

Neuere Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin

Impulsreferat

Deutscher Ethikrat, 22. Juli 2010

Regine Kollek

Forschungsschwerpunkt

Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt
(FSP BIOGUM)

Universität Hamburg



1. Einleitung

□ Enquete-Kommission „Recht und Ethik der modernen Medizin

- Schlussbericht, u. a. zu den Themenfeldern
In vitro-Fertilisation und Präimplantationsdiagnostik (Drucksache 14/9020; Mai 2002)



Deutscher Bundestag

□ Nationaler Ethikrat:

- Stellungnahme: Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft (Januar 2003)
- Polkörperdiagnostik (Juni 2004)

Nationaler Ethikrat



1. Einleitung

- Erneuter Diskussionsbedarf durch Entwicklung
 - wissenschaftlich-technischer Möglichkeiten im Bereich der Reproduktionsmedizin
 - des Ethikdiskurses
 - der Rechtsprechung

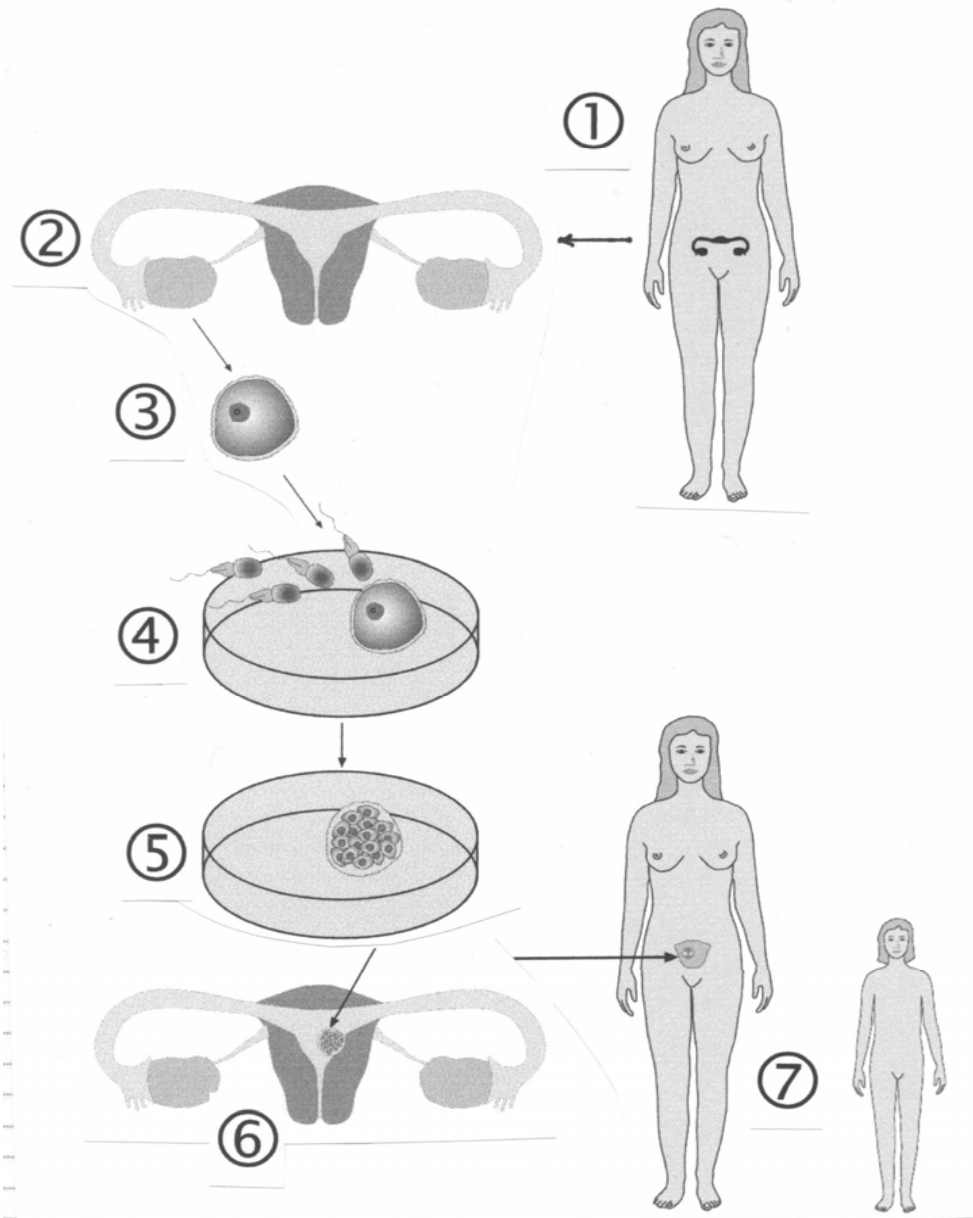
- Stand der Entwicklung reproduktionsmedizinischer Techniken

- Schlussfolgerungen und offene Fragen vor dem Hintergrund des BGH-Urteils zur PID

Inhalt

1. Einleitung
2. Entwicklung der Reproduktionsmedizin
 - 2.1 In vitro-Fertilisation
 - 2.2 Polkörperdiagnostik
 - 2.3 Präimplantationsdiagnostik
 - 2.4 Blastozysten Kultivierung und Single Embryo Transfer
3. Schlussfolgerungen

In-vitro-Fertilisation



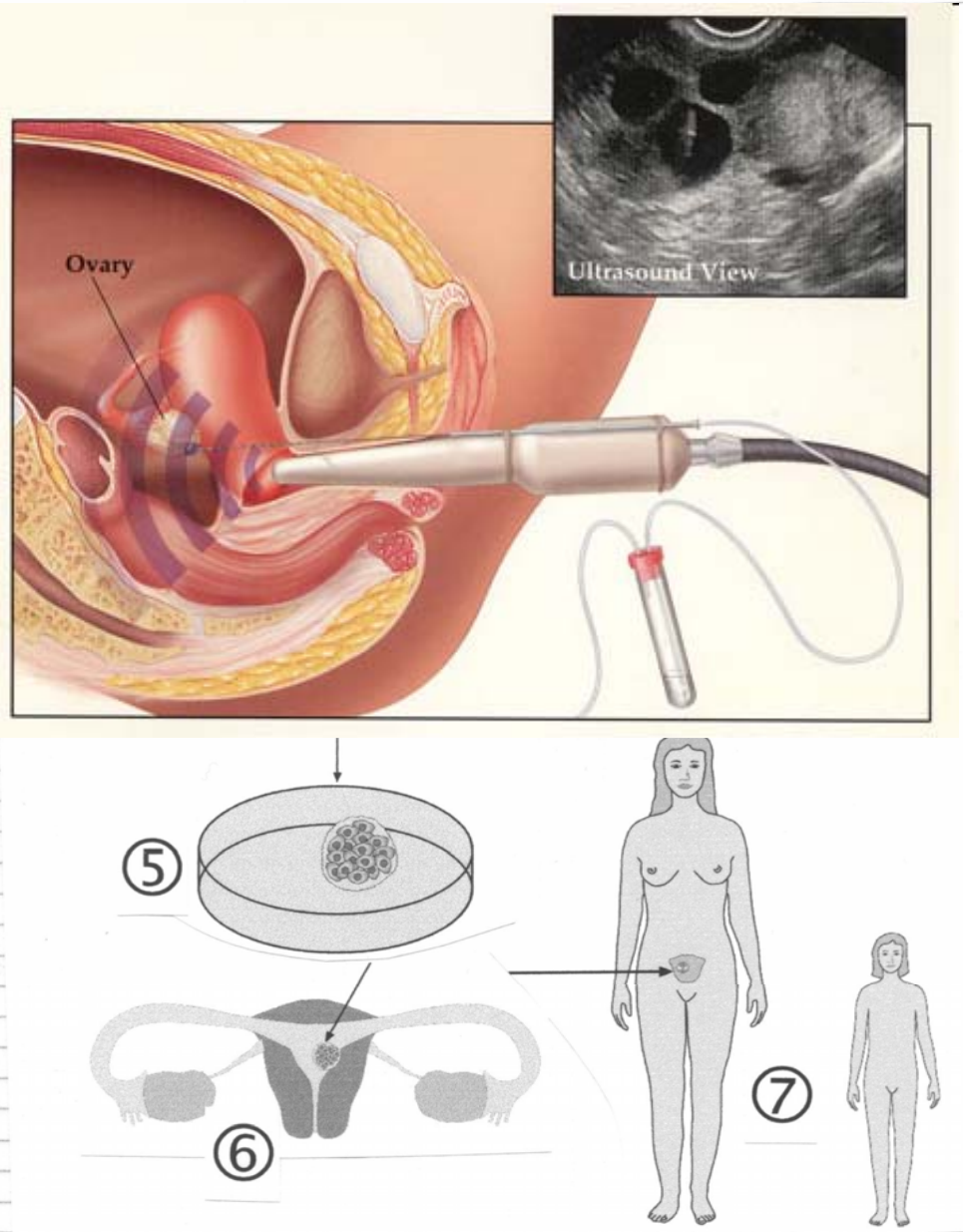
IVF – Verfahren (I):

- **Hormonelle Stimulation (Frau)**
 - durchschnittliche 8-10 Tage
 - meist Spritzen und Nasenspray

Behandlung zunehmend individualisiert:

 - Angepasste Dosierung der Medikamente (Reifung optimaler Zahl von Eibläschen)
 - bei Bedarf genetische Marker, Hormontests
- **Überwachung der Eierstocksfunktion**
 - Ultraschall und Hormon-Bestimmungen
- **Auslösung des Eisprungs**
 - nach ausreichender Eireifung

In-vitro-Fertilisation



IVF – Verfahren (II):

- **Punktion der Eibläschen:**
 - nach ca. 35 Stunden im Rahmen einer Kurznarkose
 - Absaugen der Eizellen
 - Nach kurzer Ruhezeit kann Patientin nach Hause
- **Insemination**
 - durchschnittlich 8 Eizellen
 - Spermien vom Partner/Spender
- **Inkubation inseminierter Eizellen im Brutschrank**
 - Feststellung der Befruchtung nach 20-24 Stunden
 - Vorkernstadien (gelten nicht als Embryo)
- **Selektion zur Weiterkultivierung**
 - 2-3 befruchtete Eizellen
- **Einfrieren nicht verwendeter Vorkernstadien**

2.1 In vitro-Fertilisation



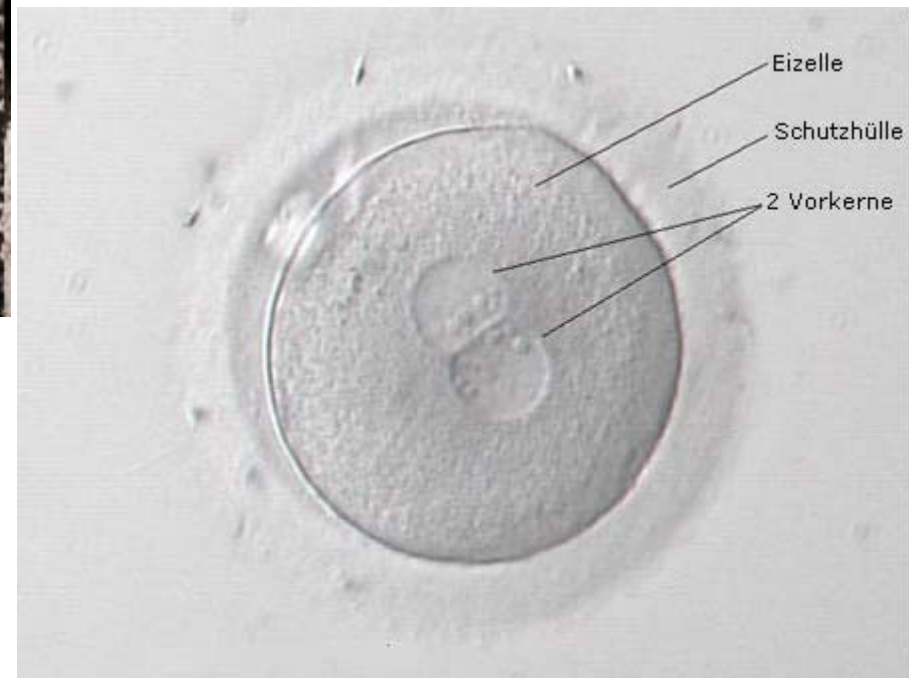
Verschmelzung von Ei- und Samenzelle

Befruchtete Eizelle im Vorkernstadium:

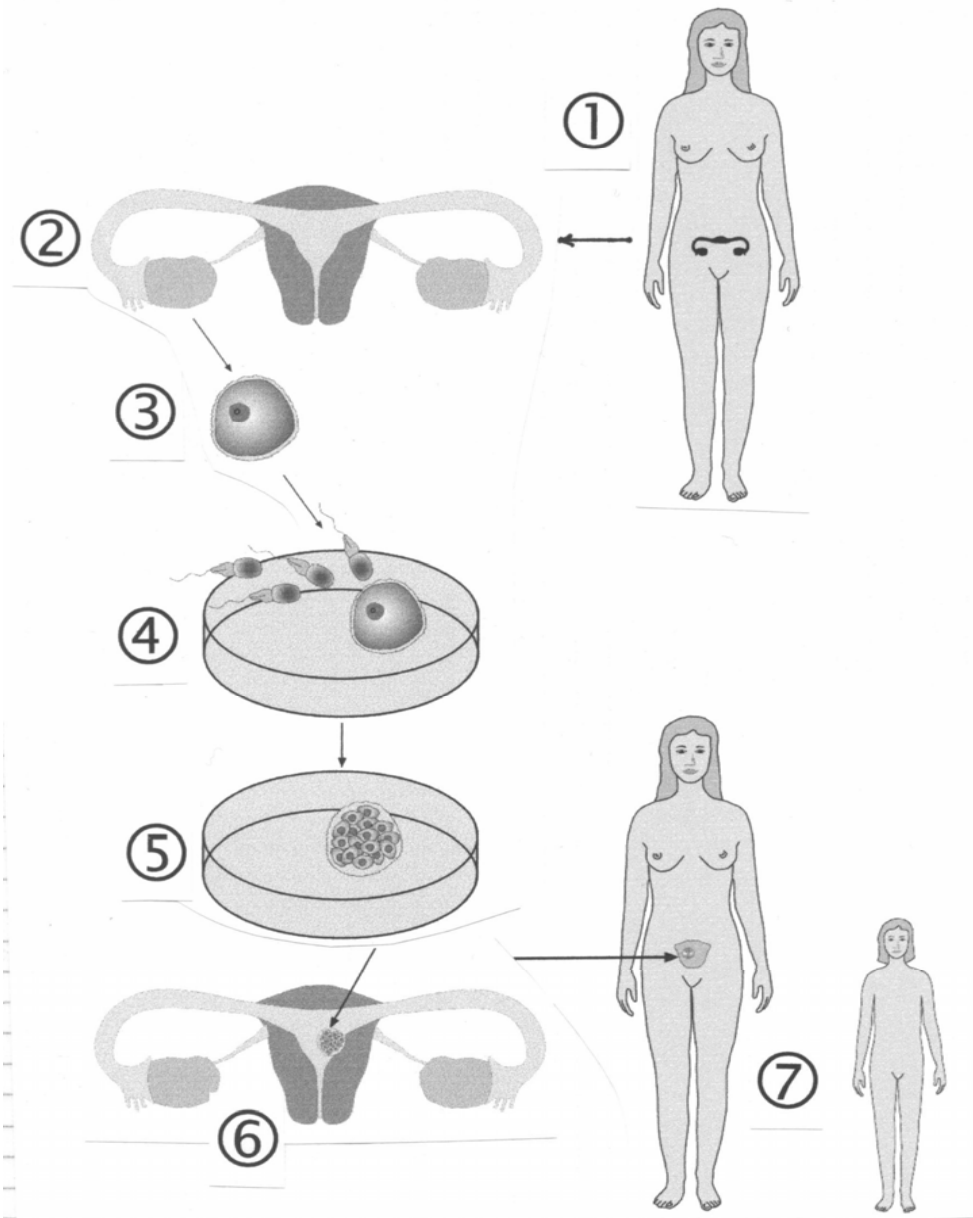
ca. 20 bis 24 nach Befruchtung.

Ein Vorkern enthält die Erbsubstanz der Mutter, die andere die des Vaters.

Quelle: www.kinderwunsch-regensburg.de



In-vitro-Fertilisation



IVF – Verfahren (III):

- Transfer von Embryonen
 - Nach 2-3 Tagen
 - In der Regel: 2 Embryonen
 - Ausnahme: 3 Embryonen
- Schwangerschaftstest
 - nach ca. 14 Tagen
 - „biochemische“ Schwangerschaft
- Fruchtanlage in Gebärmutter erkennbar:
 - nach ca. 3 Wochen mit Hilfe von Ultraschall
- Erste Herztöne:
 - ca. in der 7. Woche
 - „klinische“ Schwangerschaft

2.1 In vitro-Fertilisation



ICSI:

Intra-
cytoplasmatische
Spermainjektion

Injektion des
Spermiums
mit Hilfe einer
feinen Kanüle
in die Eizelle



Leitseite

Einführung

Aktuelles

Personelles

Jahresberichte

Zentren

links

Software

Satzung

divers

Kontakt

Impressum

optimiert für

l-explorer ab 7.0

1024 x 768

Zugriffe seit 22-01-03

127.070

update 16-11-2009

Deutsches IVF-Register e.V.

Leitseite

<http://www.deutsches-ivf-register.de/>

willkommen

welcome

bienvenue

auf dem Portal des Deutschen IVF Registers e.V. - einer Maßnahme zur
Qualitätssicherung in der humanen Reproduktionsmedizin in Deutschland
angesiedelt an der Ärztekammer Schleswig-Holstein



Dieses Portal ist seit dem 24. November 2002 freigeschaltet. Sollten Fehler in der Benutzerführung
oder Darstellung auftreten, sind wir für Anregungen und Hinweise dankbar.

[Kontakt](#)

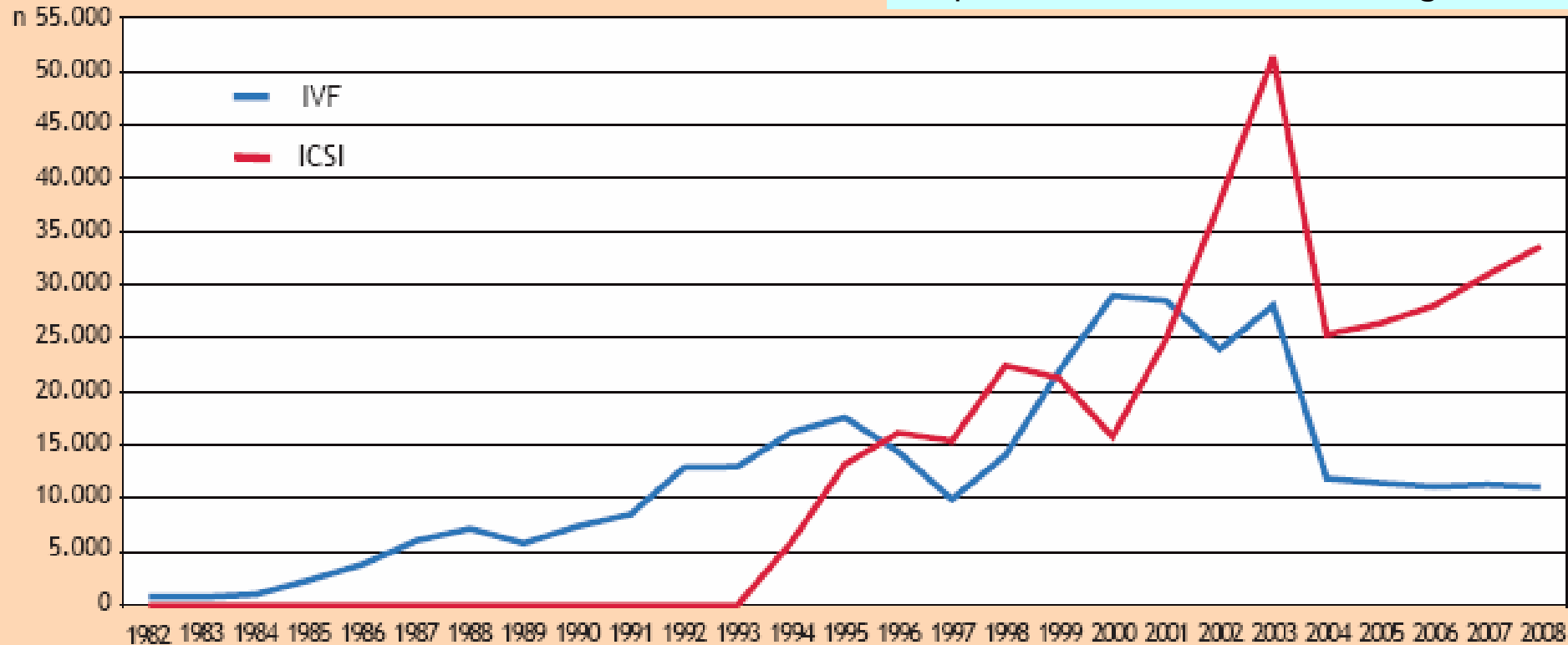
Copyright © 2002 - update 16-11-2009



Anzahl der Follikelpunktionen 2008

IVF, ICSI

<http://www.deutsches-ivf-register.de/>



	1982	1986	1990	1994	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
IVF	742	3.806	7.343	16.175	14.344	9.898	14.024	21.880	28.945	28.506	23.936	28.058	11.848	11.410	11.082	11.362	11.048
ICSI				5.856	16.108	15.361	22.420	21.244	15.752	24.897	37.692	51.389	25.339	26.370	28.015	31.452	33.591
Gesamt*	742	3.806	7.343	22.031	30.452	25.259	37.933	44.086	45.487	54.098	62.306	80.434	37.633	38.382	39.769	43.612	45.461

*) In der Gesamtsumme ist jeweils auch der Wert für IVF/ICSI enthalten, für 2008 waren dies z. B. 822 Punktionen.

Es wurden prospektiv und retrospektiv erfasste Daten verwendet.

IVF

Transfer	
10.218	96,51 %
(pro IVF-Behandlung: 89,93 %)	

Klin SS/ET	
3.114	30,48 %

Geburt	Abort	EU
1.991	666	71
63,94 %	21,39 %	2,28 %

Noch nicht erfasst	
386	12,40 %

Einling	
1.528	76,75 %

Zwilling	
446	22,40 %

Drilling	
16	0,80 %

Vierling	
1***	0,05 %

ICSI

Transfer	
29.296	96,66 %
(pro ICSI-Behandlung: 93,15 %)	

Klin SS/ET	
8.487	28,97 %

Geburt	Abort	EU
5.547	1.740	141
65,36 %	20,50 %	1,66 %

Noch nicht erfasst	
1.059	12,48 %

Einling	
4.376	78,89 %

Zwilling	
1.142	20,59 %

Drilling	
29	0,52 %

Vierling	
0	0,00 %

IVF/ICSI

Transfer	
761	95,72 %
(pro IVF/ICSI-Behandlung: 95,36 %)	

Klin SS/ET	
247	32,46 %

Geburt	Abort	EU
178	37	4
72,06 %	14,98 %	1,62 %

Noch nicht erfasst	
28	11,34 %

Einling	
144	80,90 %

Zwilling	
33	18,54 %

Drilling	
1	0,56 %

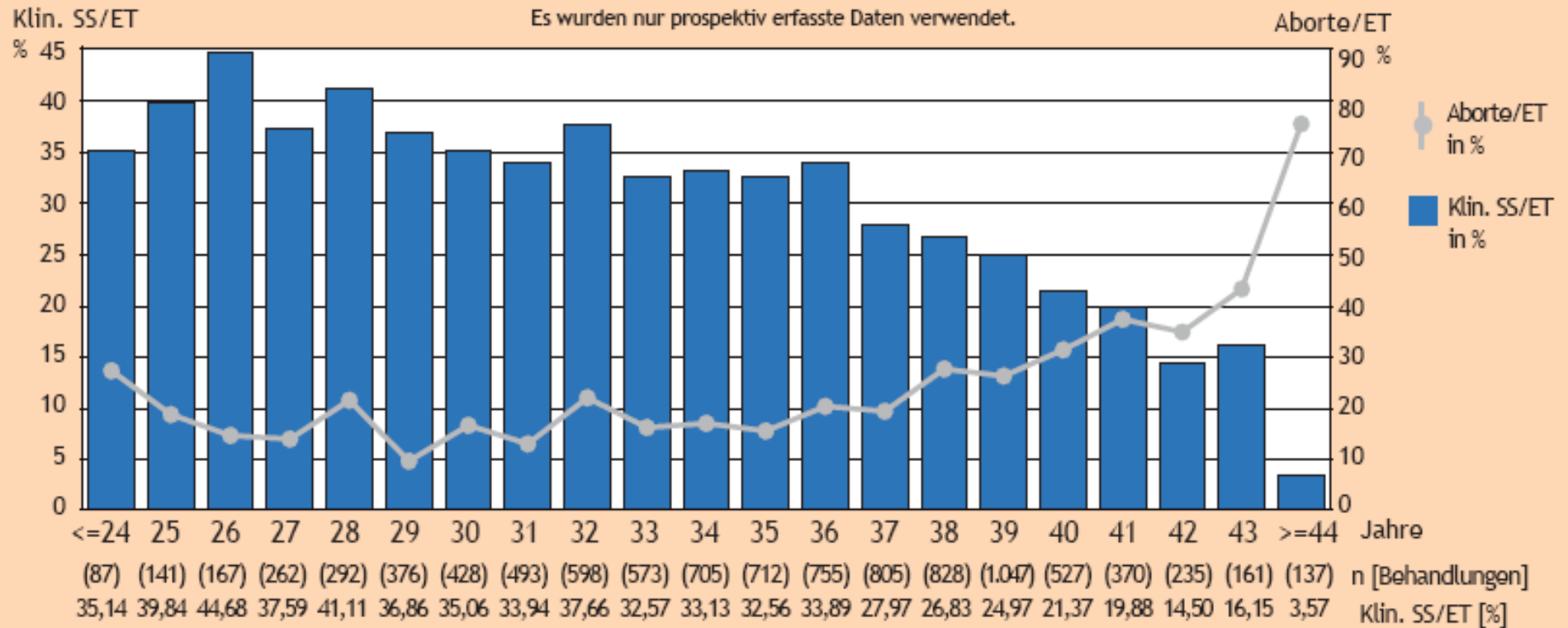
Vierling	
0	0,00 %

D.I.R.-Kurzstatistik 2007
 Deutsches IVF-Register
 Stand: 04.09.2009



Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit vom Alter der Frau

IVF - 2008



Alter in Jahren	Punktion	Gew. Eizellen (MW)	Insemin. (MW)	Transf.	Transf./ Pkt. %	Transf. Emb. (MW)	Klin. SS	Klin. SS/Pkt. %	Klin. SS/ET %	Klin.SS/ET bei 2 transf. Emb. u. mind. 2 PN im Überschuss %
<= 29	1.325	11,57	11,24	1.177	88,83	2,02	459	34,64	39,00	43,48
30 - 34	2.797	10,03	9,79	2.540	90,81	2,02	874	31,25	34,41	38,98
35 - 39	4.147	8,38	8,18	3.696	89,12	2,08	1.067	25,73	28,87	35,40
>= 40	1.430	6,48	6,35	1.237	86,50	2,18	219	15,45	17,70	19,11
Gesamt	9.699	9,01	8,79	8.650	89,18	2,07	2.619	27,02	30,28	37,29

Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit vom Alter der Frau

IVF - 2008



Alter in Jahren	Punktion	Gew. Eizellen (MW)	Insemin. (MW)	Iranst.	Iranst./ PKT. %	Iranst. Emb. (MW)	Klin. SS	Klin. SS/PKT. %	Klin. SS/ET %	Klin.SS/ET bei 2 transf. Emb. u. mind. 2 PN im Überschuss %
<= 29	1.325	11,57	11,24	1.177	88,83	2,02	459	34,64	39,00	43,48
30 - 34	2.797	10,03	9,79	2.540	90,81	2,02	874	31,25	34,41	38,98
35 - 39	4.147	8,38	8,18	3.696	89,12	2,08	1.067	25,73	28,87	35,40
>= 40	1.430	6,48	6,35	1.237	86,50	2,18	219	15,45	17,70	19,11
Gesamt	9.699	9,01	8,79	8.650	89,18	2,07	2.619	27,02	30,28	37,29

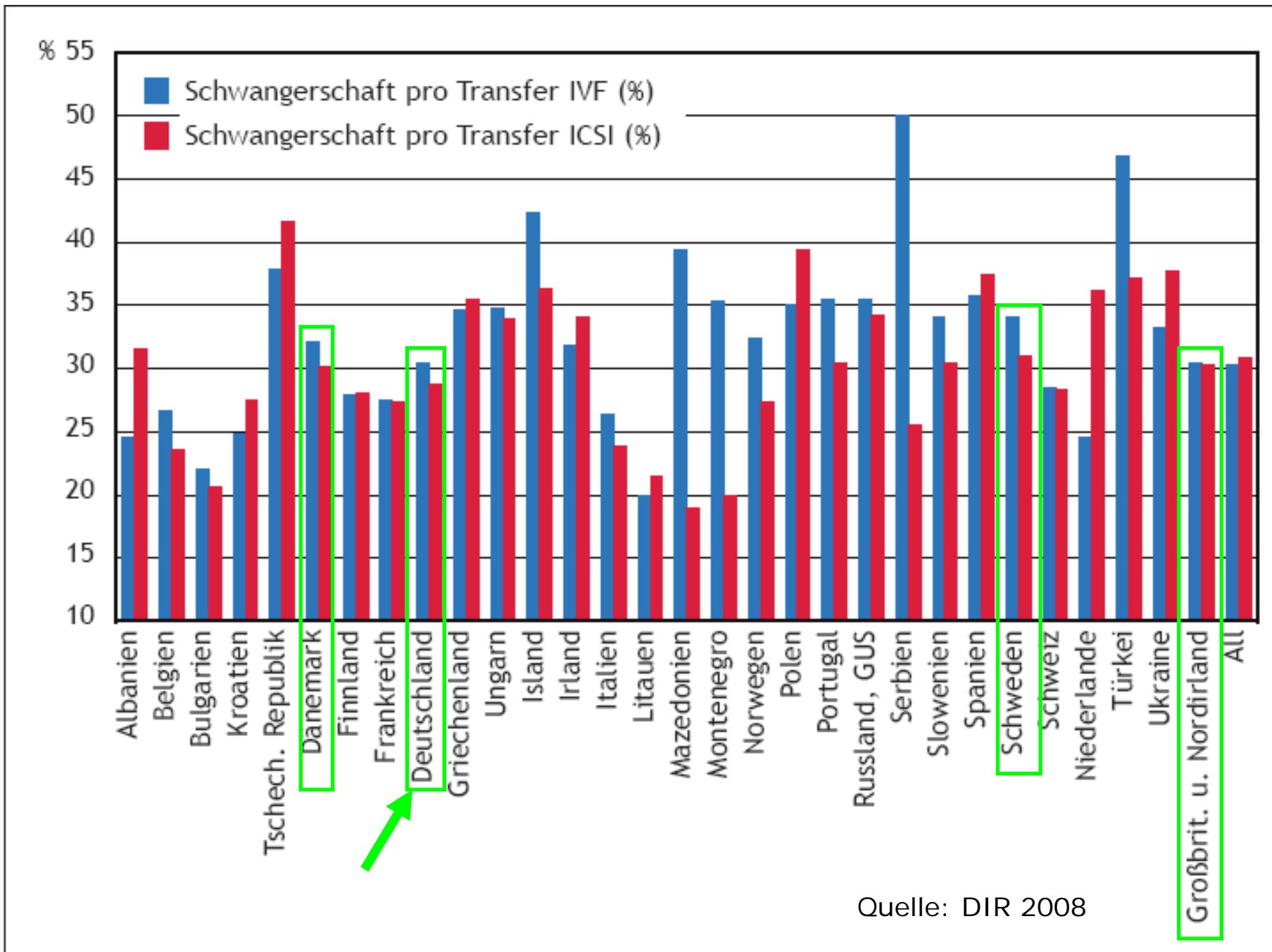


Abb. 3 Behandlungsergebnisse von IVF- und ICSI-Behandlungen (2005). (Mod. nach [10])

2.1 In vitro-Fertilisation

□ Risiken für die behandelten Frauen:

- Psychische und zeitliche Belastung durch die Behandlung
- Ovarielles Überstimulationssyndrom (OHSS):
 - schwere Form 2008 = ca. 0,36 %
- Eizellpunktion:
 - Komplikationsrisiko 2008: 0,86 %
- Risiken durch Mehrlingsschwangerschaften:
 - Einlinge 77,8%; Zwillinge 21,21%; Drillinge 0,97% (2008)
- Psychische Belastung durch Misserfolg

2.1 In vitro-Fertilisation

□ Risiken für die mit IVF gezeugten Kinder:

- Mehrlingsbildung (von ca. 1,5% auf ca. 21%)
- Frühe Geburt
 - Niedriges Geburtsgewicht
 - Unreife (Cerebralparese)
- Fehlbildungsrisiko → erhöht
 - Auch für Einlinge
 - Um ca. 30% (von ~ 2,5% auf ca. 3,3%)
 - u. a. „Imprinting“-disorders

- Kognitive Entwicklung - normal
- Soziale Entwicklung - normal
- Fruchtbarkeit - unbekannt

Inhalt

1. Einleitung
2. Entwicklung der Reproduktionsmedizin
 - 2.1 In vitro-Fertilisation
 - 2.2 Polkörperdiagnostik
 - 2.3 Präimplantationsdiagnostik
 - 2.4 Blastozysten Kultivierung und Single Embryo Transfer
3. Schlussfolgerungen

2.2 Polkörperdiagnostik



Diagnostik monogener Erkrankungen in

- Lübeck
 - 9 Paare seit 2004 (Griesinger et al. 2009)
- Regensburg

Polkörperdiagnostik:

- Entnahme eines/mehrerer Polkörper zur Feststellung von
 - Anlageträgerschaft für monogene Erbkrankheiten
 - numerischen Aneuploidien
 - chromosomalen Translokationen

2.2 Polkörperdiagnostik

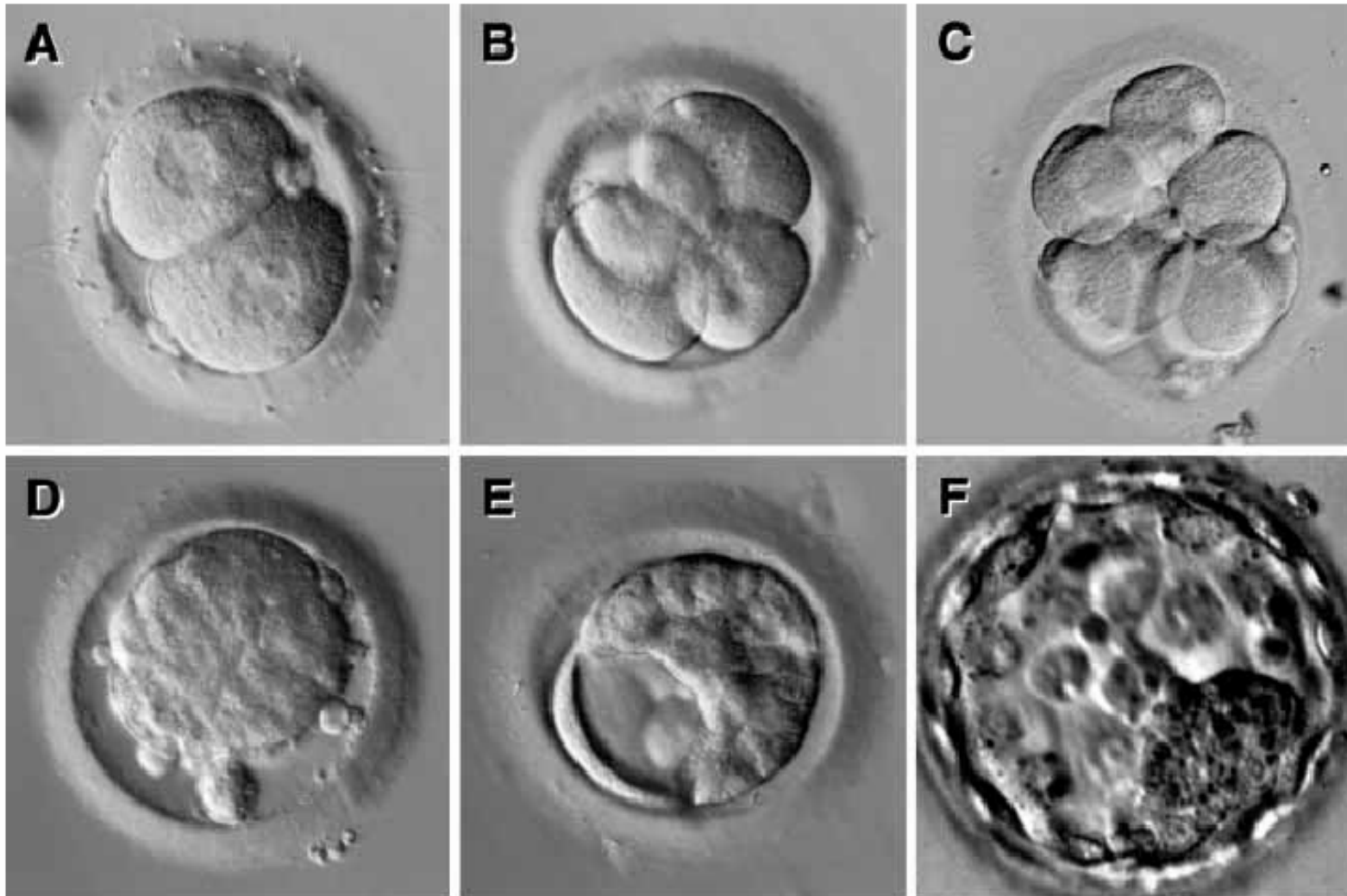
Polkörperdiagnostik = präkonzeptionelle Diagnostik

- Es können nur die durch die Frau übertragenen genetischen Fehler entdeckt werden
- Es werden keine Embryonen vernichtet

Inhalt

1. Einleitung
2. Entwicklung der Reproduktionsmedizin
 - 2.1 In vitro-Fertilisation
 - 2.2 Polkörperdiagnostik
 - 2.3 Präimplantationsdiagnostik
 - 2.4 Blastozysten Kultivierung und Single Embryo Transfer
3. Schlussfolgerungen

2.3 Präimplantationsdiagnostik

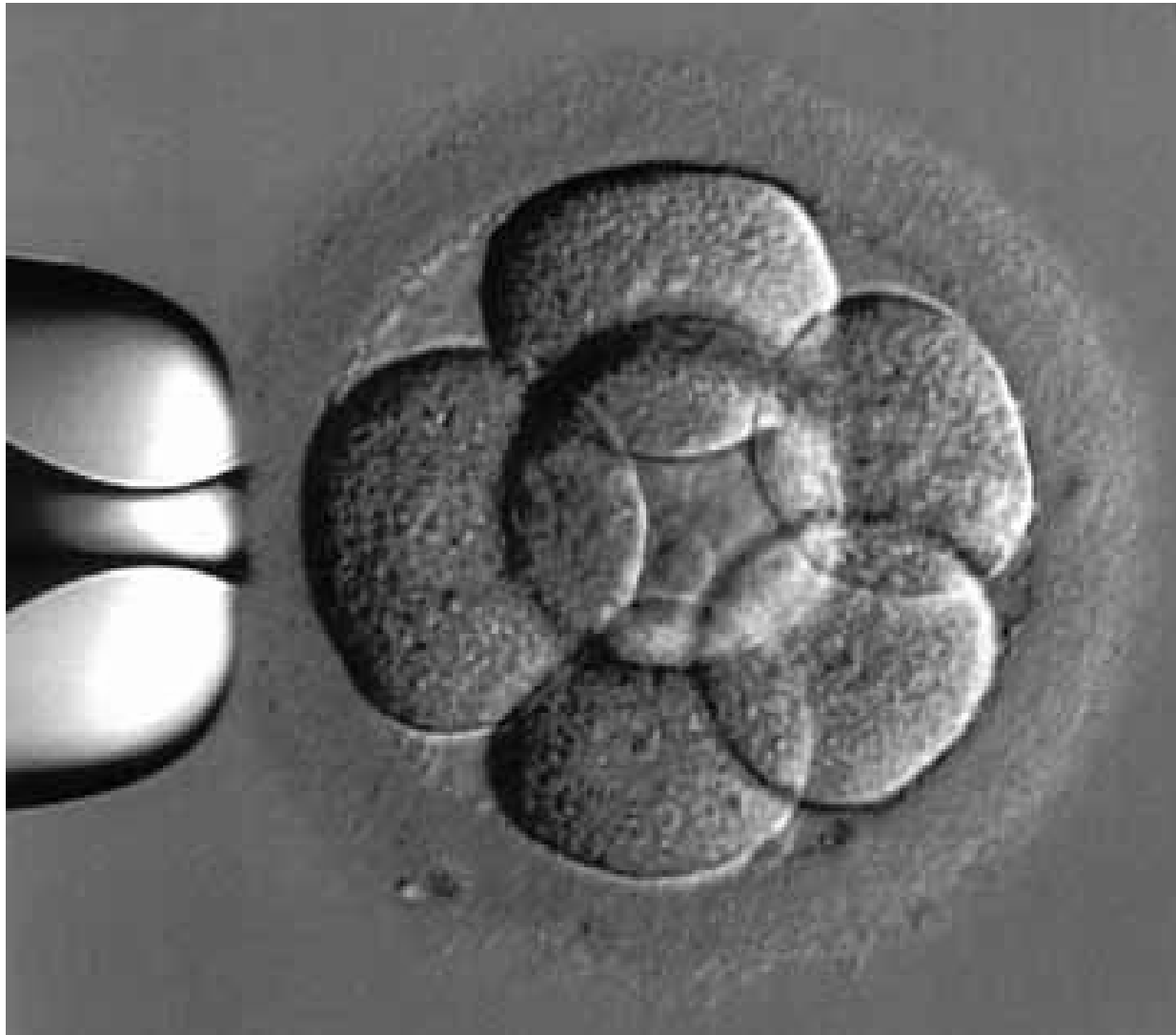


Entwicklung des menschlichen Embryos

Hardy K, Spanos S (2002)



2.3 Präimplantationsdiagnostik



PID:

Prä-

Implantations-
Diagnostik

Entnahme von
zwei Zellen des
Embryos und
genetische
Untersuchung

ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007

V. Goossens¹, G. Harton², C. Moutou³, J. Traeger-Synodinos⁴,
M. Van Rij⁵, and J.C. Harper^{6,7}

¹ESHRE Central Office, Meerstraat 60, 1852 Grimbergen, Belgium ²Genetics and IVF Institute, 3015 Williams Drive, Fairfax, VA 22031, USA
³Service de la Biologie de la Reproduction, SIHCUS-CMCO, 19, Rue Louis Pasteur, BP120, 67303 Schiltigheim, France ⁴Laboratory of Medical Genetics, University of Athens, St Sophia's Children's Hospital, 11527 Athens, Greece ⁵Department of Clinical Genetics, AZ Maastricht, PO Box 58 00, 6202 AZ Maastricht, The Netherlands ⁶UCL Centre for PGD, Institute for Women's Health, University College London, 86-96 Chenies Mews, WC1E6HX London, UK

⁷Correspondence address. Email: joyce.harper@ucl.ac.uk

The ninth report of the European Society of Human Reproduction and Embryology Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium is presented documenting cycles collected for the calendar year 2006 and follow-up of the pregnancies and babies born until October 2007, which resulted from these cycles. Since the beginning of the data collections there has been a steady increase in the number of cycles, pregnancies and babies reported annually. For data collection IX, 57 centres have participated, reporting on 5858 cycles to oocyte retrieval (OR), along with details of the follow-up on 1437 pregnancies and 1206 babies born. Eight hundred and twelve ORs were reported for chromosomal abnormalities, 133 ORs for sexing for X-linked diseases, 931 ORs for monogenic diseases, 3900 ORs for preimplantation genetic screening and 82 ORs for social sexing. Data IX are compared with the cumulative data for data collections I–VIII.

Key words: PGD / preimplantation genetic screening / fluorescence *in situ* hybridization / PCR / ESHRE PGD Consortium

2.3 Präimplantationsdiagnostik

- **Beginn der Datensammlung: 1999**
 - Seither Daten von 21.743 Zyklen
 - **3.841** Kinder geboren nach PGD/PGS (kumulativ)

- **XI. Bericht der ESHRE:**
 - Zyklen zur Eizellgewinnung, PID und Implantation im Jahr 2006
 - Follow up bis Oktober 2007

- **Ergebnisse:**
 - 57 Zentren (weltweit)
 - 5.858 Zyklen zur Eizellgewinnung (Oocyte retrieval, OR)
 - 1.437 Schwangerschaften
 - 1.206 geborene Kinder

2.3 Präimplantationsdiagnostik

ESHRE Report IX,
2009

□ Anwendungsbereiche:

— chromosomale Anomalien	812	ORs
▪ Numerisch und strukturell		
— Geschlechtsbestimmung bei X-gebundenen Erkrankungen	133	ORs
— Monogene Erkrankungen (ca. 100)	931	ORs
— Preimplantations-Screening (PGS)	3.900	ORs
▪ Zumeist „advanced maternal age“		
— „Soziale“ Geschlechtsbestimmung	82	ORs

(OR = Oocyte retrieval)

2.3 Präimplantationsdiagnostik

ESHRE Report IX,
2009

<i>Clinical outcome</i>	PGD	PGS	PGD-SS	Total
- Cycles to OR	1876	3900	82	5858
- Cycles to ET	1315	2836	65	4216
- hCG positive	497	980	20	1497
- Positive heart beat	403	794	13	1210
- Clinical pregnancy rate (% per OR/% per ET)	21/31	20/28	16/20	21/29
- Number of fetal heartbeats	510	999	13	1522
- Implantation rate (fetal heartbeats/100 embryos transferred)	22	21	11	21
- Deliveries	362	619	12	993
- Delivery rate (% per OR/% per ET)	19/28	16/22	15/18	17/24
- Miscarriages	13	148	1	162
- Clinical pregnancies lost to Follow Up	3	30	0	33

PGD = Preimplantation Genetic Diagnosis; PGS = Preimplantation Genetic Screening;
OR = Oocyte Retrieval; ET = Embryo Transfer; PGD-SS = PGD-Social Sexing



2.3 Präimplantationsdiagnostik

Fazit:

□ PID

- hilft (in einigen Fällen) Abtreibung zu vermeiden
- vermeidet Geburt von Kindern mit erblichen Erkrankungen/Krankheitsdispositionen
- verhilft in einigen Fällen unfruchtbaren Paaren zu einem Kind

□ PID

- erfordert belastende und ineffiziente IVF
- hat hohen Embryonenverbrauch
- Risiken für Schwangerschaft/Kinder
 - 37% (446/1206) der geborenen Kinder sind Teil einer Mehrlingsgeburt
- hat Fehlerquote von 0,5 – 1%

2.3 Präimplantationsdiagnostik

Vom
Ausschluss unerwünschter
Eigenschaften
zur
Wahl erwünschter Eigenschaften?

- Immunologisch geeignete Embryonen
 - als mögliche Gewebe- oder Organspender für krankes Geschwisterkind
- Sozial geeignete Embryonen
 - „social sexing“, „family balancing“

Inhalt

1. Einleitung
2. Entwicklung der Reproduktionsmedizin
 - 2.1 In vitro-Fertilisation
 - 2.2 Polkörperdiagnostik
 - 2.3 Präimplantationsdiagnostik
 - 2.4 Blastozysten Kultivierung und Single Embryo Transfer
3. Schlussfolgerungen

2.4 Blastozystenkultur und SET

Zwei Grundprobleme von IVF und ICSI:

1. Relativ niedrige Erfolgsquote
2. Relativ hohe Mehrlingsrate

Lösungsstrategien:

- Verfahren zur Steigerung der Effektivität der IVF/ICSI
 - Transfer von Blastozysten
 - Transfer qualitativ hochwertiger Embryonen
 - Transfer von nur einem Embryo
 - Genetisches Preimplantations-Screening

2.4 Blastozystenkultur und SET

Blastozystentransfer:

- Übertragung von Embryonen im Furchungsstadium
 - Normalerweise am 2. oder 3. Tag nach Fertilisation
- Übertragung von Embryonen im Blastozystenstadium
 - ca. 5 – 6 Tage Kultivierung der Embryonen in vitro

Mögliche Vorteile:

- Selektion besonders überlebensfähiger Embryonen
 - Relativ hohe Implantationsrate

Mögliche Nachteile:

- Absterben der Blastozysten
 - Zyklen müssen beendet werden, keine Übertragung

Klinischer Nutzen des Blastozystentransfers

- Bisher nur für Frauen mit ohnehin guter Prognose belegt
 - Blake et al. 2009 (Cochrane Report, Metaanalyse 18 RCTs)

2.4 Blastozystenkultur und SET

Elektiver single embryo-Transfer (eSET):

- Transfer von nur einem „Qualitätsembryo“
 - Nach morphologischer Prüfung am 2. oder 3. Tag
 - Nach Blastozystenkultivierung am 5. Tag

Mögliche Vorteile:

- Selektion besonders überlebensfähiger Embryonen
 - Relativ hohe Implantationsrate

Mögliche Nachteile:

- Sinken der Schwangerschaftsrate
 - „Helfer“-Effekt anderer Embryonen fällt weg

Klinischer Nutzen des eSET:

- Gute Erfahrungen in Schweden (2./3. Tag Transfer)
 - Kumulative Geburtenrate nach drei eSET : ~ 66%
 - Niedrige Mehrlingsrate (+ 5%) (Sundström/Saldeen 2009)



2.4 Blastozystenkultur und SET



Klin. SS/ET in Abhängigkeit von der Embryonenqualität 2008

IVF, ICSI, IVF/ICSI

Qualität		<= 29 Jahre		30 - 34 Jahre		35 - 39 Jahre		>= 40 Jahre		Gesamt	
ideal	nicht ideal	ET	Klin. SS/ET %	ET	Klin. SS/ET %	ET	Klin. SS/ET %	ET	Klin. SS/ET %	ET	Klin. SS/ET %
0	1	69	10,14	149	9,40	285	9,82	170	1,76	673	7,73
0	2	289	19,38	520	20,96	631	16,32	122	5,74	1.562	17,61
0	3	25	12,00	57	8,77	123	12,20	74	9,46	279	10,75
1	0	400	20,50	851	21,15	1.797	13,24	887	6,54	3.935	14,18
1	1	522	29,12	1.102	29,40	1.249	22,34	337	11,57	3.210	24,74
1	2	33	21,21	99	21,21	237	24,05	127	12,60	496	20,36
2	0	4.092	41,32	7.192	38,82	7.404	31,79	1.588	16,75	20.276	35,03
2	1	63	44,44	214	29,91	590	25,25	308	18,51	1.175	25,36
3	0	400	34,75	1.146	36,56	2.608	30,18	1.312	21,19	5.466	29,69
Summe		5.893	36,74	11.330	34,67	14.924	26,87	4.925	14,84	37.072	29,22

Es wurden nur prospektiv erfasste Daten verwendet.



2.4 Blastozystenkultur und SET

Preimplantation genetic screening (PGS) :

- Untersuchung aller Embryonen auf chromosomale Aneuploidien oder Translokationen mithilfe PGD
 - Verwerfen chromosomal auffälliger Embryonen

Mögliche Vorteile:

- Selektion überlebensfähiger Embryonen
 - Etablierung von Schwangerschaften bei Unfruchtbarkeit

Mögliche Nachteile:

- Etablierung genereller „Qualitätskontrolle“

Klinischer Nutzen:

- bislang nicht erwiesen (Harper et al. 2010 / ESHRE Consortium)
- Verfahren wird dennoch breit eingesetzt

2.4 Blastozystenkultur und SET

□ Neue Entwicklung:

- Bislang: Untersuchung einiger Chromosomen
- Zukunft: Einsatz von Chips; Erfassung aller Chromosomen

The optimal strategy for aneuploidy screening using preimplantation genetic diagnosis seems to be blastocyst biopsy at 5 days and comprehensive chromosome analysis (comparative genomic hybridization, array comparative genomic hybridization, single-nucleotide polymorphism array).

(Munné et al. 2009)

Inhalt

1. Einleitung
2. Entwicklung der Reproduktionsmedizin
 - 2.1 In vitro-Fertilisation
 - 2.2 Polkörperdiagnostik
 - 2.3 Präimplantationsdiagnostik
 - 2.4 Blastozysten Kultivierung und Single Embryo Transfer
3. Schlussfolgerungen

3. Schlussfolgerungen

Eigendynamik der Technikentwicklung

Ausweitungstendenzen der PGD:

- Im Bereich der Krankheitsdiagnostik:
 - im Bereich der „leichten“ Erbkrankheiten und der Krankheitsdispositionen
 - aus sozialen Gründen (social sexing, saviour babies etc.)
- Durch Kopplung an bereits etablierte Technologien
 - als Maßnahme zur Effektivitätsverbesserung der IVF (PGS)

3. Schlussfolgerungen

Eigendynamik der Technikentwicklung

Ausweitungstendenzen der PGD durch:

- technische Fortschritte
 - Full genome arrays etc
- ökonomischen Druck zur Krankheitsvermeidung
 - z.B. Thalassämie-, CF-, Trisomie 21-Screening
- Integration in reguläre IVF-Praxis und –Zentren
 - Stichwort: föderales System

3. Schlussfolgerungen

Eigendynamik
der Technikentwicklung

Begrenzungsmöglichkeiten?