

Dorothea Wunder¹

Reproduktionsmedizin und genetische Diagnostik

Die Geburt des ersten Babys nach In-vitro-Fertilisation (IVF) vor genau 40 Jahren (1978) hat die Möglichkeiten der Kinderwunschbehandlung revolutioniert. Im Jahre 1990 wurde in Grossbritannien die Technik der sogenannten Präimplantationsdiagnostik (PID) des Embryos entwickelt und seither weltweit durchgeführt. Mit der IVF gelang es, weibliche Gameten ausserhalb des Körpers der Frau mit Spermien zu befruchten und die ersten Tage der embryonalen Entwicklung zu beobachten. Eine drastische Reduktion der Mehrlingsschwangerschaften von etwa 20–30% auf unter 5% kann durch den Transfer eines gut entwickelten Embryos im Blastozystenstadium (elective Single Embryo Transfer, eSET) erreicht werden.

In-vitro-Fertilisation (IVF)

Für eine erfolgreiche IVF ist das Reifen mehrerer Eizellen (manchmal nur einer Eizelle) im Eierstock durch eine sogenannte hormonelle Stimulation notwendig. Dies meist in Form subkutaner Injektionen, seltener durch Tabletten oder im ganz natürlichen Zyklus. Die Eizellen werden nach Erreichen des Reifestadiums transvaginal unter sonografischer Kontrolle und im Allgemeinen unter Sedation oder Maskennarkose (im Falle von einer oder weniger Eizellen auch ohne Anästhesie) entnommen. Nur eine reife Eizelle mit einem ausgestossenen Polkörperchen ist befruchtungsfähig (Abb. 1). Nach entsprechender Vorbereitung im Labor kommt es im Falle einer erhaltenen männlichen Fruchtbarkeit zum Zusammenbringen von Spermien und Eizellen (konventionelle IVF) und damit zu einer «natürlichen Befruchtung», aber ausserhalb des Körpers der Frau. Wenn hingegen zugleich ein männlicher Sterilitätsfaktor vorliegt, wird die sogenannte «intrazytoplasmatische Spermieninjektion» (ICSI) angewendet. Dabei handelt es sich um das Einbringen einer (vom Biologen nach morphologischen Kriterien ausgesuchter) Samenzelle in die Eizelle (Abb. 2). Nach 18 Stunden ordnen sich die beiden Zellkerne in der Zellmitte

an, es handelt sich um das sogenannte Vorkernstadium (Abb. 3). Nach der Verschmelzung der beiden Zellkerne handelt es sich definitionsgemäss um einen Embryo und nach zwei weiteren Tagen hat der Embryo schon zwischen 6 und 8 Zellen gebildet (Abb. 4). Die Embryonen werden heutzutage weltweit meist während fünf Tagen im Inkubator weiter entwickelt. Zumeist wird ein Embryo im sogenannten «Blastozystenstadium» (Abb. 5), am Tag 5 seiner Entwicklung in die Gebärmutter transferiert. Haben sich weitere Blastozysten entwickelt, werden diese mittels Vitrifikation eingefroren. Das Transferieren nur eines Embryos (Blastozyste) hat den Vorteil der Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften von etwa 20–30% auf unter 5%. In grossen wissenschaftlichen Studien – vor allem aus Skandinavien und Belgien – konnte gezeigt werden, dass die Schwangerschaftsraten (SSR) nach Transfer eines gut entwickelten Embryos im Blastozystenstadium (elective Single Embryo Transfer, eSET) in den meisten Fällen vergleichbar sind mit den SSR nach Transfer mehrerer Embryonen am Tag 2 bis 3 der embryonalen Entwicklung. Doch die Mehrlingsschwangerschaften konnten auf unter 5% gesenkt werden. Diese Möglichkeit besteht nun auch seit dem 1. September 2017 in der Schweiz (seit des Inkrafttretens der Revision des schweizerischen Fortpflanzungsmedizingesetzes). Es stellt eine grosse Verbesserung der Behandlung und eine klare Ver-

Médecine de reproduction et diagnostic génétique

La naissance du premier bébé par fécondation in vitro (FIV) il y a tout juste 40 ans (1978) a révolutionné les possibilités de traitement du désir d'enfant. La technique dite du diagnostic préimplantatoire (DPI) de l'embryon a été mise au point en 1990 en Grande-Bretagne; depuis lors elle s'est répandue dans le monde entier. Grâce à la FIV, il a été possible de féconder avec du sperme des ovocytes en dehors du corps de la femme et d'observer les premiers jours du développement embryonnaire. Grâce au transfert d'un seul embryon bien développé au stade du blastocyste au 5^e jour de son développement (elective Single Embryo Transfer, eSET), on a pu obtenir une réduction importante des grossesses multiples (d'environ 20% à 30% à moins de 5%). Grâce aux possibilités de l'eSET et également, dans certains cas ciblés, au diagnostic préimplantatoire (avant l'existence d'une grossesse), il en résulte une amélioration importante du traitement des couples au désir d'enfant inassouvi ou encore des maladies incurables d'origine génétique. Toutes ces possibilités existent en Suisse également depuis le 1^{er} septembre 2017, date d'entrée en vigueur de la modification de la loi suisse sur la procréation médicalement assistée.

minderung der Folgekosten durch die Reduktion der Frühgeburtlichkeit und Komplikationen bei Mehrlingen dar.



Abb. 1: Reife Eizelle mit einem ausgestossenen Polkörperchen



Abb. 2: Einbringen einer Samenzelle in die Eizelle (sogenannte intrazytoplasmatische Spermieninjektion, ICSI)



Abb. 3: Befruchtete Eizelle im Vorkernstadium, vor der Verschmelzung der Zellkerne

¹ Dorothea Wunder, Centre de Procréation Médicalement Assistée et Endocrinologie Gynécologique (CPMA), Rue de la Vigie 5, CH-1003 Lausanne

Genetische Diagnostik

Durch fortpflanzungsmedizinische Entwicklungen wie die Entnahme der Keimzellen und die Entwicklung eines Embryos ausserhalb des Körpers der Frau wurden bis dahin undenkbbare Möglichkeiten geschaffen: Die genetische Diagnostik in vitro, bevor sich der Embryo einnistet und eine Schwangerschaft besteht. Man unterscheidet bei der genetischen Diagnostik zwischen zwei Möglichkeiten:

- der Diagnostik der Embryonen (vor der Implantation) in vitro.
- der präkonzeptionellen genetischen Diagnostik (Polkörperdiagnostik), die den Polkörper der Eizelle auf genetische Anomalien mithilfe des nach der Metaphase II ausgestossenen Polkörperchens das genetische Material der Eizelle untersucht.

Die Polkörperdiagnostik wurde vor der Gesetzesänderung vom 1. September 2017 in der Schweiz bei maternalen genetischen Anomalien durchgeführt. Der Vorteil dabei ist, dass es keine Mosaikbildung gibt, da sich noch kein Embryo gebildet hat. Der Nachteil dieser Diagnostik ist, dass damit nur der maternale Anteil untersucht werden kann. Ob es genetische Fehler durch den männlichen Erbanteil oder bei der Bildung des Embryos gibt, bleibt offen. Deshalb wird diese Technik weltweit nur sehr selten angewendet.

Im Jahre 1990 wurde in Grossbritannien die Technik der sogenannten Präimplantationsdiagnostik (PID) entwickelt, und diese wird seither weltweit durchgeführt. Es gab in manchen Ländern, unter anderem in der Schweiz, grosse Ängste in der Bevölkerung bezüglich eugenischer Tendenzen und Diskriminierung Behinderter. Es sind jedoch bisher keine Fälle von Missbrauch bekannt. In der Schweiz kann bei Bestehen einer entsprechenden Indikation die PID auf spezifische genetische Anomalien und/oder auf Chromosomenfehler seit dem 1. September 2017, nach Inkrafttreten der Revision des Fortpflanzungsmedizingesetzes, durchgeführt werden. Diese Untersuchungen sind nach wie vor strengen gesetzlichen Regelungen un-



Abb. 4: Embryo am 3. Tag seiner Entwicklung (6- bis 8-Zell-Stadium)



Abb. 5: Embryo im Blastozystenstadium

terworfen, und jedes Zentrum, das solche Untersuchungen durchführt, muss strengste Qualitätsmerkmale aufweisen. Ausserdem muss eine etablierte interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Reproduktionsmedizinern, Biologen, Genetikern, Psychologen und z.T. Ethikern bestehen.

Bei der PID wird das genetische Material des Embryos untersucht. Früher wurden dazu dem Embryo im 6- bis 8-Zell-Stadium ein bis zwei Zellen entnommen. Diese Prozedur hat jedoch durch die Entnahme einer relativ grossen Zellmasse potenziell zu einer Schädigung der Embryonen geführt. Das führte zur Weiterentwicklung der Biopsietechnik. Heutzutage wird die Biopsie in aller Regel beim Embryo im Blastozystenstadium durchgeführt. Dabei kann es sich um die PID einer definierten und bekannten Anomalie auf einem spezifischen Gen handeln, die sich im späteren Leben in einer schweren, unheilbaren genetischen Erkrankung manifestiert, wie zum Beispiel die Duchenne-Muskelatrophie oder eine Chorea Huntington.

Es können aber auch die Chromosomen des Embryos analysiert werden, um damit eine Aneuploidie auszuschliessen. Bei Aneuploidien handelt es sich um Chromosomenfehler, zum Beispiel Trisomien, die oft zum Ab-

sterben des Embryos (Fehlgeburt oder Nichteinnisten des Embryos) führen können. In diesem Falle spricht man von einer Präimplantationsdiagnostik betreffend Aneuploidie (PID-A). Die Hoffnung ist, Fehlgeburten nach IVF-ICSI zu senken, die Schwangerschaftsrate zu erhöhen und damit schneller den Wunsch von Schwangerschaft und Geburt eines gesunden Kindes zu erfüllen, denn der Zeitfaktor kann bei dem in aller Regel erhöhten mütterlichen Alter eine grosse Rolle spielen. Obschon die PID-A heutzutage gerade in den USA mancherorts fast routinemässig durchgeführt wird, ist die medizinische Evidenz, dass dadurch die Behandlung zur Kinderwunsch-erfüllung verbessert wird, noch nicht gegeben.

Keine Vorteile ohne Nachteile

Ein grosser Nachteil, gerade bei der PID-A, besteht in Fehldiagnosen wegen Mosaiken. Da sich ein Teil des Embryos zur Plazenta differenziert und der andere Teil den eigentlichen Embryo bildet, können Zelllinien des Trophoblasten (Plazenta) zwar Aneuploidien aufweisen, der Embryo jedoch völlig unversehrt davon sein. Da die Biopsie aus dem Trophoblasten gewonnen wird, um dem Embryo keinen Schaden zuzufügen, kann es zu Fehldiagnosen kommen. Die Gefahr besteht, dass es einerseits zum Verwerfen von gesunden Embryonen kommen kann und andererseits ein Embryo, bei dem die PID-A keine genetische Anomalien gezeigt hat, doch Aneuploidien aufweist. Weitere Risiken der PID-A sind technische Risiken, keine klare Diagnose (Überschussinformationen) oder alle Embryonen weisen Aneuploidien auf und folglich steht kein Embryo für einen Transfer zur Verfügung.

Es wird empfohlen, bei einer Schwangerschaft nach PID und/oder PID-A (Sicherheit der Diagnose 95%) zur Bestätigung eine invasive genetische Pränataldiagnostik durchzuführen.

Korrespondenz
Dorothea.Wunder@cpma.ch