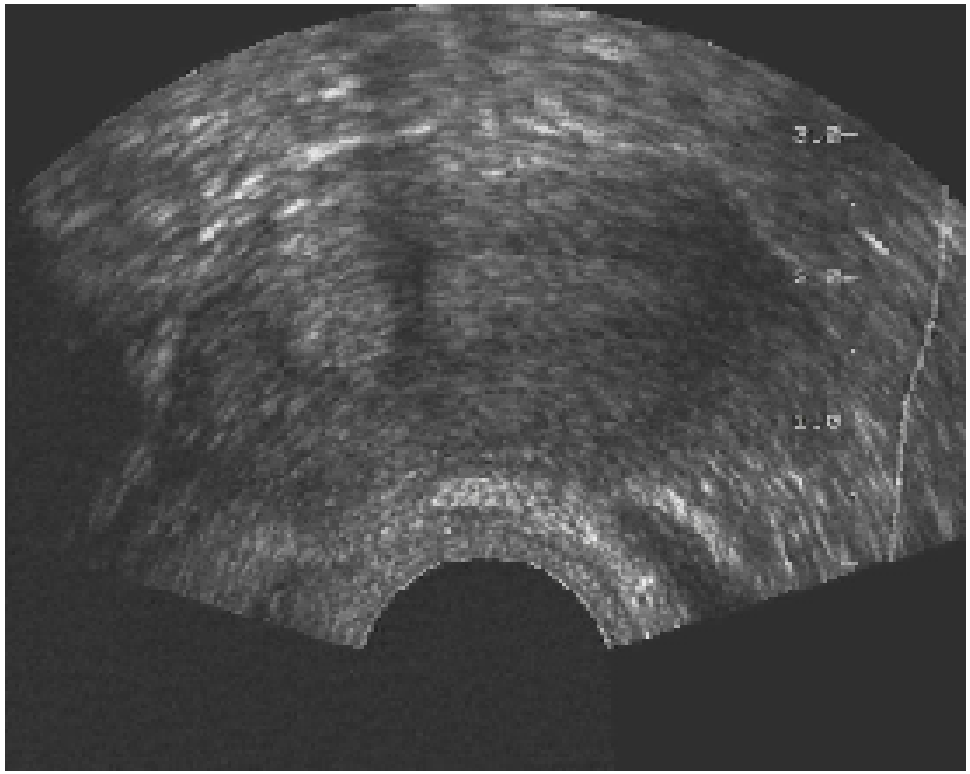
Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Polyzystische Ovarien



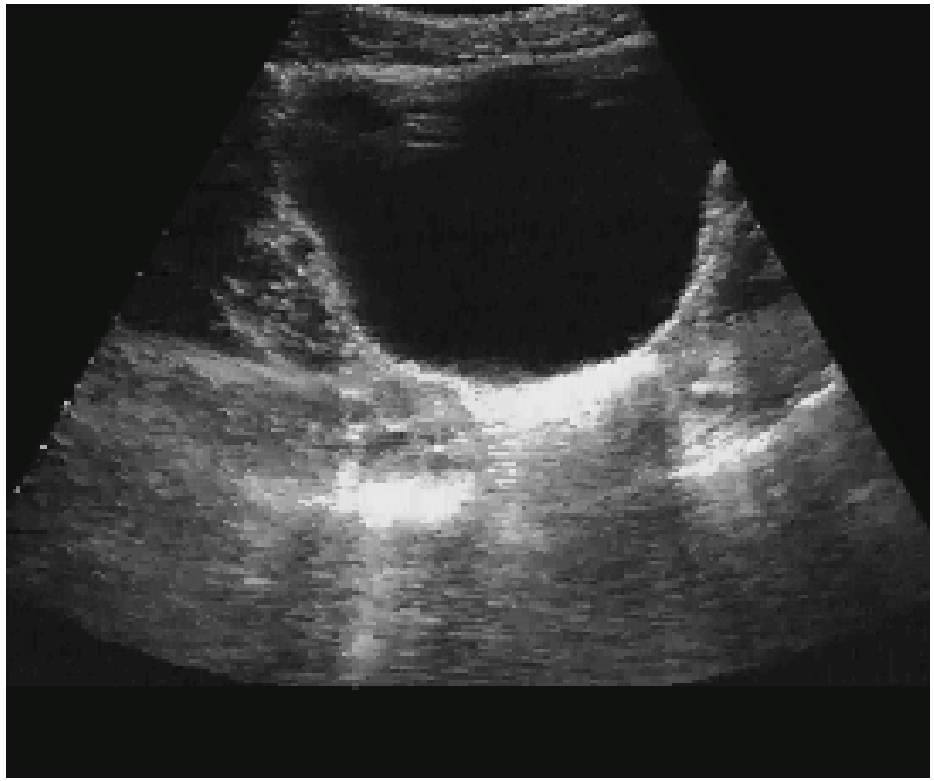
Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Uterus subseptus



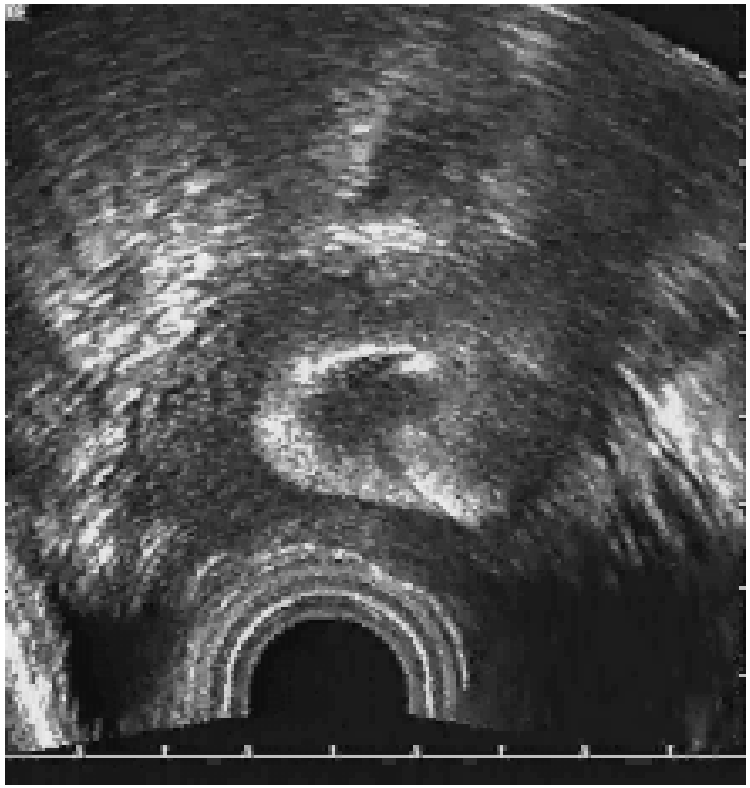
Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Uterus didelphys



Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Intracavitäres Myom

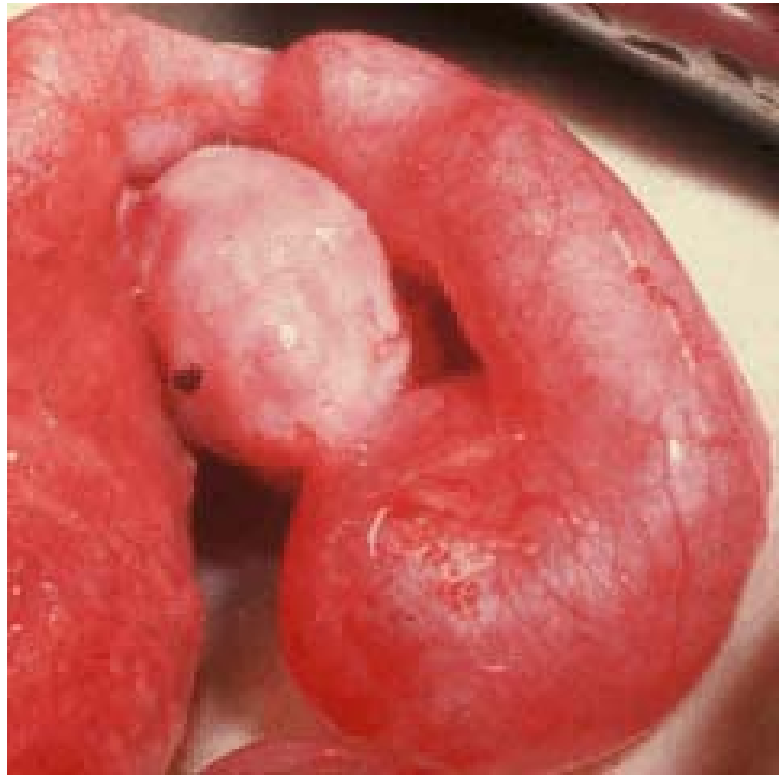




Diagnostisches Vorgehen:

- **Ultraschalluntersuchung des inneren Genitale:**
  - Sactosalpinx





HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Spermiogramm!

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



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

- **Oligozoospermie:**
  - < 20 Mio. Spermien/ml
- **Asthenozoospermie:**
  - < 50% progressiv motile Spermien
- **Teratozoospermie:**
  - (< 30% normalgeformte Spermien)

OAT-Syndrom

Ursachen der männlichen Sterilität:

- Pathologische Veränderungen der Spermatozoenbildung in den Tubuli (80%)
- Verschlüsse der samenableitenden Wege (20%)
- endokrine Störungen (10%)

Gründe:

- Entwicklungsstörungen des Hodens:
  - Kryptorchismus, Aplasie, Varikozelenbildung, Maldeszensus
- postentzündliche Veränderungen:
  - Mumpsorchitis, Ependidymitis, Tuberkulose
- Verletzungen:
  - Hodentorsion, Hernien

Diagnostisches Vorgehen:

- **Hormonbestimmung aus gepooltem Serum (3. – 5. ZT):**
  - LH, FSH
  - Prolaktin
  - DHEA-S, Testosteron, SHBG
  - TSH, T3, T4
- **Aktuelle Spermiogramme des Partners**
- **Infektionsserologie**
  - HBs-Ag, HCV, HIV (beide Partner), Röteln, VZV

Diagnostisches Vorgehen:

- **Zyklusmonitoring:**
  - Ultraschalluntersuchungen ab ca. dem 10. ZT
    - Sprungreifer Follikel hat Durchmesser von ca. 18-20mm
  - Gleichzeitig Bestimmungen von E_2 und LH
    - Sprungreifer Follikel produziert ca. 300 pg E_2/ml Serum
    - LH-Anstieg zeigt den Eisprung an (ca. 36 h nach LH-peak)
  - Geschlechtsverkehr zum Ovulationszeitpunkt
  - PCT ca. 6-12 h nach Geschlechtsverkehr
    - Pathologischer PCT deutet auf zervikale oder immunologische Faktoren hin
  - Progesteronbestimmung Tag 5-7 und 8-10 nach der Ovulation

Diagnostisches Vorgehen:

- **Präovulatorischer Zervix:**



Diagnostisches Vorgehen:

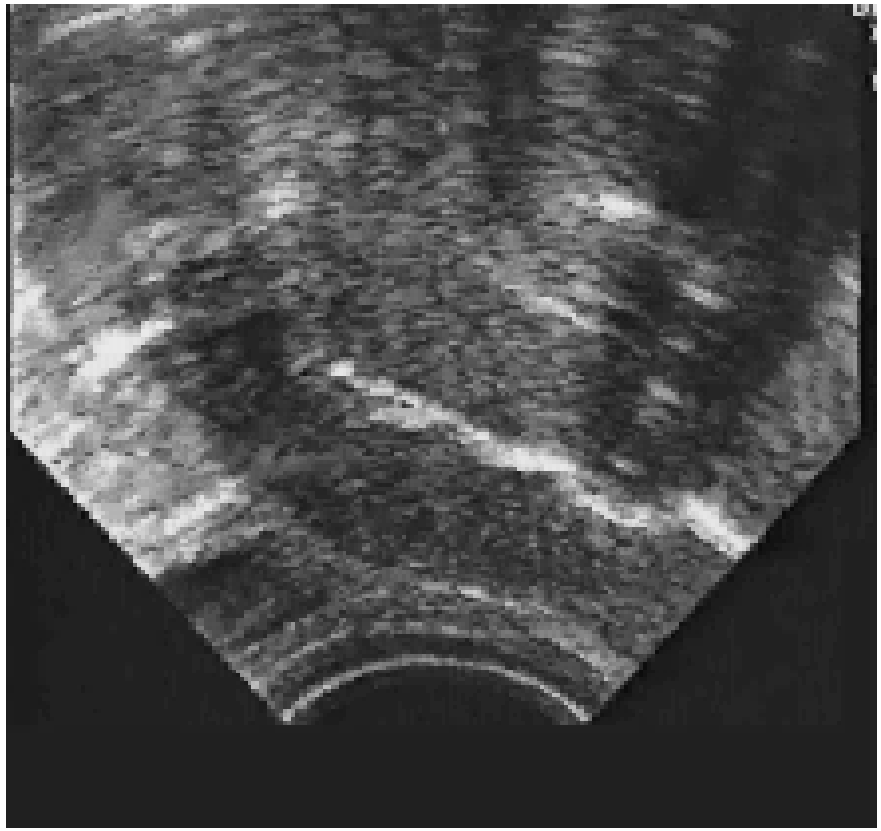
- **Insler-Score:**

	0 Punkte	1Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Menge des Zervikalsekrete	kein	wenig	vermehrt	reichlich
Spinnbarkeit	keine	1/4 d. Vagina	1/2 d. Vagina	bis Introitus
Zervixweite	geschlossen	teilweise offen	offen	klaffend
Farnkrautphänomen	keins	linear	einige Seitenäste	alle Seitenäste



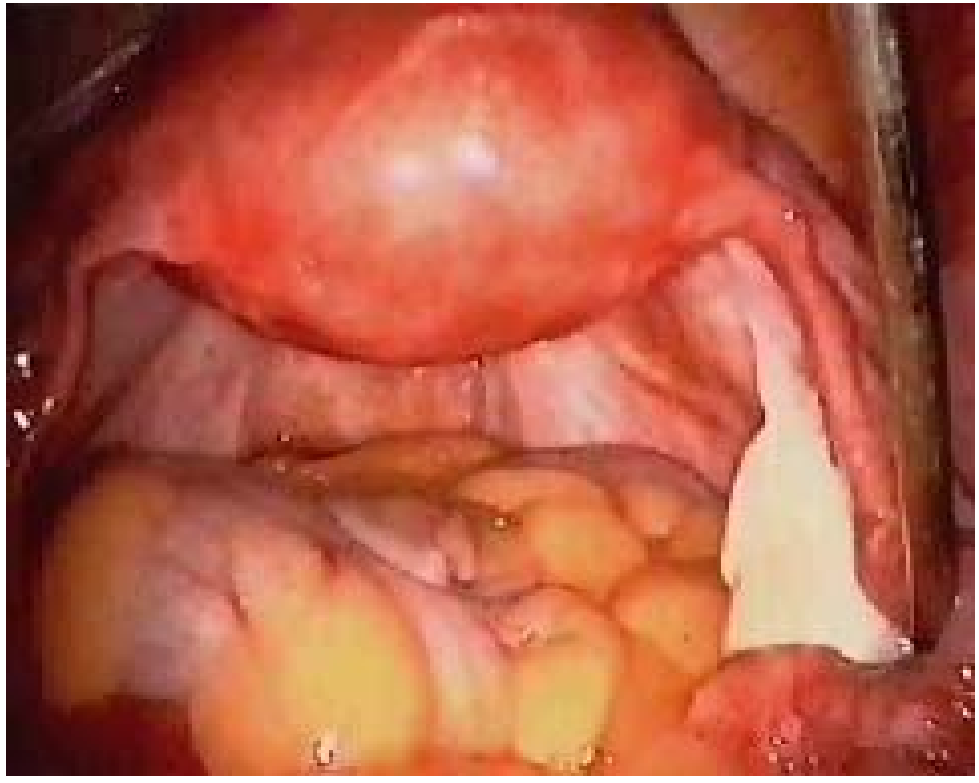
Diagnostisches Vorgehen:

- **Echovist-Sonografie**



Diagnostisches Vorgehen:

- **Gold-Standard: Diagn. Hysteroskopie, Laparoskopie (und ggf. Salpingoskopie) mit Chromopertubation**



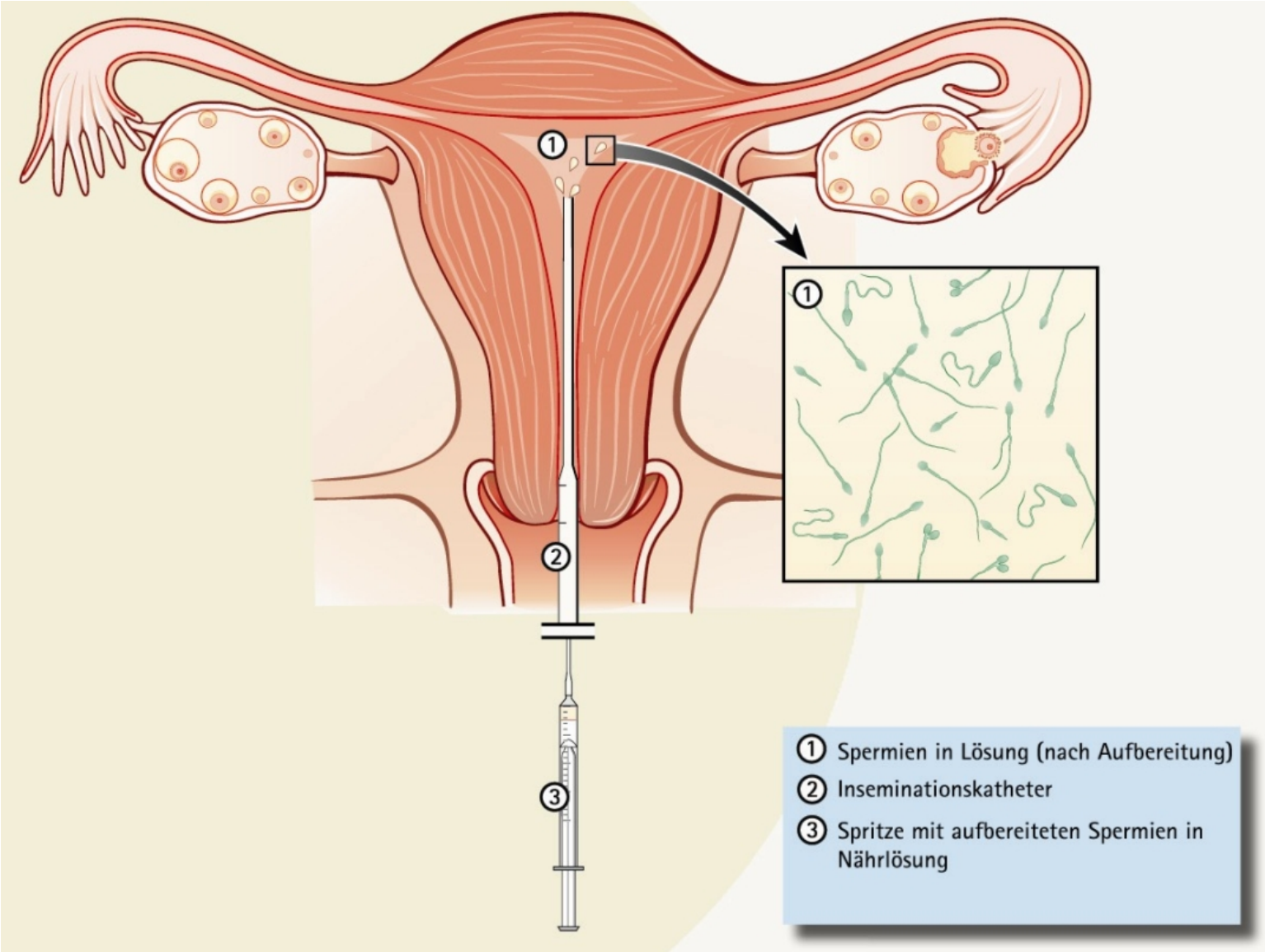
Diagnostisches Vorgehen:

- **Postcoitaltest (PCT):**
  - wird ca. 8-12 h nach GV zum Ovulationszeitpunkt durchgeführt
  - etwas Zervikalschleim wird aus dem CK entnommen und mikroskopisch begutachtet
  - Beurteilung der Menge und Motilität der Spermien (normal: > 20 progressiv motile Spermien / HPF)

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Intrauterine Insemination (IUI)

IUI:


1
2
3
1
1 Spermien in Lösung (nach Aufbereitung)
2 Inseminationskatheter
3 Spritze mit aufbereiteten Spermien in Nährlösung

IUI:

- **Indikationen:**
  - Zervikale Sterilitätsursache
  - Pathologischer PCT nach GV
  - Leichte bis mittelgradig reduzierte männliche Fertilität
- **Durchführung:**
  - Zum Ovulationszeitpunkt werden ca. 0,5 ml des **aufbereiteten** (Swim-up, Dichtegradient) Spermas mit Hilfe eines Katheters intrauterin inseminiert



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

Ablauf der künstlichen Befruchtung

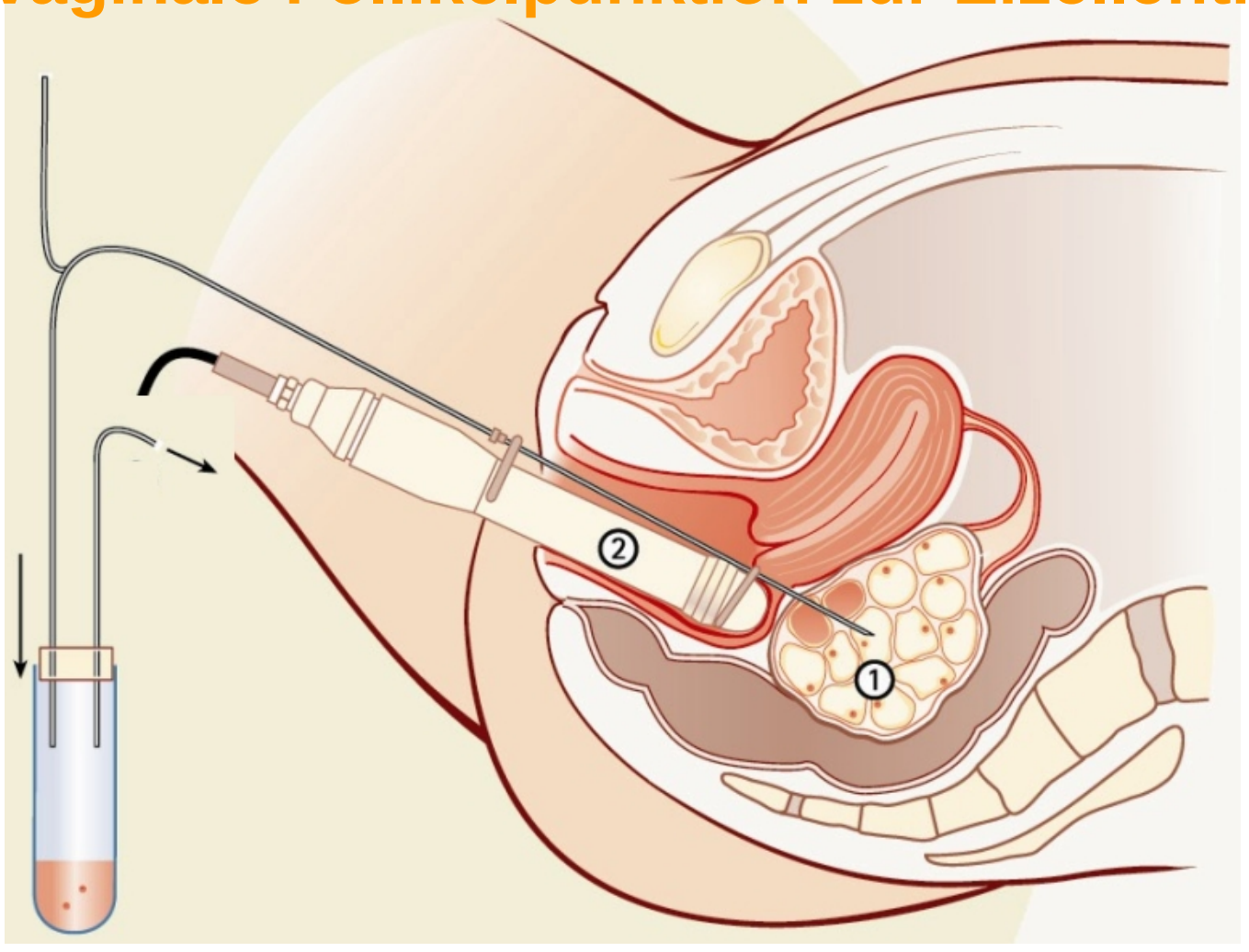
Historische Entwicklung:

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
1981	Trotnow	IVF, ET, ausgetragene SS

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:



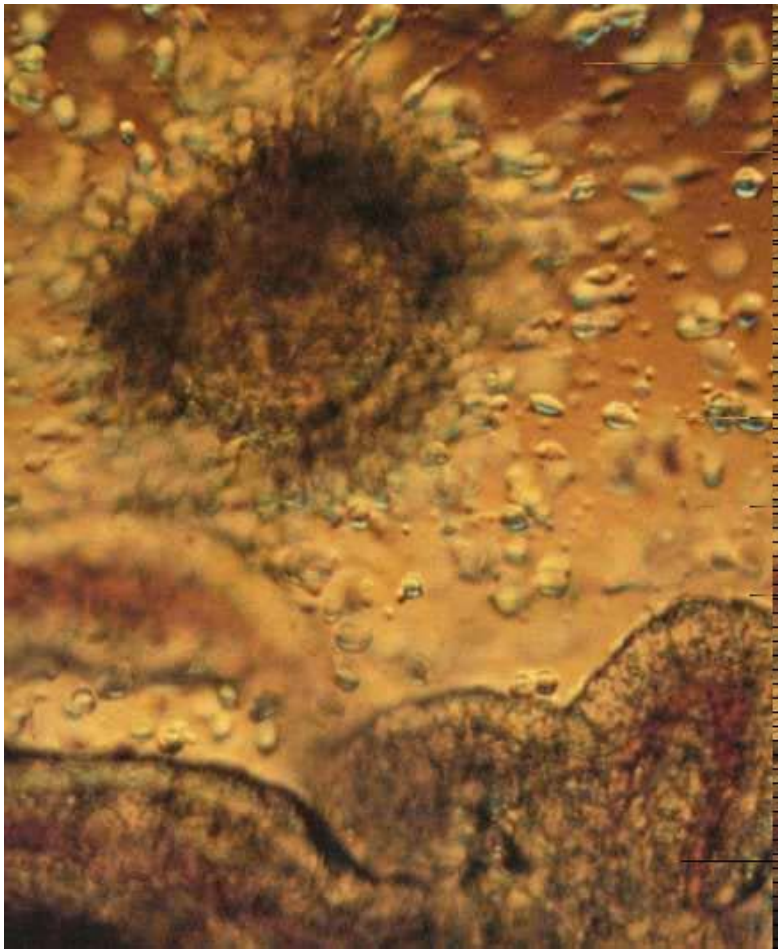
IUI:

- **Indikationen:**
  - Zervikale Sterilitätsursache
  - Pathologischer PCT nach GV
  - Leichte bis mittelgradig reduzierte männliche Fertilität
- **Durchführung:**
  - Zum Ovulationszeitpunkt werden ca. 0,5 ml des **aufbereiteten** (Swim-up, Dichtegradient) Spermas mit Hilfe eines Katheters intrauterin inseminiert

Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme:

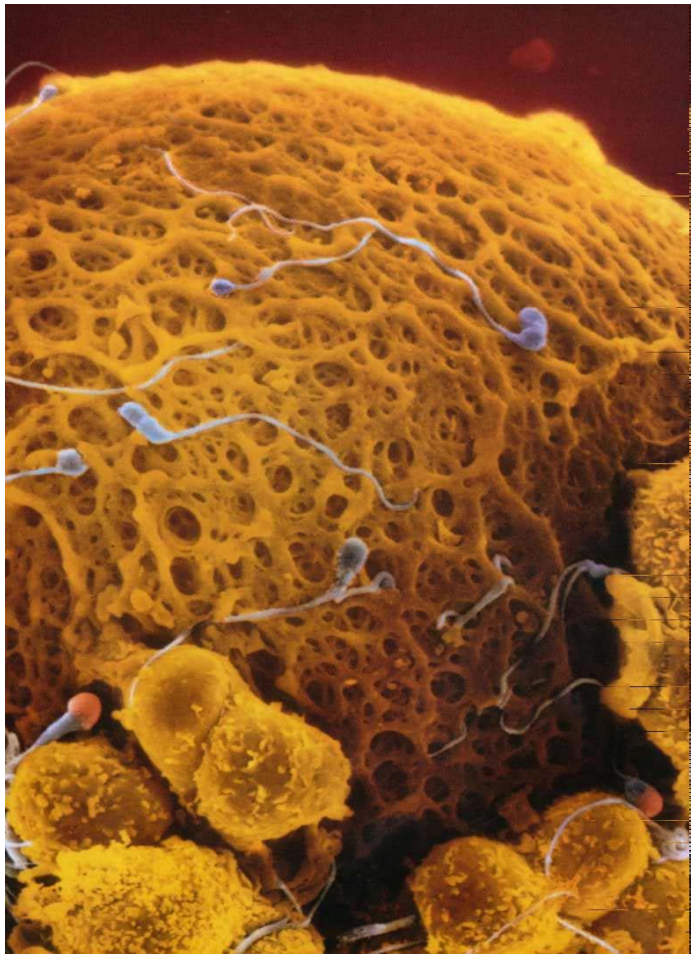


Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



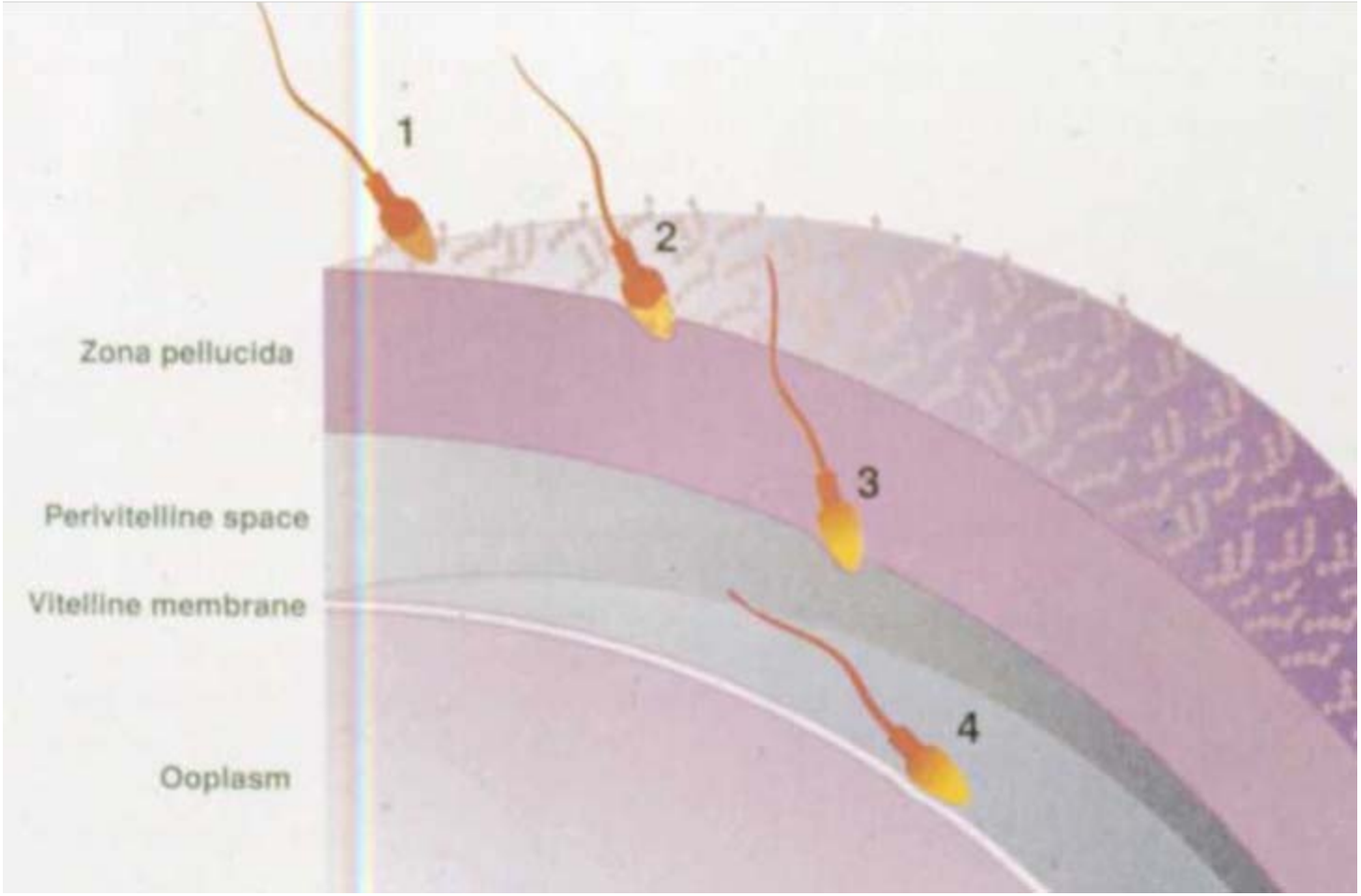
- Eizelle nach Punktion ist von Cumuluszellen umgeben
- Zugabe von ca. 100.000 Spermatozoen pro Eizelle

Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):

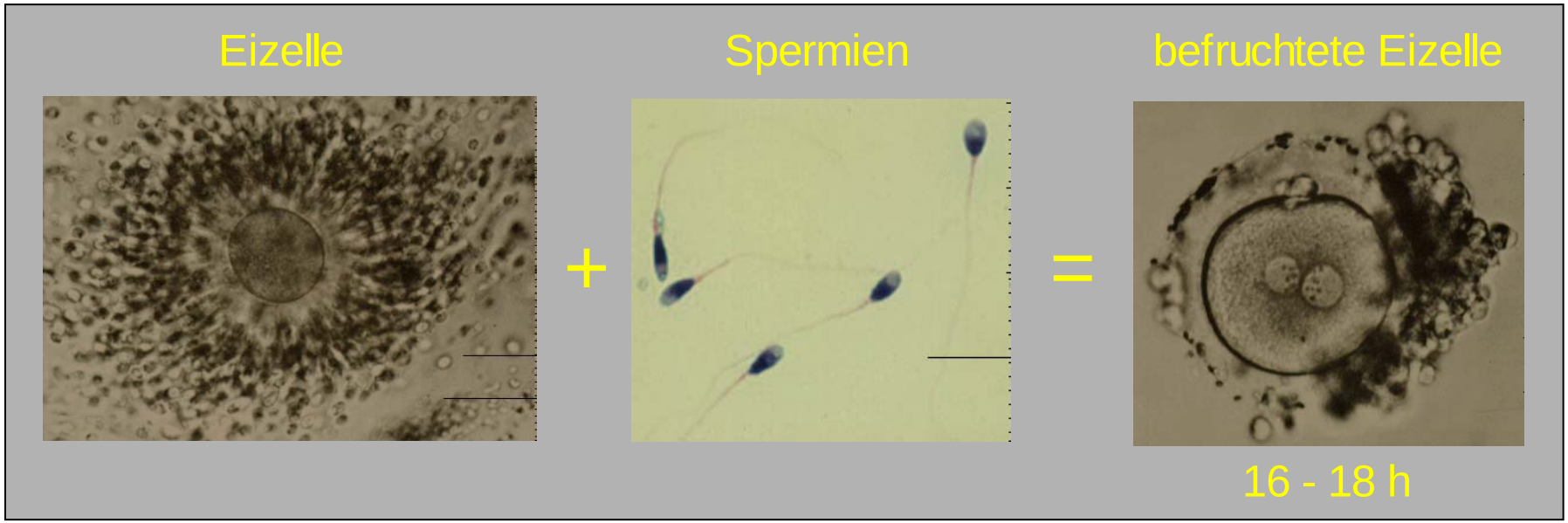


- Eindringen eines Spermiums in das Ooplasma der Eizelle

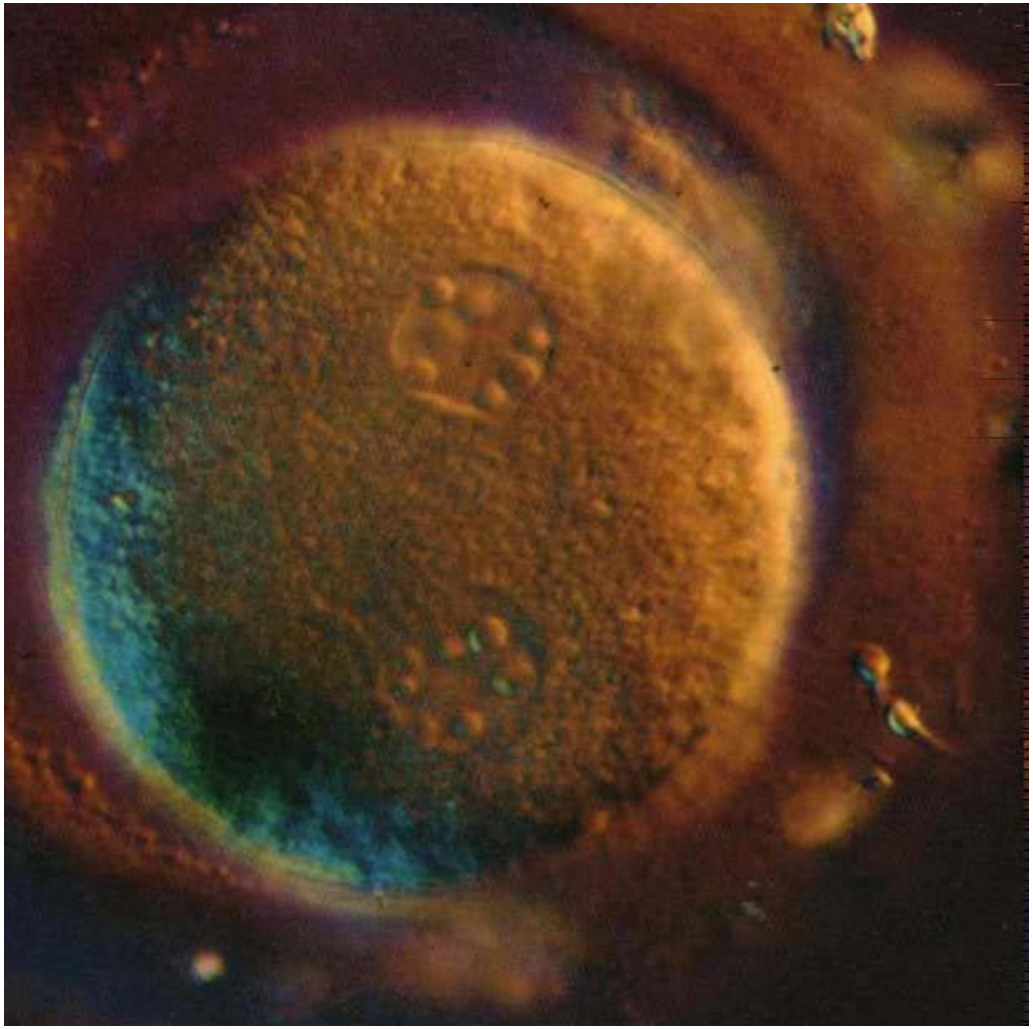
Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



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



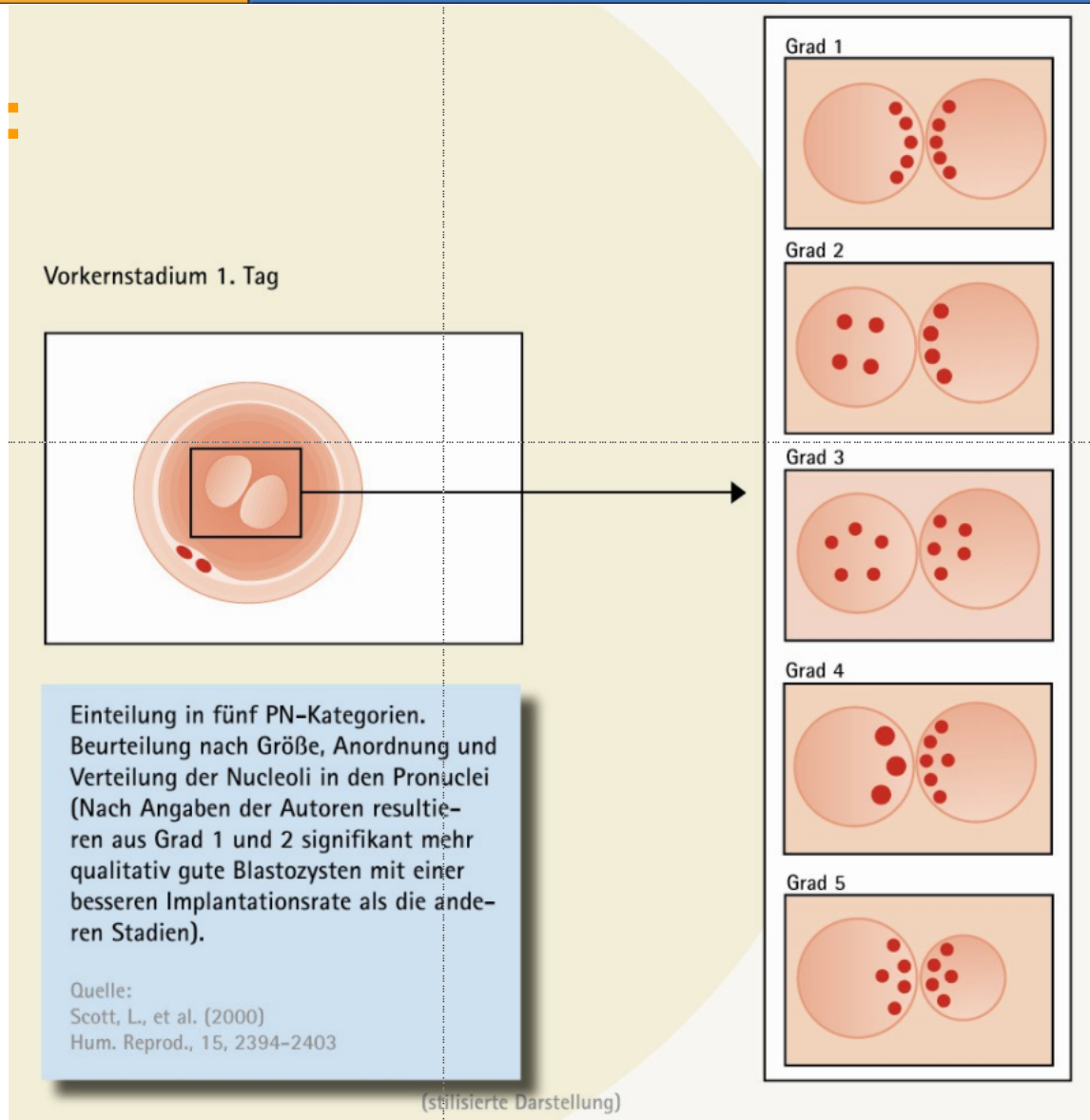
- Pronuklei: männlicher und weiblicher Chromosomensatz vor der Verschmelzung
- ca. 2 h sichtbar
- Noch kein Embryo i.S.d. ESchG!

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



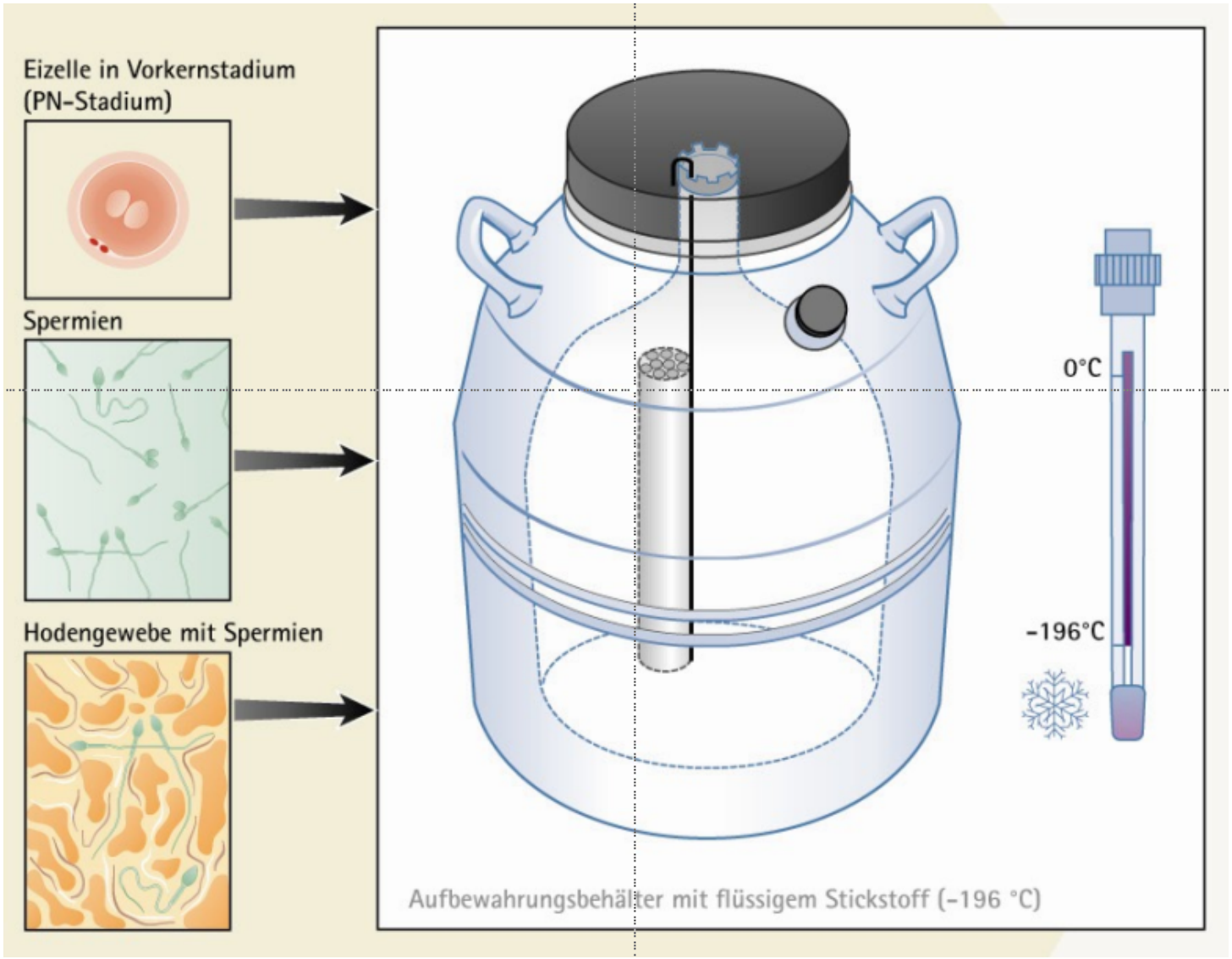
- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Verbot** von:
  - „Verbrauchender“ Forschung an Embryonen
  - Untersuchung von vom Embryo entnommenen, noch totipotenten Zellen
  - Auswahl von Embryonen
  - Erzeugung überzähliger Embryonen (maximal 3)
- Unter Androhung von Freiheitsstrafe **Zwang** zu:
  - Übertragung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

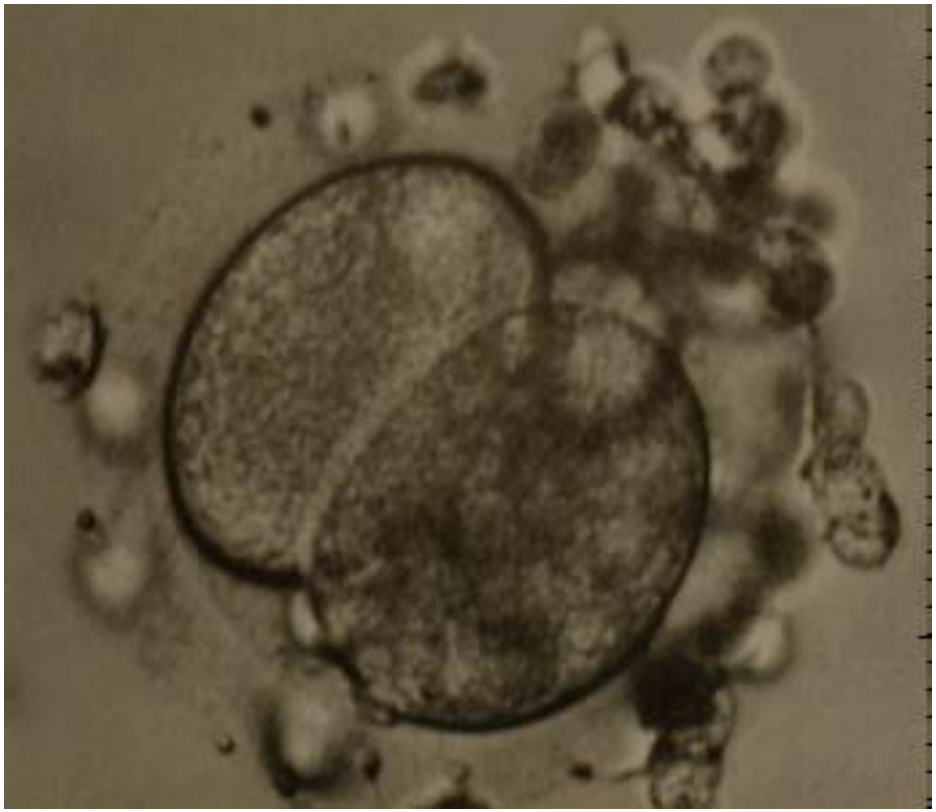
Pronucleus-scoring:



Kryokonservierung von Vorkernstadien:

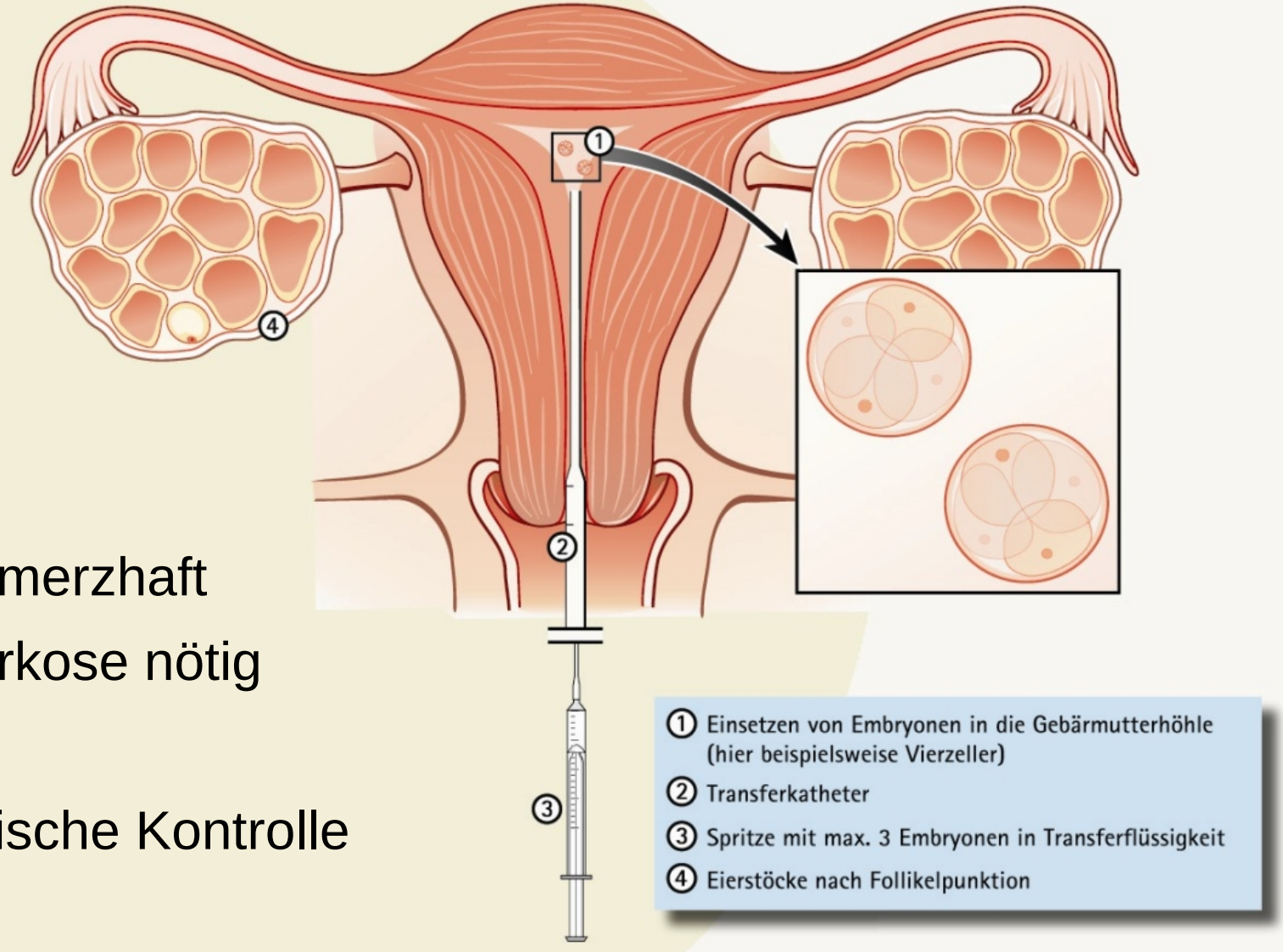
- Auswahl von 1-3 Vorkernstadien für die weitere Kultur
- Einfrieren der „überzähligen“ Vorkernstadien in flüssigem Stickstoff
- Problem: Ausdehnung des intrazellulären Wassers beim Einfrieren führt zur Ruptur der Zellmembran bei 10-20% der Vorkernstadien
- Dennoch: sinnvolle Massnahme durch Erhöhung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


Eizelle in Vorkernstadium
(PN-Stadium)
Spermien
Hodengewebe mit Spermien
0°C
-196°C
Aufbewahrungsbehälter mit flüssigem Stickstoff (-196 °C)



- Ca. 36 h nach Punktion: erste Zellteilung
- Embryo i.S.d. ESchG

ET:



nicht schmerzhaft

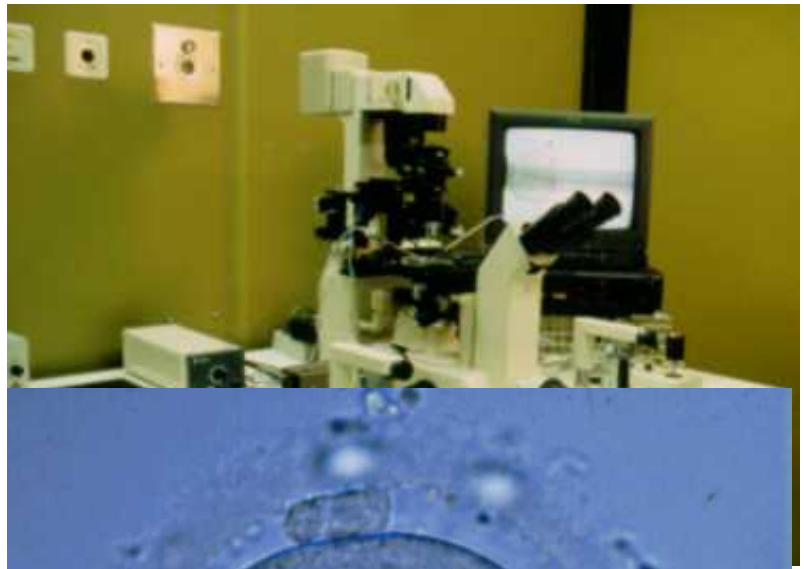
keine Narkose nötig

einfach

sonografische Kontrolle

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf







UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



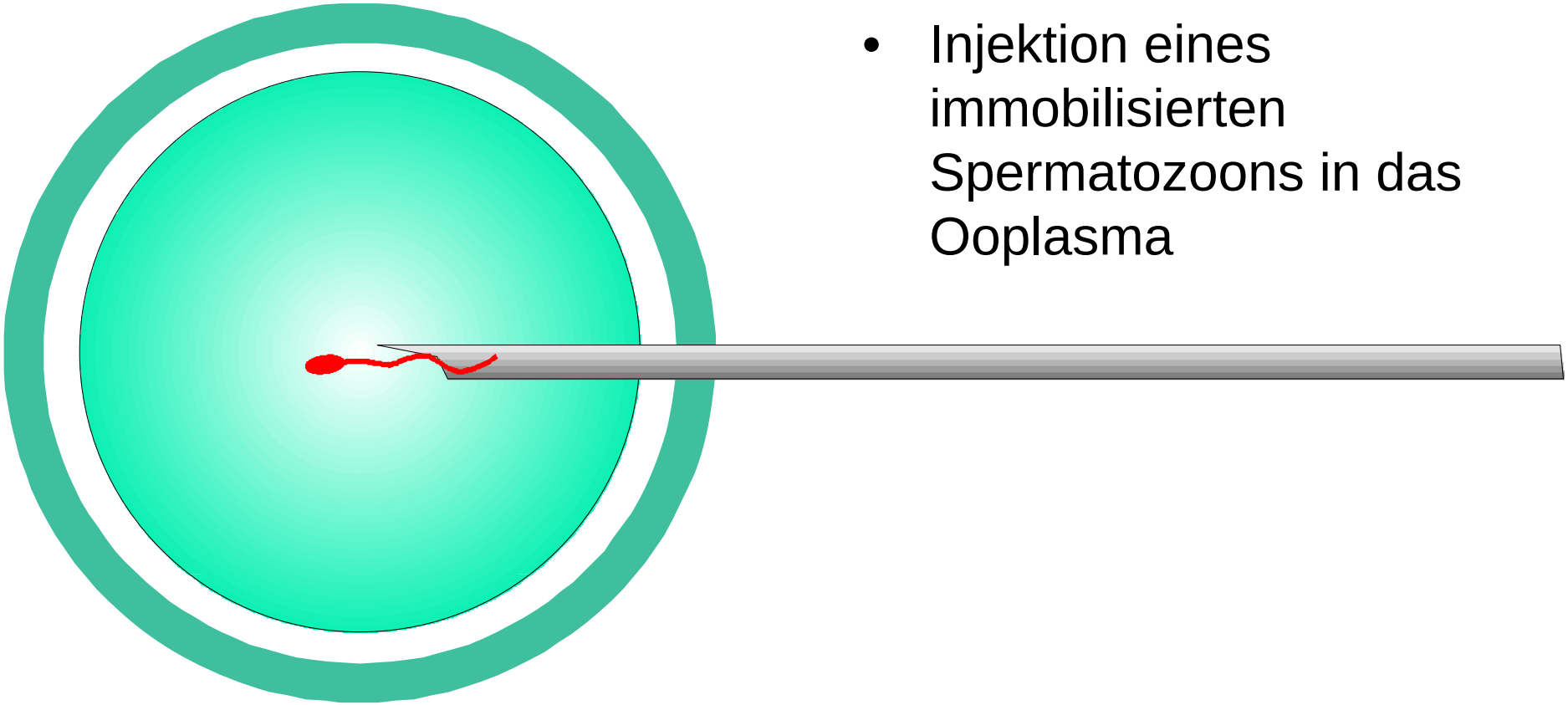
Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



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):

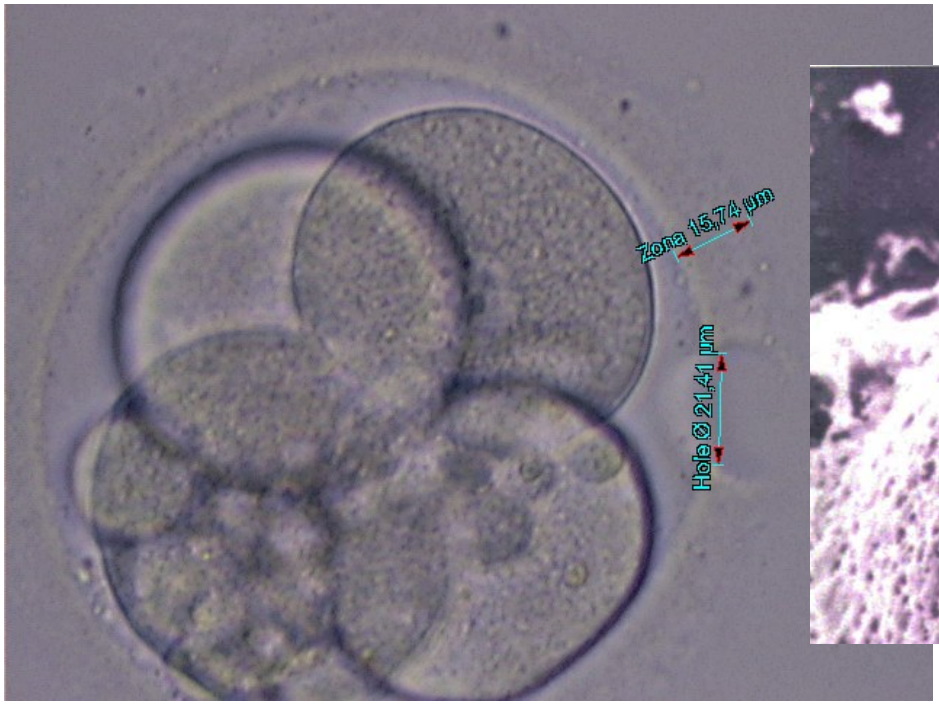
Haltepipette
(ca. 60µm)

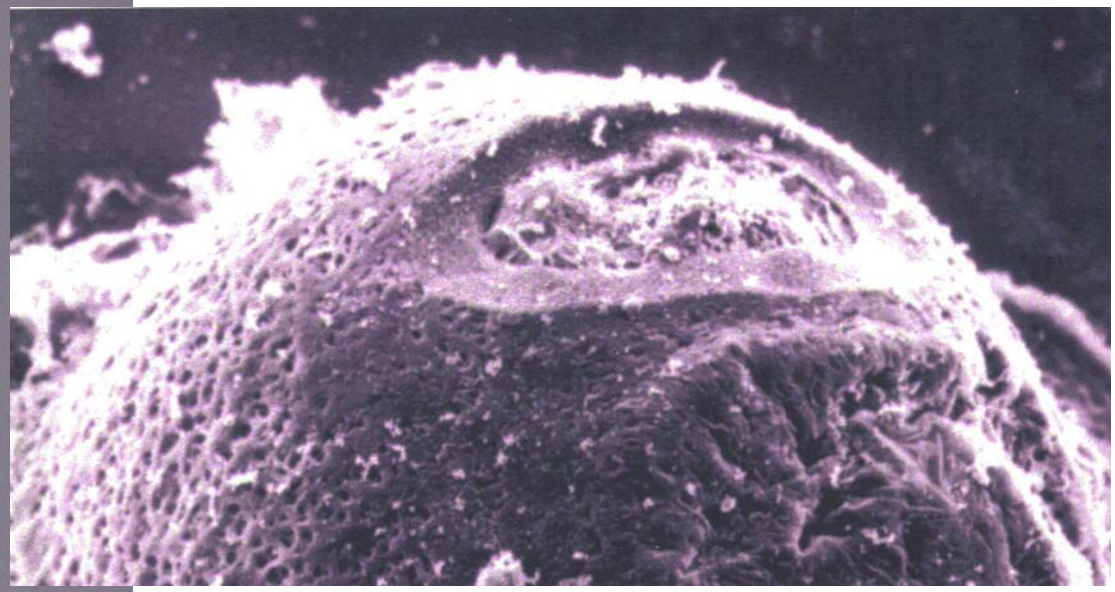


Injektionspipette
(ca. 5µm)


Intrazytoplasmatische
Spermieninjektion
(ICSI)

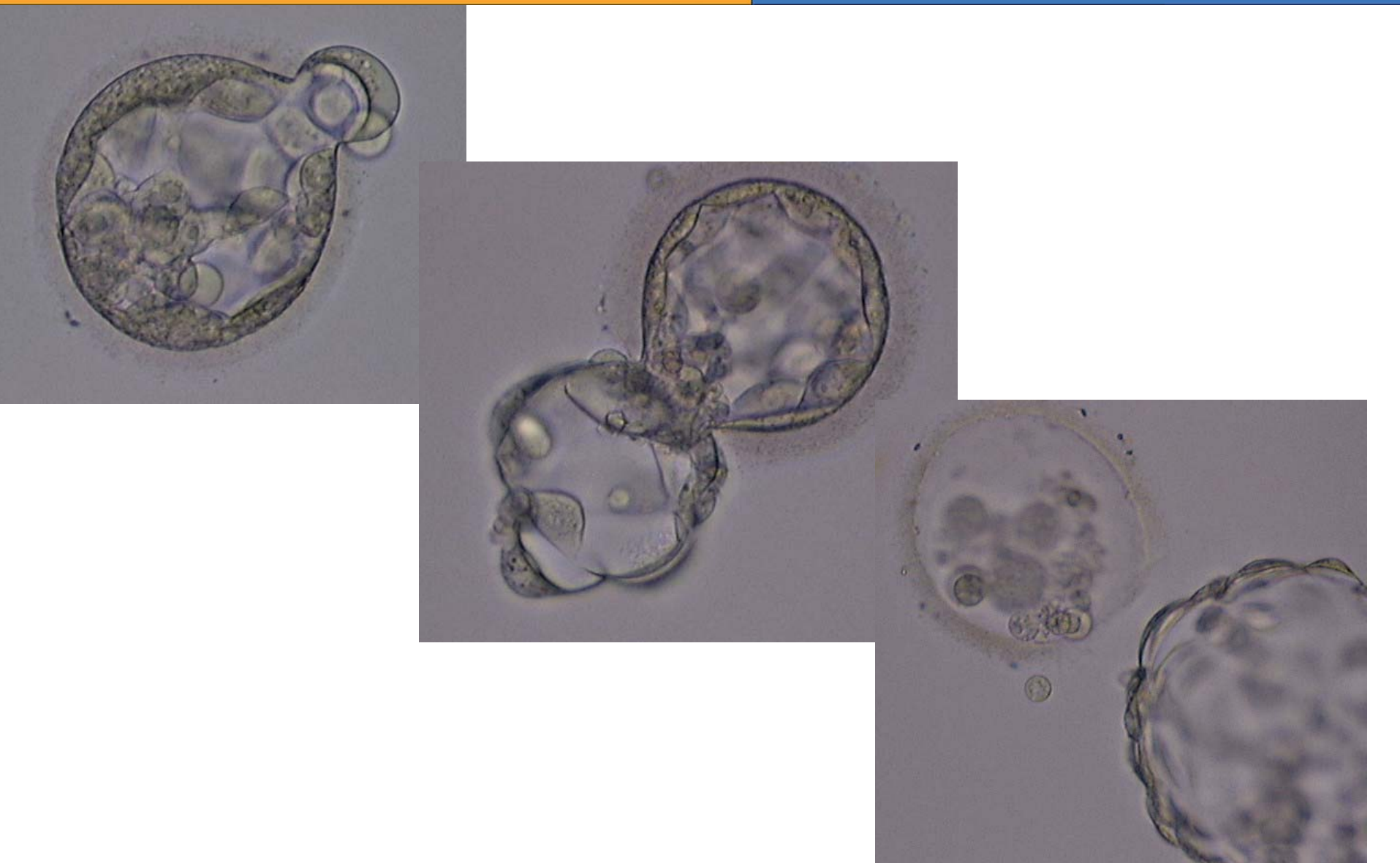
Assisted hatching:





HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Ergebnisse (Deutsches IVF-Register, 2002)

- 23936 IVF-Zyklen
- 37692 ICSI-Zyklen
- Schwangerschaftsrate:
  - 26,8% bei IVF
  - 27,2% bei ICSI
- ca. 25% Zwillinge, ca. 1,5% Drillinge, ca. 0,04% Vierlinge

Kostenübernahme durch GKV

- Seit 01.01.2004 geänderter §27a SBG 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

Mehr Babys für die Rente! Wie die Debatte

Die Stimmung schlägt um. Für Kinderlose wird es ungemütlich. Der Vorwurf: Sie spenden der Sozialversicherung zu wenig Nachwuchs. Eine Gegenrede.







„Ein Begrüßungsgeld für

Der Soziologe Hans-Peter Kohler über das Glück des



über Kinderlosigkeit ins Rutschen kam



Muß der Staat Kinder finanzieren?

Selbst liberale Ökonomen sagen ja. Allerdings dürfen Kinder nicht nur verwahrt werden. Sie brauchen Förderung.

Kinder wäre gut“

ersten Sprößlings und die Illusion staatlicher Betreuung



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.
[a]The 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.
[b]Derived from the mean IVF cost per cycle divided by the age-adjusted probability of live birth.

Connolly MP et al., Am J Manag Care 2008 (14) 598-604



Bleiben Sie gesund.
Anders wär‘ nämlich schlecht!





INSTITUTE FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE



„Erfolgs"-Raten in Deutschland

Die Erfolgsstatistik unter dem restriktiven Deutschen Gesetz ist sehr schlecht. Die Baby-Take Home-Rate nach IVF wird mit 12%, jene nach ICSI mit 10 – 12 % angegeben!

Quelle: Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundesheft Nr. 20: Ungewollte Kinderlosigkeit, ISBN 3 89606 – 151-8, ISSN 1437-5478.

Die vergleichbaren Ergebnisse an unseren Instituten sind gut 3 Mal höher!!!

Univ. Prof. Dr. H. Zech

Weiter zu: 30.01.2006 Neue Techniken zur Auswahl der besten Spermatozoen

© copyright 1999-2006 by Univ. Prof. Dr. Zech - Seite zuletzt bearbeitet am: 09.05.2006 09:54:09 - Homepage zuletzt bearbeitet am: 23.06.2006 07:54:10
Stichworte: Erfolgsraten in Deutschland, ICSI, IVF, Kinderwunsch



Offizielle „Qualitätsregister“:

- DIR (Deutschland)
- HFEA (England)
- FIFNET (Frankreich)
- SART (USA)

Baby take-home – rate nach IVF oder ICSI

Deutschland[1]*:*

15,7%

U.S.A.[2]*:*

31,9%

1: Deutsches IVF-Register 2003

2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220





HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



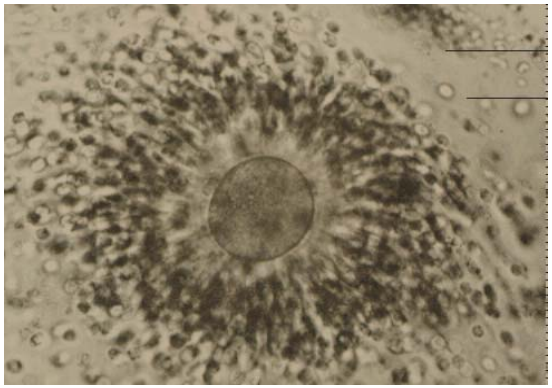
Transfer von mehr Embryonen:

- Deutschland: **2,17** Embryonen / ET (2,11 – 2,30)
- U.S.A.: **3,11** Embryonen / ET (2,88 – 3,61)

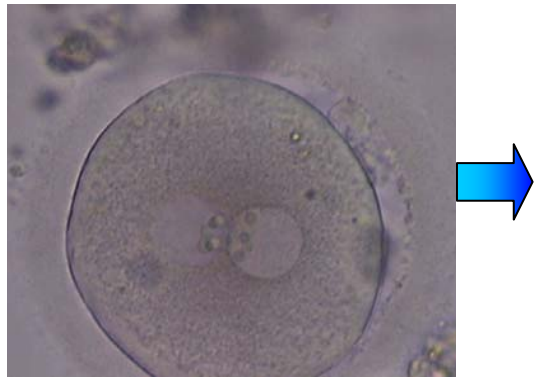
- Deutschland: **24,1**% Mehrlingsschwangerschaften
- U.S.A.: **34,9**% Mehrlingsschwangerschaften

1: Deutsches IVF-Register 2003
2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220

Oozyte + Spermium = Pronukleus-Stadium

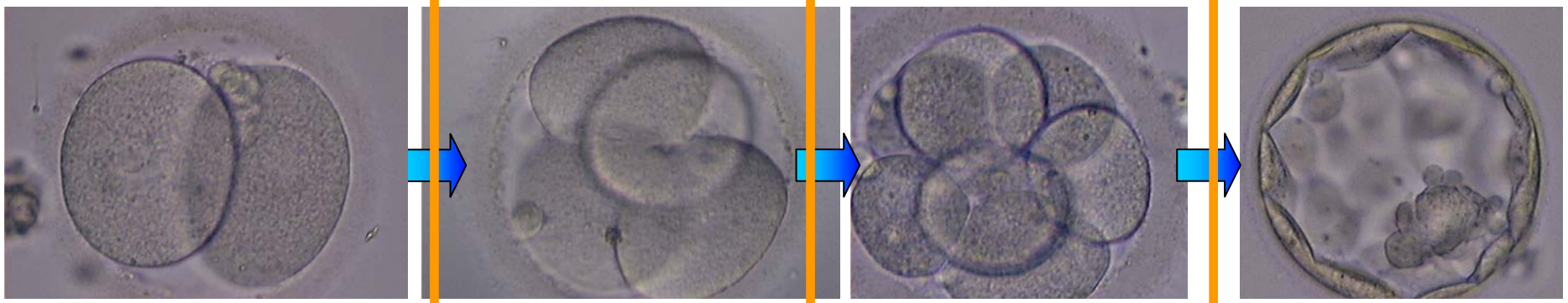






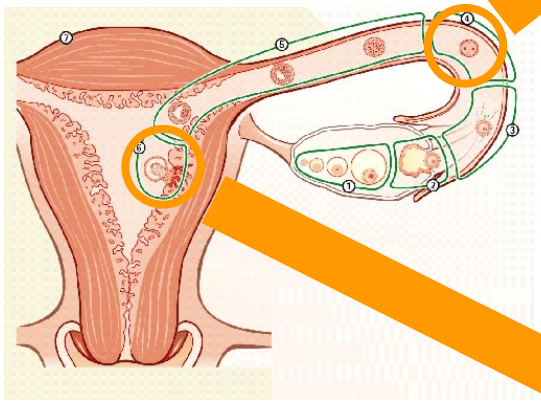
16 - 18 h

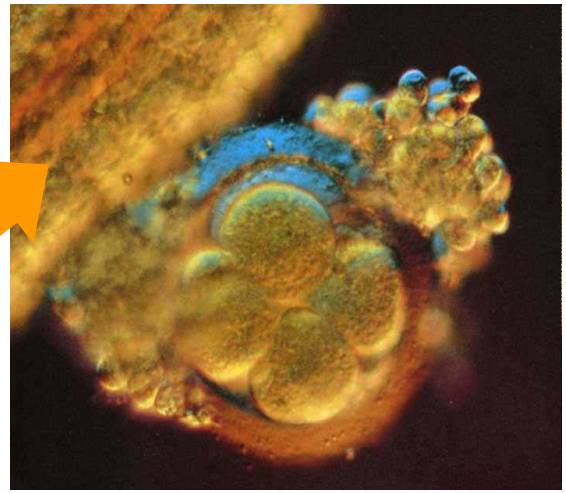
2-Zell Embryo | 4-Zell Embryo | 8-Zell Embryo | Blastozyste



24 - 36 h | Tag 2 | Tag 3 | Tag 5 - 6

Blastozystentransfer:

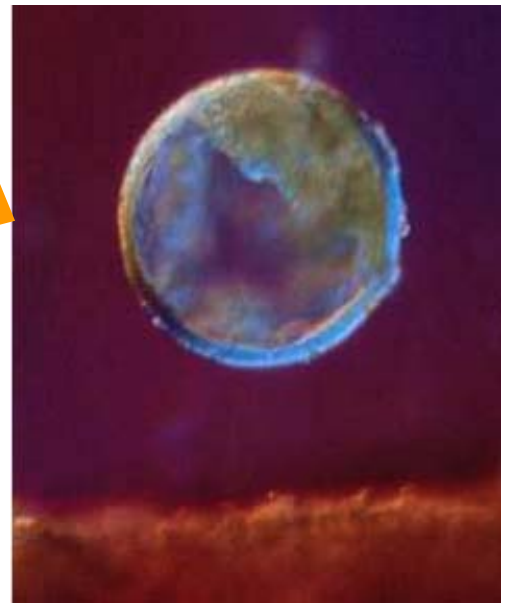




Pyruvat

Lactat

Glukose



Pyruvat

Lactat

Glukose

Gardner et al.,
Fertility and Sterility 1996 (65); 349 - 353

Blastozystentransfer:

- Entwicklung sequenzieller Kulturmedien (Tag 1+2: Pyruvat + Laktat, Tag 3-5: Glukose[1]) ermöglicht erstmals in vitro Kultur bis ins Blastozystenstadium

➔ Selektion von Embryonen mit dem höchsten Entwicklungspotential (Darwinismus), dadurch Möglichkeit des elektiven SET

➔ Bessere Synchronisation zwischen Embryo und Endometrium?

➔ Durch mögliche Kombination mit PGD Selektion euploider Embryonen für den Transfer

1: Gardner et al., Fertility and Sterility 1996 (65); 349 - 353

Blastozystentransfer:

- Verlängerung der in-vitro Kultur könnte schädliche Einflüsse haben:

➔ Veränderung der Expressionsprofile verschiedener Gene

➔ Imprinting-Defekte (10x höheres Risiko für Beckwith-Wiedemann-Syndrom bei IVF-Kindern)[1]

1: Halliday et al., Am J Hum Genet 2004 (75); 526

Aus Veterinärmedizin:

Large-offspring-syndrome



Farin et al. 2006, Theriogenology 65, 178-191

Blastozystentransfer:

➔ Kumulation negativer Einflüsse (Kultur, „handling“)

➔ **Metaanalyse (14 Studien): keine signifikanten Unterschiede bei Schwangerschaftsraten und „baby-take-home“-Raten[1]**

1: Blake et al., Hum Reprod 2004 (19); 795 - 807

Blastozystentransfer:

- IVF bei Patientinnen jünger als 36 Jahre (n=351)
- Elektiver Transfer einer Blastozyste vs. eines Embryos an Tag 3
- **„baby-take-home“-Raten 32,0% vs. 21,6%[1]**

1: Papanikolaou et al., N Engl J Med. 2006 Mar 16;354(11):1139-46

Blastozystentransfer:

- Der in einigen Studien beobachtete Anstieg der Implantationsraten lässt sich nur in einem selektierten Patientinnenkollektiv („good responder“) und der Möglichkeit der **Embryoselektion** reproduzieren

Legale „Alternative“ in Deutschland:

- Kryokonservierung von überzähligen Vorkernstadien
- Sukzessiver Transfer
- Erhöhung der kumulativen Schwangerschaftsrate pro Eizellentnahme

Präimplantationsdiagnostik

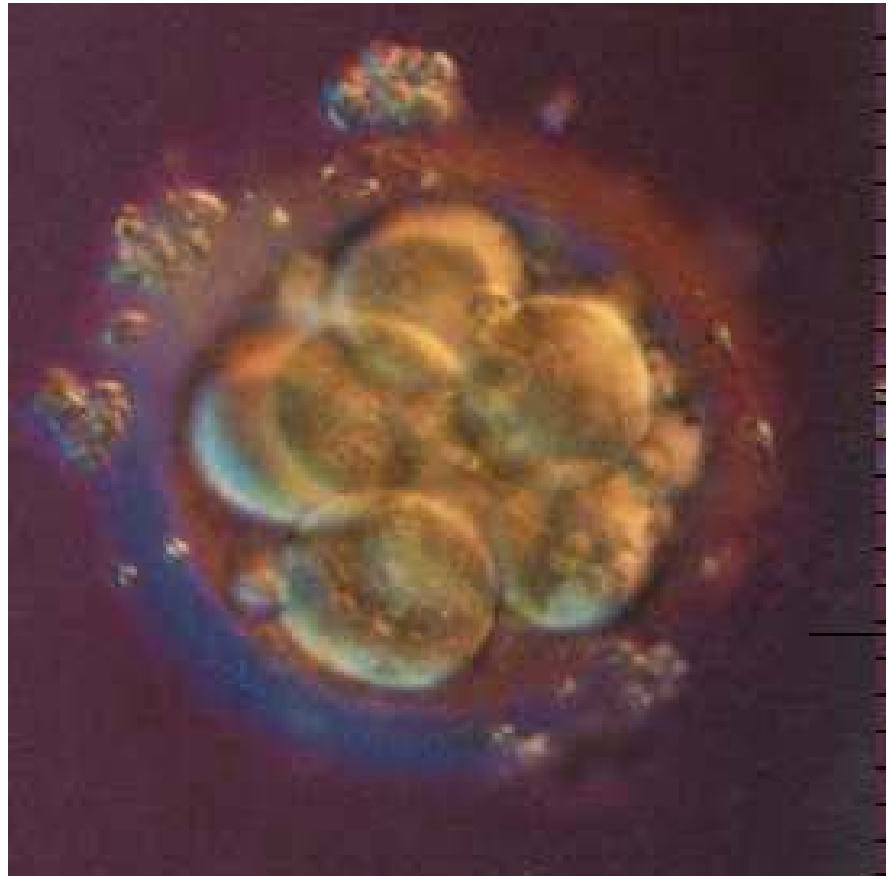
- bei nachgewiesenem hohen genetischen Risiko
- zur Aneuploidiediagnostik
- zur Erforschung der Implantation

Präimplantationsdiagnostik

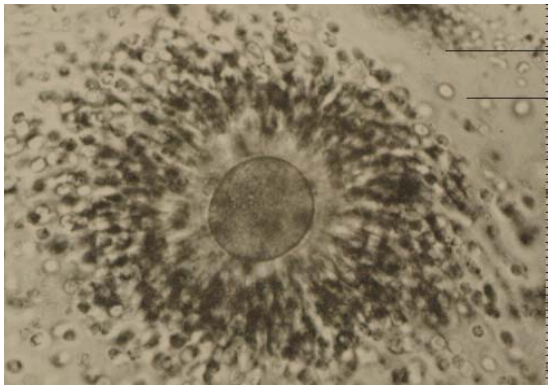
- Durch Diagnostik einzelner Zellen oder Zellbestandteile von Embryonen kann gezielt ein nicht betroffener Embryo transferiert werden
- Spätere Schwangerschaftsabbrüche und die damit verbundenen körperlichen und seelischen Belastungen können vermieden werden
- Erhöhung der Einnistungsraten und der "baby-take-home-rate"

Konsequenz:

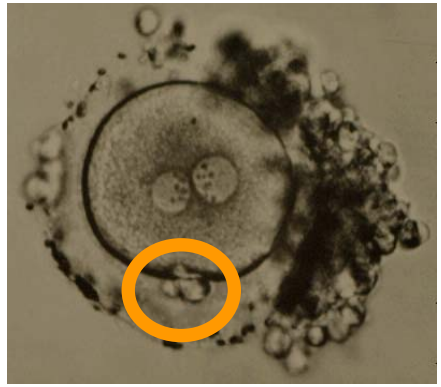




Oozyte + Spermium = Pronukleus-Stadium







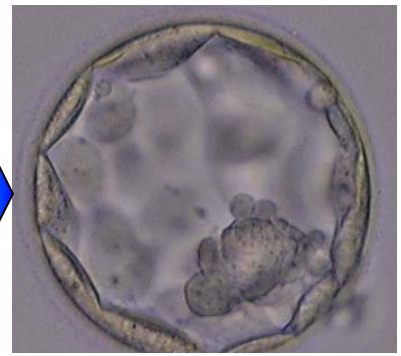
16 - 18 h

2-Zell Embryo → 4-Zell Embryo → 8-Zell Embryo → Blastozyste



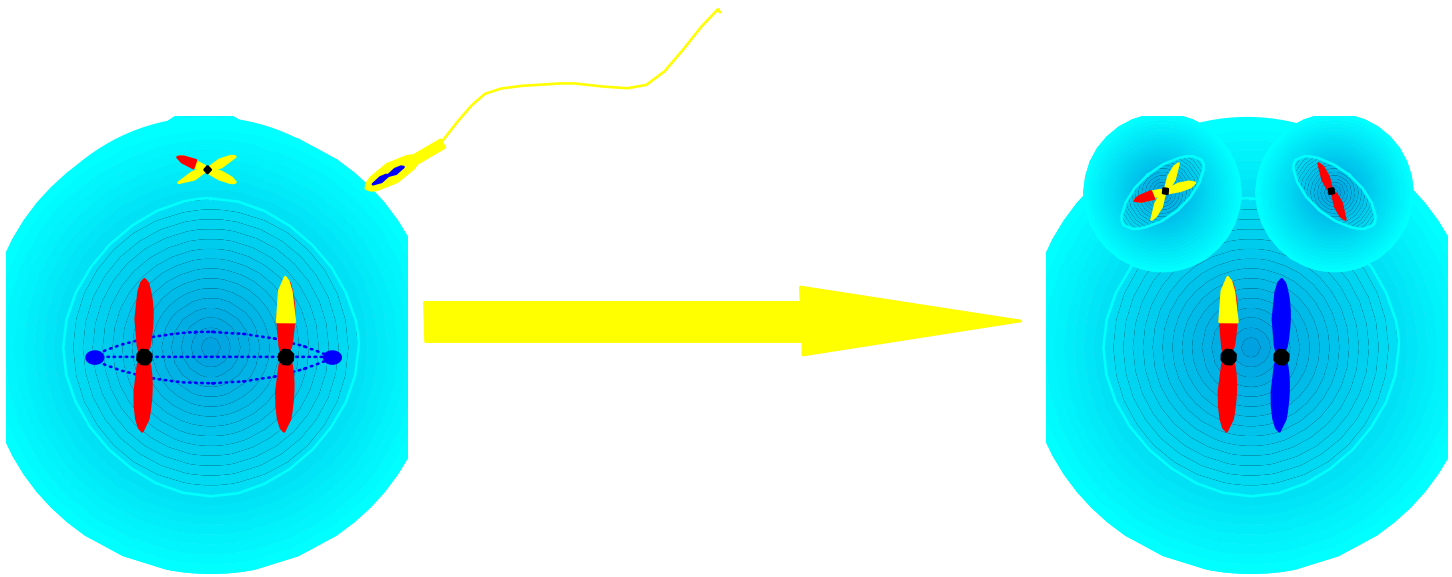






24 - 36 h | Tag 2 | Tag 3 | Tag 5 - 6

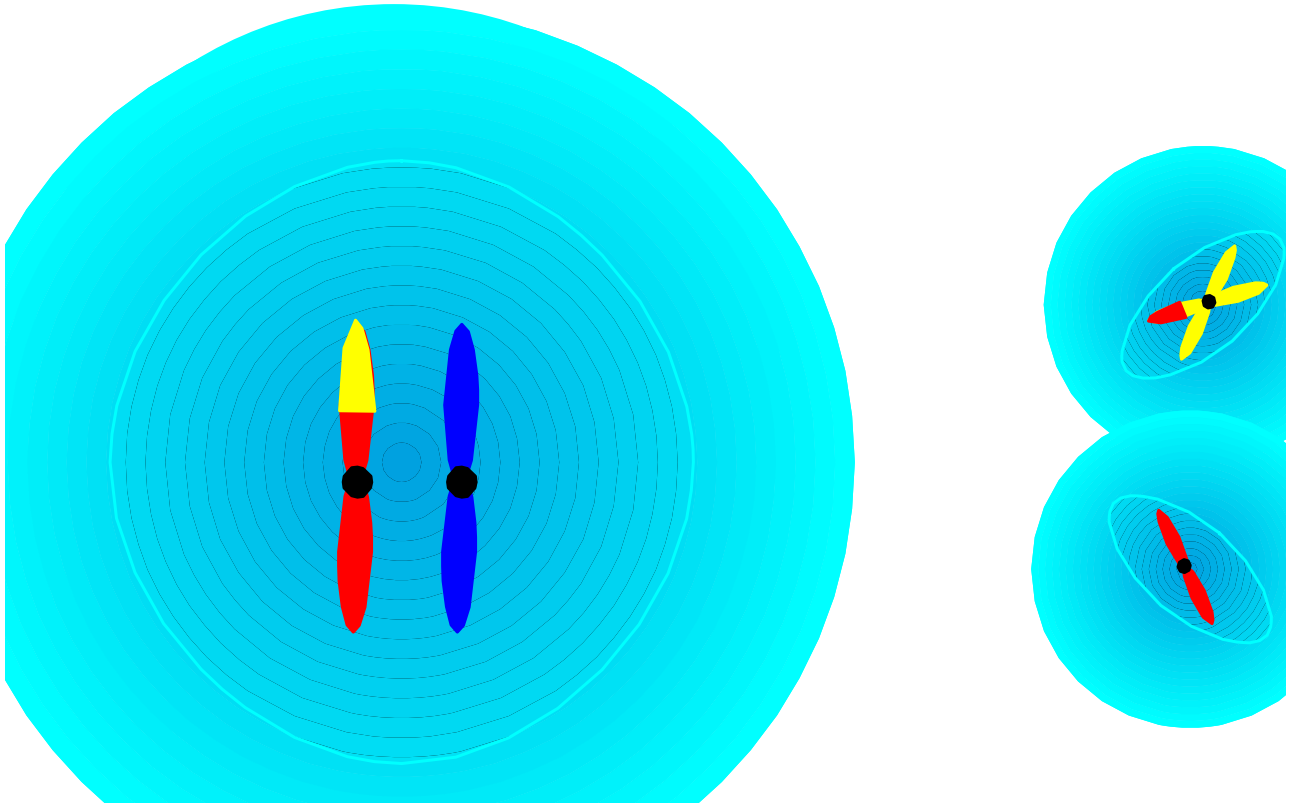
Polkörperbiopsie



Metaphase II

Telophase II

Polkörperbiopsie



Polkörperbiopsie

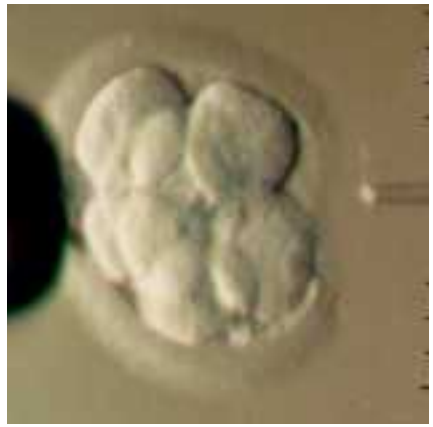
- Entfernung der Polkörper schadet nicht der weiteren Embryonalentwicklung ("Abfallprodukt" der Meiose)
- Untersuchung der Polkörper lässt lediglich Rückschlüsse auf Chromosomenfehlverteilung innerhalb der Eizelle zu. Kein Rückschluss auf die väterliche Komponente möglich

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



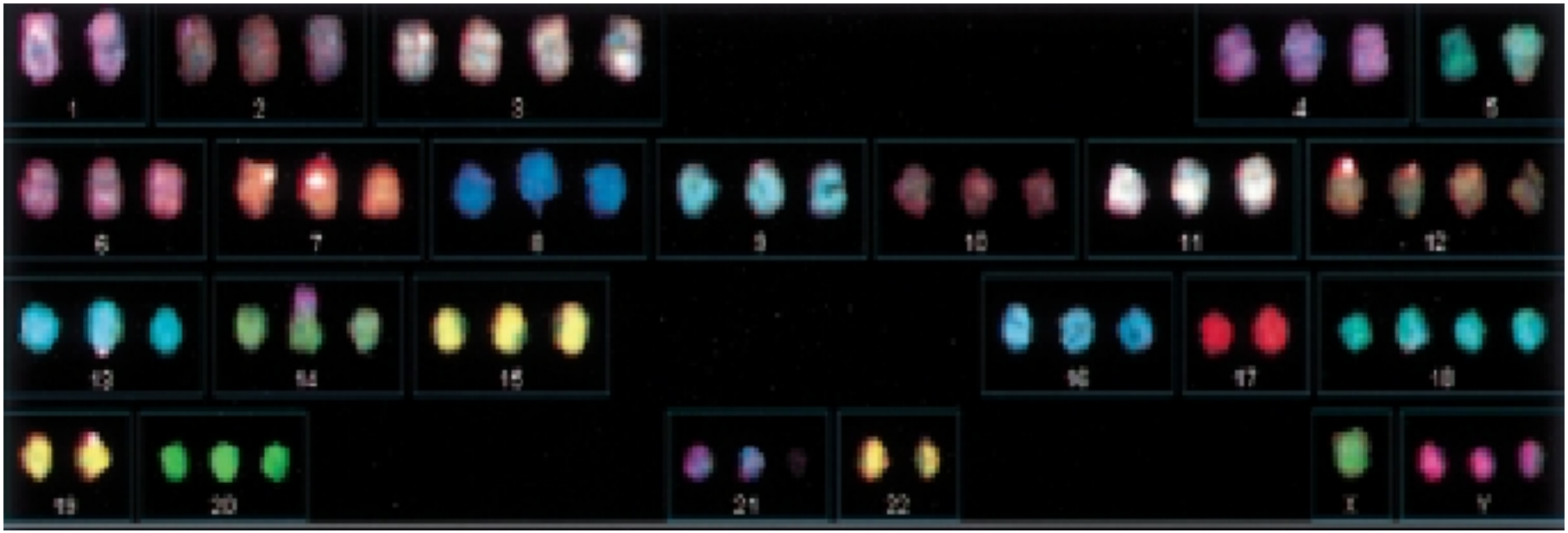
Blastomerbiopsie





Krüssel, J.S. et al. 1998, Human Reproduction 13, 2206-2211

Multicolor FISH und spectral karyotyping (SKY)



„Chaotische“ Chromosomenverteilung
einer Zelle einer Blastozyste

(Sandalinas et al., Hum Reprod. 16 (2001) 1954-1958)

Blastomerbiopsie

N = normales Allel

M = mutiertes Allel



Palmer et al. 2002, Human Reproduction 17, 25-31

Gründe für PGD:

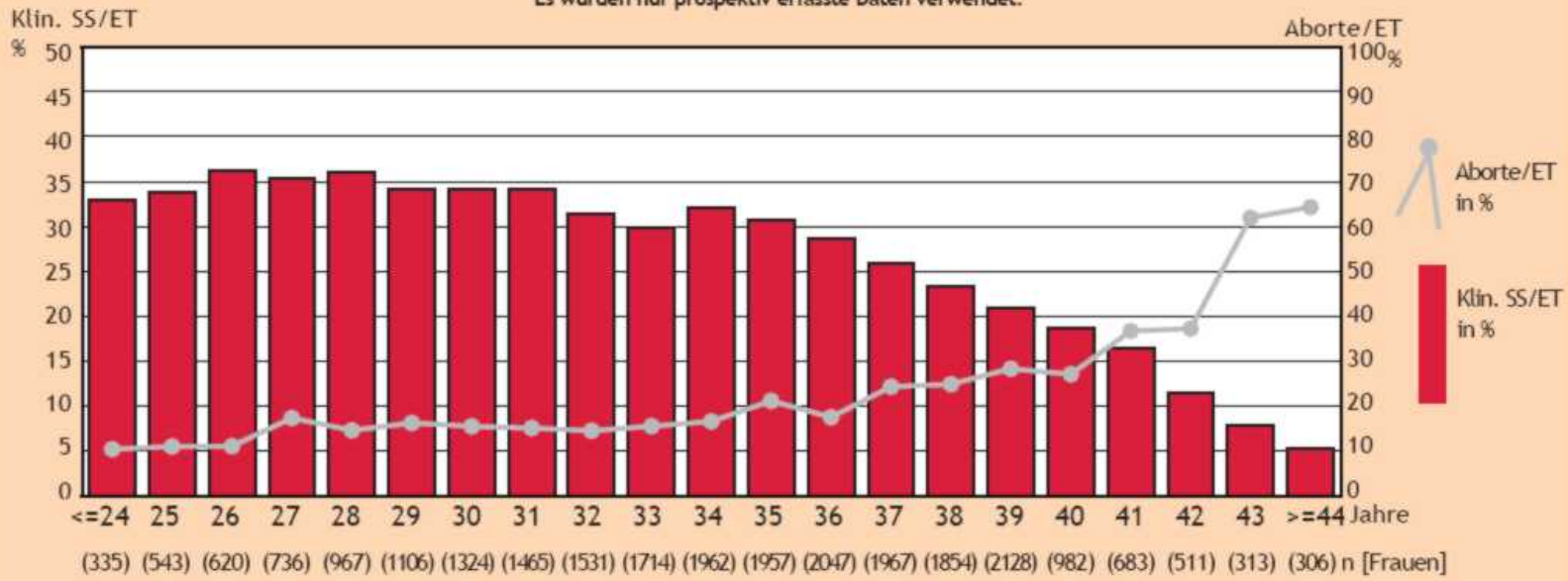
Aneuploidie (Alter der Frau, habituelle Aborte):	799	FISH
Geschlechtsbestimmung bei X-chromosomalen Erkrankungen (DMD, Hämophilie, fra-X):	294	FISH + PCR
Mukoviszidose (meist ΔF508-Mutation):	109	PCR
Translokationen:	368	FISH
Autosomal-dominante Erkrankungen:	254	PCR
Autosomal-rezessive Erkrankungen:	290	PCR
„social sexing“:	78	FISH

ESHRE PGD Consortium 2002, Human Reproduction 17, 233-246

Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit vom Alter der Frau

ICSI - 2006

Es wurden nur prospektiv erfasste Daten verwendet.



Alter in Jahren	Punktion	Gew. Eizellen (MW)	Injektion (MW)	Transf.	% d. Pkt.	Transf. Em-b. (MW)	Klin. SS	Klin. SS/Pkt. %	Klin. SS/ET %	Klin.SS/ET bei 2 transf. Emb. u. mind. 2 PN im Überschuss
< 31	5631	11,81	9,41	5320	94,48	2,04	1847	32,80	34,72	39,00
31 - 35	8629	10,48	8,43	8172	94,70	2,06	2580	29,90	31,57	39,10
36 - 40	8978	8,50	6,86	8369	93,22	2,14	2018	22,48	24,11	30,91
> 40	1813	6,18	5,02	1577	86,98	2,15	184	10,15	11,67	16,22
Gesamt	25051	9,76	7,84	23438	93,56	2,09	6629	26,46	28,28	36,68

Aneuploidiescreening

- Die Schwangerschaftsrate bei der IVF-Therapie nimmt mit zunehmendem Alter der Frau deutlich ab, die Abortrate nimmt zu
- Mögliche Ursache hierfür:
  erhöhte Rate an Trisomien maternalen Ursprungs, bzw. erhöhte Rate an Aneuploidien in Oozyten und in Präimplantationsembryonen

Fisher et al. 1995, Am. J. Hum. Genet. 56, 669-675; Hassold et al. 1985, Hum. Genet. 70, 11-17
Dailey et al. 1996, Am. J. Hum. Genet. 59, 176-184
Munne et al. 1995, Fertil. Steril. 64, 382-391

Aneuploidiescreening

	PGD-Gruppe (n = 117)	Kontrollgruppe (n = 117)
Klinische Schwangerschaften (pos. HA / transferierter Embryo)	17,8%	13,7%
Abortrate (keine HA / pos. HA)	9,6%*	24,2%*
Weiterlaufende Schwangerschaft und geborene Kinder / transferierte Embryonen	16,1%** (57/354)	10,5%** (43/408)

*, **: $p < 0,05$

Munne et al. 1999 Human Reproduction 14, 2191 - 2199

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF



- ESchG: Bestraft wird, wer...
  - §1 Abs.1 Nr.3: es unternimmt, innerhalb eines Zyklus mehr als drei Embryonen auf eine Frau zu übertragen
  - §1 Abs.1 Nr.5: es unternimmt, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen
  - §2 Abs.2: Ebenso wird bestraft, wer zu einem anderen Zweck als der Herbeiführung einer Schwangerschaft bewirkt, dass sich ein menschlicher Embryo extrakorporal weiterentwickelt

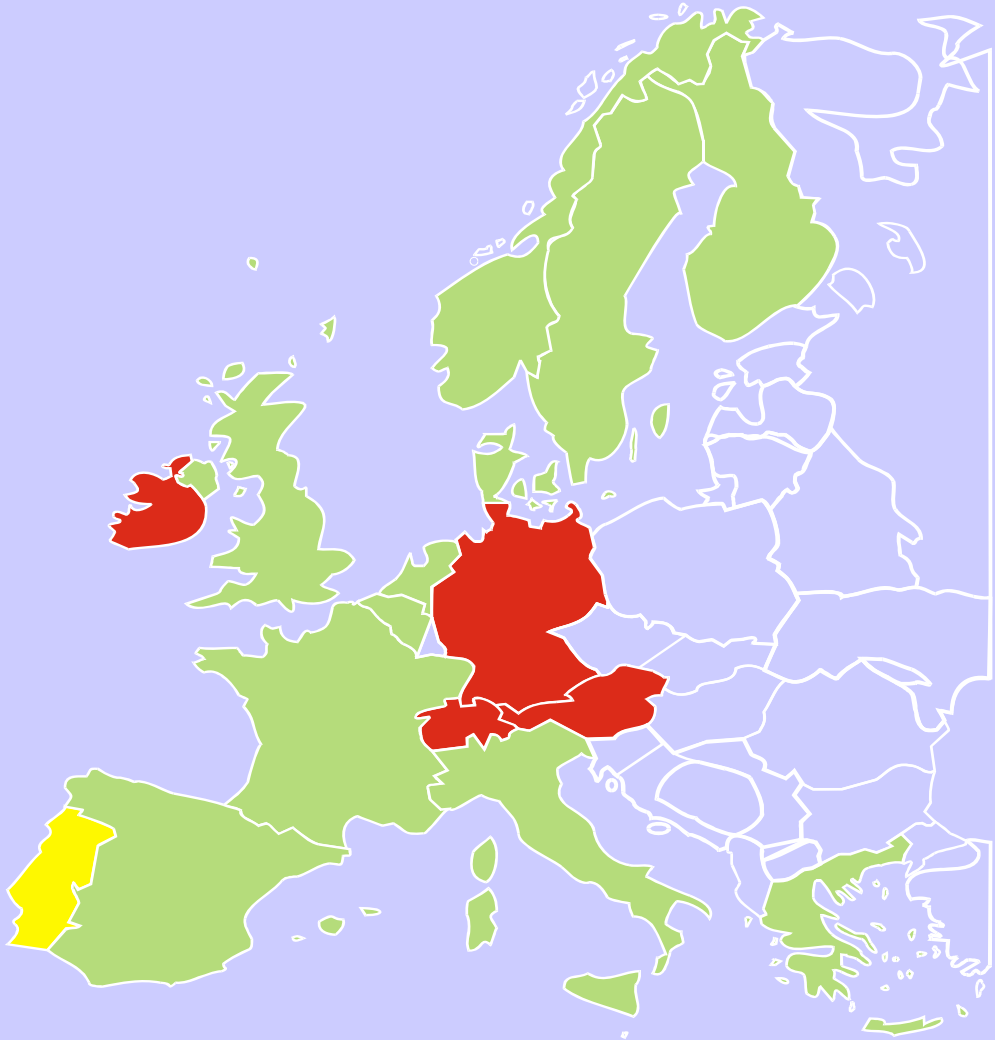
1: Gesetz zum Schutze von Embryonen (ESchG), Deutscher Bundestag, 13.12.1990

- Transfer von mehr Embryonen
  - Blastozystentransfer
- Präimplantationsdiagnostik (bis auf PKD)

➔ **Sind in Deutschland unter den gegebenen Gesetzen nicht sinnvoll einsetzbar**

PGD in Europa

- PGD erlaubt
- PGD in der Diskussion
- PGD verboten
- Keine Information

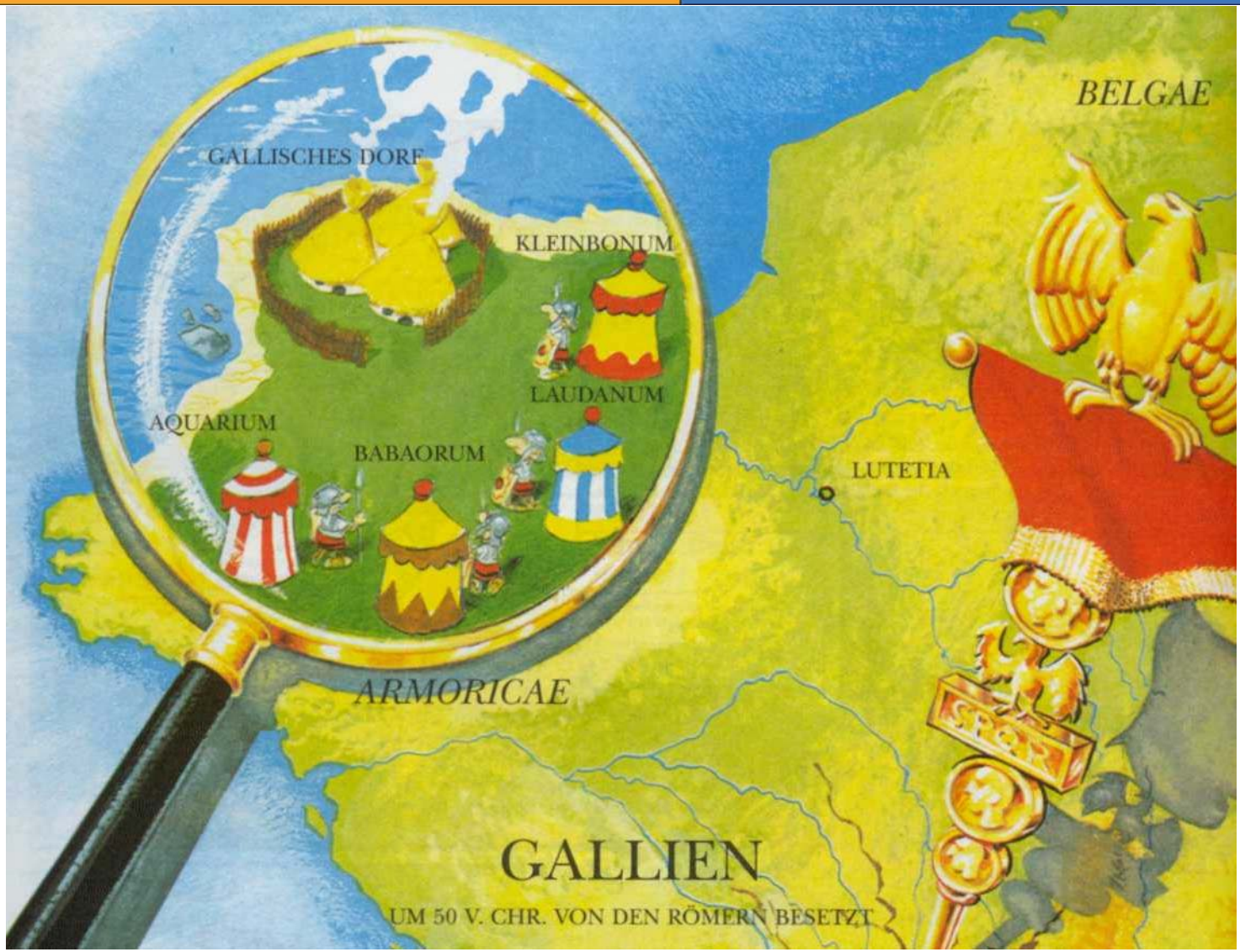


Schlussbericht der Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin“, 14.05.2002

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf




BELGAE
GALLISCHES DORF
KLEINBONUM
LAUDANUM
AQUARIUM
BABAORUM
LUTETIA
ARMORICAE
GALLIEN
UM 50 V. CHR. VON DEN RÖMERN BESETZT

Deutschland[1]*:*

15,7%

U.S.A.[2]*:*

31,9%

1: Deutsches IVF-Register 2003

2: SART, Fertility and Sterility 2004, 81(5), 1207-1220

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf





Die Entwicklung des
Präimplantationsembryos,
der maternal-fetale Dialog und
die embryonale Implantation werden,
zumindest teilweise,
von **Zytokinen**
und **Wachstumsfaktoren** beeinflusst

HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Wer profitiert von diesen Methoden?

- Patientinnen mit erhöhtem Risiko für Aneuploidien:
  - Alter der Frau > 35J
  - Habituelle Aborte
- hauptsächlich Patientinnen mit einer ausreichenden Anzahl von
  - Eizellen
  - Embryonen

➔ **„good responder“**

Ausschließlich im Ausland möglich:

- Eizellspende:
  - Premature ovarial failure, Klimakterium praecox
  - Nach Ovarektomie
  - Nach CHT und/oder Radiatio (ohne prophylaktische Kryokonservierung von Ovargewebe)
  - Swyer-Syndrom
- Leihmutterschaft:
  - Nach Hysterektomie
  - bei MRK-Syndrom
- PGD bei genetischer Prädisposition (Duchenne, Mukoviszidose etc.)

Was spricht gegen Behandlung im Ausland?

- Aufwand:
  - Räumliche Entfernung
  - Sprachschwierigkeiten
- Stigmatisierung
- Kosten:
  - In Deutschland Kosten für 1 Zyklus ICSI (Eigenbeteiligung bei GKV-Patientinnen) ca. 1300-1500€, Kryo ca. 500€
  - Im Ausland meist Selbstzahlerstatus, ca. 3000-5000€, PGD ca. 3000-5000€, Eizellspende ca. 5000-10000€
  - Reisekosten

Sind Paare bei Behandlung in Deutschland benachteiligt?

- Nach Änderung des §27a SGB V sind die Kosten für Kinderwunschbehandlung in Deutschland zwar deutlich gestiegen, im Vergleich zum Ausland aber immer noch moderat
- Benachteiligt sind Patientinnen, die Leihmutterschaft, Eizellspende oder PGD benötigen
- Benachteiligt sind nicht (miteinander) verheiratete Paare
- Blastozystenkultur und Aneuploidiescreening sind evtentuell bei einem selektierten Kollektiv sinnvoll

Fazit

Es ist vieles möglich

Es ist manches sinnvoll

Es ist meistens verboten

HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Was kann man gegen tun?

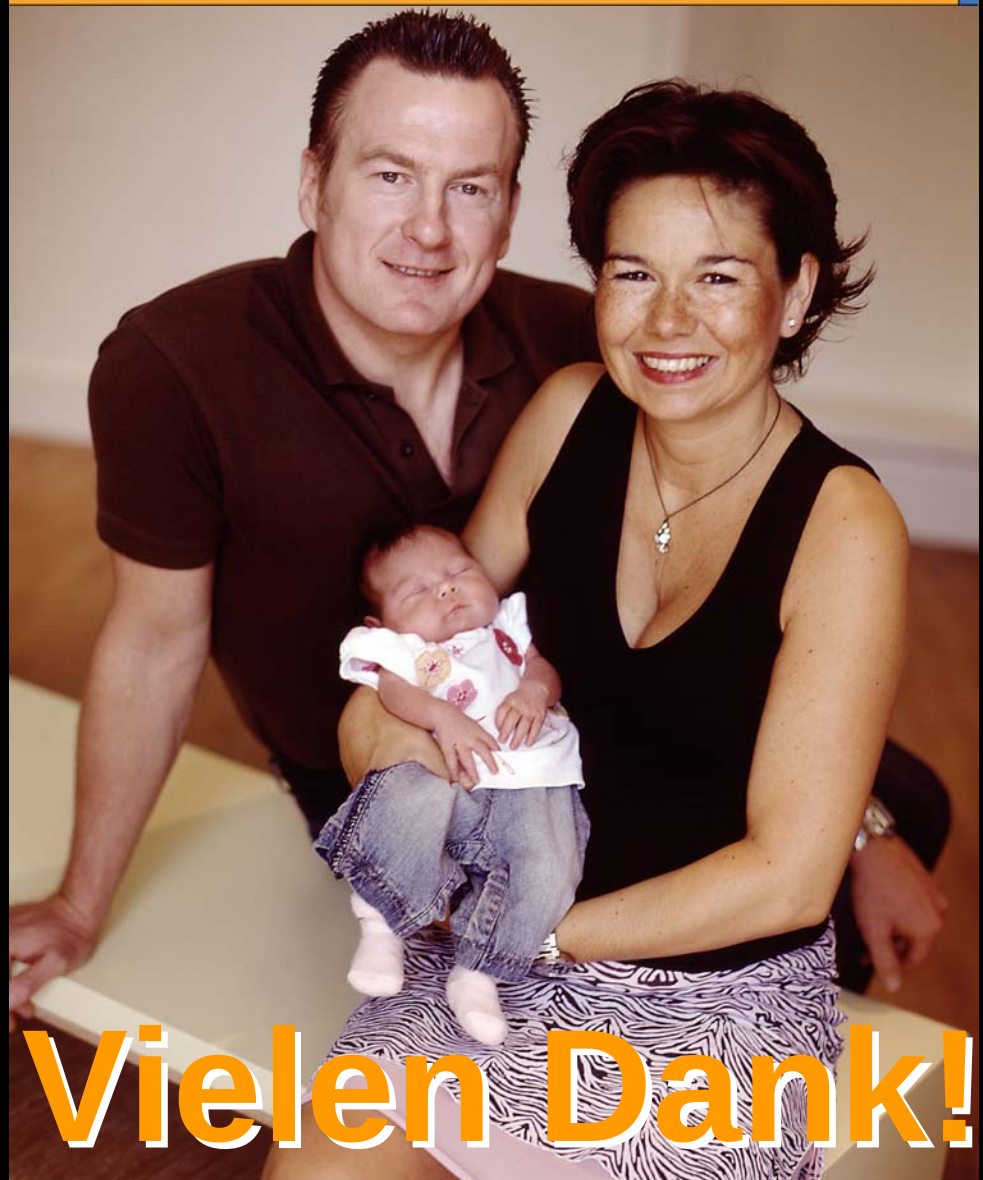


HEINRICH HEINE UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



UniKiD
Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Vielen Dank!