



Dare Vita All'Amore

Istituti di medicina
della riproduzione
ed endocrinologia
Prof. Univ. Dr. Herbert Zech

In buone mani



Univ. Prof. Dr. med. Herbert Zech

Direttore sanitario e direttore scientifico

Prof. Univ. Dr. Herbert Zech

Specialista in ginecologia ed ostetricia
Specialista in medicina della riproduzione
ed endocrinologia ginecologica

Vitae

- * Fondatore e direttore del gruppo
- * Direttore sanitario e direttore scientifico
- * Professore universitario presso l'Università degli Studi di Innsbruck e membro di società scientifiche nazionali ed internazionali
- * Presidente della Società Austriaca di Medicina della Riproduzione ed Endocrinologia nel periodo Ottobre 2003 - Ottobre 2006
- * Specialista in Medicina della Riproduzione, Endocrinologia e Terapia della Sterilità.



La fecondazione umana	06
La sterilità	08
Cause di sterilità	12
Procedure terapeutiche	14
Risultati e rischi	22
Procedure amministrative	30
Terminologia	32
Indirizzi	33
Il nostro team	34
Kids party	36
Istituti di genetica	37

La nostra filosofia...

Il nostro scopo è sempre stato quello di offrire alle coppie il meglio delle conoscenze scientifiche e le più moderne tecnologie per ottenere le massime possibilità di avere il figlio tanto atteso. Questo è il desiderio dei futuri genitori e questo è l'indicatore principale della qualità del nostro lavoro! Seguendo questa filosofia il nostro gruppo si è espanso in molti paesi europei, consci che solo un superamento dei confini e una sana globalizzazione e integrazione tra più strutture possa permettere il raggiungimento di standard di qualità ed efficienza in grado di portare ottimi risultati.



Dott. Paolo Netzbandt



Dott. Giorgio Comploj

Dott. Paolo Netzbandt e Dott. Giorgio Comploj, fondatori e dirigenti del centro "EuBios", sede italiana del gruppo internazionale di "Istituti di Medicina della Riproduzione ed Endocrinologia" diretti dal Prof. Univ. Dott. H. Zech (A). Specialisti in Medicina della Riproduzione ed Endocrinologia con esperienza decennale in ostetricia, ginecologia e chirurgia endoscopica.



La Fecondazione Umana

LA FERTILITA'

Per la maggioranza delle coppie il desiderio di avere un figlio è una cosa quasi ovvia. Peraltro circa il 15% delle coppie ha problemi di sterilità. Le cause sono per il 35% maschili e per il 35% femminili, nel restante 25% dei casi ci sono problemi di coppia. In ca. il 10% la causa della sterilità non è determinabile nonostante approfondite indagini nella coppia (= sterilità idiopatica). Presupposto per una terapia della sterilità è l'integrità della coppia. Rispettando la dignità del figlio tanto atteso, il desiderio della coppia può essere esaudito solo con l'aiuto di tecniche mediche riconosciute.

NOZIONI GENERALI

Nelle ovaie, generalmente 2 settimane dopo la comparsa della mestruazione, si assiste alla maturazione di un follicolo contenente una cellula uovo. Per azione di una regolazione ormonale complessa si assiste infine allo scoppio del follicolo con liberazione della cellula uovo che

viene raccolta nella tuba dove può essere fecondata dagli spermatozoi che durante il rapporto sessuale vengono deposti in vagina e da qui migrano nella cavità uterina e quindi lungo le tube.

L'ovocita fecondato comincia la sua divisione cellulare già nelle tube e prende il nome di embrione. Dopo circa 5 - 6 giorni dall'ovulazione l'embrione si annida nella mucosa della cavità uterina.



Rappresentazione schematica della fecondazione e della divisione cellulare dell'embrione con sua migrazione e impianto in cavità uterina.



PER LE COPPIE

Chi ha intenzione di diventare genitore con l'aiuto di tecniche per la fecondazione assistita deve anche tener presente che, oltre a eventuali necessari controlli e prescrizione di farmaci, anche la persona stessa deve fare il possibile per creare tutti i presupposti necessari affinché la fecondazione e lo sviluppo della gravidanza sia possibile.

ALIMENTAZIONE

Un ruolo importante per un adeguato equilibrio ormonale è rappresentato dal metabolismo (sovrappeso, sottopeso). Una dieta ricca di proteine e vitamine è preferibile ad una dieta ricca di carboidrati e grassi. Un'alimentazione ricca di proteine è rappresentata ad esempio da carni bianche o magre, pesce, formaggio, uova, ricotta. Ricca di vitamine è la frutta e la verdura, carboidrati (pane, farinacei, zucchero, dolci, patate, ecc.) come pure grassi (olio, burro) dovrebbero essere introdotti in quantità non eccessive. Questo è particolarmente importante in caso di sovrappeso. L'assunzione di bevande alcoliche (birra, vino, superalcolici, ecc.) va limitata a piccole quantità. In caso di malattia epatica acuta o pregressa l'alcool andrebbe evitato.

Le possibili conseguenze dell'assunzione di droghe o del fumo sono la nascita di bambini prematuri, la maggior incidenza di aborti e di malformazioni e anche il maggior rischio tumorale per il neonato. Studi hanno evidenziato la maggior incidenza di tumori polmonari in uomini i cui padri erano esposti a vapori di cromo, come ad esempio i saldatori. Per questo motivo, nel momento di desiderare un figlio, gli uomini dovrebbero astenersi dall'assunzione di alcool in quantità eccessive e dal fumo ed evitare, se possibile, l'esposizione a sostanze chimiche e radianti per ca. 90 giorni prima dell'eventuale concepimento. Questo rappresenta un tempo sufficiente per la rigenerazione di spermatozoi normali.

ATTIVITÀ SESSUALE

Benché sia riconosciuto da secoli, non tutti sanno che un'attività sessuale ideale è di ca. 2 volte alla settimana poiché questa frequenza rappresenta il miglior presupposto biologico in fatto di qualità e concentrazione spermatica ("due volte alla settimana significa 104 volte all'anno e questo non fa male ne' a me ne' a lei" - Martin Lutero).



2



- 1 Ambulatorio
- 2 Ovociti al microscopio



Sala d'attesa

Le maggiori prestazioni sessuali maschili sono nell'età compresa tra i 21 ed i 24 anni e si riducono lievemente fino ai 30 anni e successivamente in maniera più accentuata, peraltro con notevoli differenze individuali.

In caso si cerchi una gravidanza è consigliabile che la donna sollevi il bacino durante il rapporto sessuale, ad esempio con l'aiuto di un cuscino e che rimanga in posizione sdraiata per almeno 1 ora. La posizione durante il rapporto è indifferente purchè consenta la completa penetrazione. In presenza di particolari alterazioni della posizione dell'utero (per esempio retroflessione uterina) in posizione supina potrebbe essere dubbia la possibilità che il collo uterino venga bagnato adeguatamente dall'eiaculato. In questi casi si consigliano rapporti sessuali in posizione prona, laterale, sulle ginocchia. Per l'effetto dannoso dell'urina e di altre sostanze sugli spermatozoi, si consiglia all'uomo di non urinare nella mezz'ora precedente al rapporto e alla donna di non farlo precedere da lavaggi vaginali.

NICOTINA

E' risaputo che l'assunzione di nicotina ha effetti negativi sulla fecondità sia maschile che femminile.

Oltretutto questa sostanza tossica può essere dannosa anche per lo sviluppo fetale. Neonati di fumatrici sono generalmente più bassi di peso e più sensibili alle malattie.

Può essere di grande aiuto, per avere un bambino sano, sospendere il fumo già 2 – 3 mesi prima di cercare una gravidanza.

Studi scientifici hanno dimostrato che anche nelle coppie dove solo uno dei partner è fumatore, le chance di gravidanza sono ridotte di circa la metà.

PREVENZIONE DI MALFORMAZIONI

Riguardo alle malformazioni congenite, la spina bifida (cioè la mancata chiusura del canale vertebrale) è la malformazione più frequente.

Nella popolazione generale 4 – 5 bambini ogni 1.000 ne sono colpiti. Come prevenzione di questa malformazione si consiglia l'assunzione supplementare di preparati a base di acido folico nel periodo preconcezionale e nel primo trimestre di gravidanza. Con questo provvedimento si assiste alla riduzione del 50 – 70% di questa malformazione. L'assunzione di acido folico sembra ridurre anche altri difetti come ad esempio il labbro leporino, alterazioni del sistema cardiovascolare, malformazioni ureterali e delle estremità.



Sala riunioni



Possibili Cause di Sterilita'



ALTERAZIONI NELLA OVOGENESI E SPERMATOGENESI

La sterilità può essere causata da alterazioni nella formazione delle cellule uovo o degli spermatozoi. La mancata formazione di cellule uovo dipende il più delle volte da alterazioni combinate di varie ghiandole endocrine (ormoni tiroidei, ovarici, surrenalici, ecc.). L'origine dell'alterazione ormonale va dapprima esattamente diagnosticata mediante dosaggi ormonali per poter quindi eseguire la terapia più adatta. La produzione spermatica viene controllata mediante analisi microscopica del liquido seminale. Prima dell'esame spermatico si deve osservare un'astinenza di 3 – 5 giorni. Per ottenere la fecondazione di una cellula uovo sono necessari milioni di spermatozoi mobili e di normale morfologia. Di questa enorme quantità solo pochi raggiungono il luogo dove avviene la fecondazione, cioè le tube. Inoltre la cellula uovo dovrà essere circondata da varie centinaia di spermatozoi attivi per permettere la fecondazione. Quindi in mancanza di spermatozoi o in presenza di solo pochi spermatozoi normali mobili una fecondazione può essere impossibile. La causa di questo problema è solo in rari casi

puramente ormonale. Il più delle volte vi sono patologie testicolari che sono più difficili da trattare dei problemi ovarici. Possono essere necessarie ulteriori indagini diagnostiche. Con l'aiuto di determinati farmaci o ormoni si può tentare di migliorare il numero di spermatozoi mobili anche se, con i farmaci, solo raramente si ottengono dei risultati positivi.

Alterazioni nella fecondazione di cellule uovo da parte degli spermatozoi

Anche in presenza di cellula uovo matura e sufficienti spermatozoi mobili, molti fattori possono opporsi alla fecondazione. La causa principale è l'occlusione delle tube in seguito ad aderenze per fatti infiammatori o la mancanza delle tube in seguito a precedenti interventi chirurgici o in seguito a sterilizzazione tubarica. In altri casi gli spermatozoi possono essere bloccati dalla presenza di anticorpi a livello del canale cervicale uterino.

ALTERAZIONI DOPO LA FECONDAZIONE

Ancora prima dell'impianto in cavità uterina l'embrione può arrestare il suo sviluppo a causa di alterazioni cellulari o anomalie genetiche. Può inoltre succedere che la mucosa uterina non sia sufficientemente sviluppata per accogliere l'embrione. In alcuni casi il sistema immunologico materno può non riconoscere l'embrione e determinarne un'espulsione.

Nel caso non si riescano a determinare delle cause femminili o maschili della sterilità si parla della cosiddetta sterilità idiopatica. Vanno considerati anche gli aspetti psicosomatici, perché è possibile che la componente psicologica della coppia influisca sulle funzioni organiche. In questi casi può essere consigliabile un primo approccio psicoterapeutico e solo in un secondo tempo un approccio prettamente medico (vedi anche: consulto psicologico).



Procedure Terapeutiche

FECONDAZIONE IN VITRO ED EMBRIO TRANSFER (FIVET)

Dal 1978 è possibile permettere ad una coppia, la cui partner femminile abbia un'occlusione tubarica bilaterale, di ottenere una gravidanza mediante l'aiuto della fecondazione in vitro e del conseguente trasferimento embrionario (FIVET).

Nel caso di sterilità per causa maschile è possibile ottenere buoni risultati mediante la fecondazione extracorporea con la metodica dell'iniezione spermatica intracitoplasmica (ICSI).

Sostanzialmente con il termine di fecondazione in vitro o fecondazione extracorporea si intende la fecondazione della cellula uovo da parte di spermatozoi al di fuori dell'organismo. Per ottenere questo le cellule uovo vengono prelevate dall'ovaio e poste a contatto con gli spermatozoi in un contenitore di vetro (= in vitro). L'embrione derivante viene ritrasferito successivamente, dopo un periodo compreso tra 2 e 5 giorni, nell'utero materno (= trasferimento embrionario o embrio transfer). La sterilità è uno dei problemi più intimi per la coppia.

Per questo motivo la terapia deve essere estremamente personalizzata ed eseguita in un'atmosfera di massima fiducia.

La coppia deve essere informata in maniera completa sulle possibilità terapeutiche. La terapia deve essere iniziata dopo l'analisi dettagliata dei referti e dopo un'accurata visita ginecologica ed un controllo seminale. In alcuni casi è opportuno consigliare alla coppia un consulto psicologico. I dettagli della terapia farmacologica sono riportati su un piano terapeutico che viene consegnato alla coppia al termine di un esauriente colloquio. La terapia deve essere individualizzata ed adattata alla situazione specifica. Per ottenere maggiori successi nella fecondazione in vitro è necessario il prelievo di numerose cellule uovo. La percentuale di gravidanza è maggiore quando vengono trasferiti da 2 a 3 embrioni (soprattutto in donne sopra i 40 anni con ripetuta qualità embrionaria non ottimale). Ancora migliori risultati si ottengono con la possibilità di coltura embrionaria fino allo stadio della blastocisti (quinta giornata).



Sala Pick-Up



Per arrivare all'embryo transfer la donna deve assumere in maniera precisa ed affidabile i vari farmaci previsti (compresse, iniezioni, ecc.). Con questa terapia si ottiene la maturazione di numerosi follicoli per ovaio. Potendo determinare con notevole precisione il momento dell'ovulazione si ha la possibilità di prelevare le cellule uovo dai follicoli mediante un ago ecoguidato.

La crescita follicolare viene controllata mediante ecografia. L'ecografia, assieme ad analisi ormonali, permette di valutare il momento più opportuno per ottenere ovociti maturi con massime possibilità di fecondazione. Un'esatta descrizione dei vari esami (ecografie, determinazioni ormonali, prelievi ematici, ecc.) e dei farmaci prescritti viene consegnata ad ogni coppia sotto forma di memorandum e di piano terapeutico.

ASPIRAZIONE FOLLICOLARE

Il prelievo del liquido follicolare dall'ovaio si esegue quasi esclusivamente per via transvaginale con l'impiego di moderne tecniche ecografiche. Con una sonda ecografica transvaginale si evidenziano i follicoli nell'ovaio e con l'aiuto di un ago sottile e sempre sotto controllo ecografico, si oltrepassa la parete vaginale e si aspira direttamente dall'ovaio il liquido follicolare che contiene la cellula uovo. Questa procedura si pratica nella maggioranza dei casi con una lieve sedazione, mentre alcune pazienti non desiderano nessuna forma di sedoanalgesia.

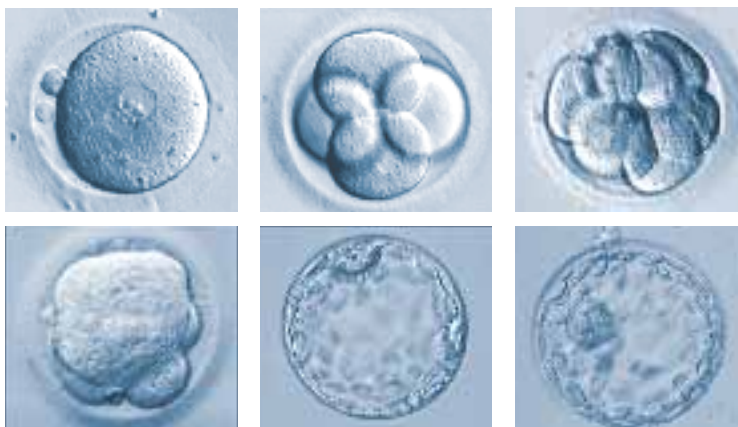


- 1 Aspirazione follicolare ecoguidata
- 2 Ovaio con follicoli multipli

LA FECONDAZIONE

Una volta prelevato il liquido follicolare questo viene immediatamente analizzato al microscopio per evidenziare il numero e la qualità di ovociti presenti. All'occorrenza il follicolo può essere lavato ripetutamente con un apposito liquido fino ad ottenere da ogni follicolo un ovocita. Dopo questa prima valutazione al microscopio la cellula uovo viene immediatamente riposta in un contenitore di vetro dov'è presente un liquido di coltura adeguato e viene conservata in un incubatore. Il liquido spermatico ottenuto dall'uomo viene preparato in laboratorio e viene posto dopo alcune ore in contatto con le cellule uovo prelevate (= inseminazione).

Ovociti e spermatozoi vengono quindi lasciati in incubatore e dopo 16 - 18 ore si esegue il primo controllo microscopico. Se è avvenuta una fecondazione si può eseguire da questo momento in poi un trasferimento dell'embrione nell'utero materno. Fino al 1998 il trasferimento embrionario avveniva normalmente 2 - 3 giorni dopo l'aspirazione follicolare con embrioni in uno stadio compreso tra 4 ed 8 cellule. Con lo sviluppo di nuovi terreni di coltura è stato successivamente possibile far crescere in vitro ulteriormente gli embrioni fino alla quarta, quinta o sesta giornata dal prelievo ovocitario ottenendo lo sviluppo di embrioni allo stadio della blastocisti.



- 1 Ricerca degli ovociti
- 2 Sviluppo dell'embrione giorno 1 - 6



I Tecnica ICSI

ICSI, MESA, TESE

Grazie alle nuove tecniche in medicina della riproduzione si possono anche aiutare coppie che finora non avevano praticamente possibilità di terapia a causa di reperti seminali estremamente sfavorevoli.

L'iniezione intracitoplasmica spermatica (ICSI) rappresenta un'ulteriore pietra miliare nella terapia della sterilità. Con l'aiuto di questa tecnica un singolo spermatozoo viene iniettato direttamente nella cellula uovo per ottenere la sua fecondazione, contro i circa 200 milioni di spermatozoi che devono essere disponibili con il rapporto sessuale. Con la ICSI si possono ottenere indici di fecondazione superiori al 70% anche in coppie che presentino concentrazione spermatica estremamente bassa (inferiore a 100.000 spermatozoi nell'eiaculato). Questo metodo può essere eseguito anche in coppie in cui gli spermatozoi mobili siano assenti.

Nei casi in cui non siano evidenziabili spermatozoi nel liquido seminale a causa di patologie ostruttive dei dotti deferenti, è possibile prelevare spermatozoi dall'epididimo (struttura sovrastante il testicolo) ed utilizzarli per la metodica ICSI (MESA = Microsurgical Epididymal Sperm

Aspiration). Se non fossero presenti spermatozoi nemmeno nell'epididimo c'è la possibilità di prelevarli direttamente dal testicolo (TESE = Testicular Sperm Extraction). Indici di gravidanza analoghi a quelli risultanti con la FIVET classica, possono essere ottenuti con l'iniezione intracitoplasmica spermatica.

IMSI

(Iniezione intracitoplasmica di spermatozoi morfologicamente selezionati)

Numerosi fattori spermatici, legati principalmente a frammentazione del DNA spermatico, possono avere un influsso negativo sulla qualità dello sviluppo embrionale. Finora le metodiche per diagnosticare queste alterazioni spermatiche erano di tipo invasivo, cioè gli spermatozoi analizzati non potevano essere utilizzati per procedere alla fecondazione.

La IMSI permette invece un'analisi spermatica molto dettagliata ad alto ingrandimento fino a 6.000 - 7.000 volte ed in tempo reale. Inoltre lo spermatozoo la cui integrità soprattutto nucleare è stata valutata, può essere utilizzato ed iniettato all'interno dell'ovocita.

Numerosi studi scientifici dimostrano che una preselezione morfologica degli spermatozoi può dare un notevole contributo nel migliorare i risultati delle tecniche ICSI.

La IMSI permette un miglioramento dei risultati:

- in caso di mancata fecondazione con la tecnica ICSI
- in caso di elevata abortività
- in presenza di mancato impianto
- Teratospermia grave

ANALISI DEL FUSO MITOTICO

- Metodica non invasiva per evidenziare il fuso mitotico mediante microscopi a luce polarizzata computerizzata
- Si evidenziano inoltre i 3 strati della zona pellucida.

Ovociti in metafase II:

- il fuso mitotico è un organulo importante dell'ovocita e gioca un ruolo fondamentale nella maturazione meiotica oocitaria. E' fondamentale per una corretta ripartizione dei cromosomi durante la divisione cellulare mitotica essendo peraltro molto sensibile all'azione di fattori esterni come temperatura e sostanze presenti nei terreni di coltura;
- nel 15-20% degli ovociti in metafase II il fuso mitotico non è presente. La sua presenza, assieme alla presenza del primo globulo polare, è un indicatore di maturazione cellulare;

- con l'aumentare dell'età femminile aumentano le anomalie del fuso mitotico;
- l'assenza del fuso mitotico è associata ad una netta riduzione dell'indice di fecondazione e alla mancanza o scarsa qualità dello sviluppo embrionario.

L'evidenziazione del fuso mitotico impedisce un suo involontario danneggiamento durante le tecniche ICSI preservando così l'integrità embrionaria.

EMBRIO TRANSFER

Durante il trasferimento embrionario (Embryo Transfer) si utilizza un catetere sottile e flessibile per riporre gli embrioni nella cavità uterina passando attraverso la vagina ed il collo dell'utero.

Dopo il trasferimento embrionario la paziente rimane sdraiata alcuni minuti e può quindi tornare al proprio domicilio.

Dopo il trasferimento embrionario l'embrione/i introdotti nell'utero si devono annidare. Questo è un processo naturale che non si può influenzare attivamente, lo si può solo al più sostenere mediante una terapia ormonale o con un adeguato stile di vita (ad esempio evitando il fumo, un'attività fisica eccessiva o sport intensi come il tennis, l'equitazione, ecc.).



- 1 Tecnica ICSI
- 2 Laboratorio ICSI



I Ambulatorio

L'eventuale assunzione di farmaci dopo il transfer viene dettagliatamente spiegata. Generalmente si sostiene l'impianto con un supplemento di ormoni luteali (compresse, candele o creme vaginali, iniezioni, ecc.) che normalmente vengono prescritti fino alla positivizzazione del test di gravidanza. Alla positivizzazione del test l'eventuale prosecuzione della terapia va valutata dopo consulto medico. Se il test di gravidanza non si positivizza dopo ca. 2 settimane dal trasferimento embrionario, questi farmaci vanno sospesi. In caso di disturbi particolari come per esempio aumenti della tensione addominale in seguito ad una iperstimolazione ovarica, febbre ecc, è consigliato un consulto con l'equipe del centro o con il proprio ginecologo.

Se i disturbi soggettivi dovessero comparire già al momento della somministrazione delle HCG (Gonasi, Profasi, Pregnyl, Pregnesin) un'eventuale successiva somministrazione dopo il transfer embrionario deve essere sospesa poiché questi sintomi potrebbero aggravarsi.

Una positivizzazione del test di gravidanza è da attendersi dopo ca. 14 giorni dal trasferimento embrionario mediante la determinazione delle β -HCG nel sangue materno, mentre pochi giorni più tardi ci si può attendere una positivizzazione dei più semplici test urinari.

L'esatta procedura per la determinazione del test di gravidanza verrà chiarita dopo il trasferimento embrionario. Anche nel caso dovesse comparire una perdita ematica è da eseguire il test di gravidanza perché può succedere, che nonostante ciò, si sia instaurata la gravidanza stessa o che sia presente una gravidanza extra-uterina. Il team è sempre felice di essere messo al corrente dell'esito del test di gravidanza!



1



2

- 1 Procedure di identificazione.
- 2 Ovociti al microscopio



Risultati e Rischi

NOZIONI GENERALI

Non si può dare nessuna garanzia di successo per nessuna metodica medica. Talvolta l'organismo si oppone alla terapia ormonale per ottenere una maturazione follicolare cosicché, in alcuni casi, la terapia deve essere interrotta già all'inizio.

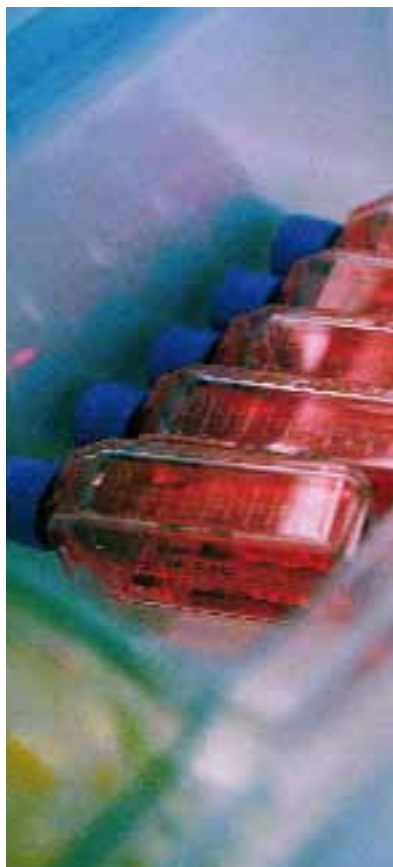
Può anche succedere, sebbene raramente, che durante l'aspirazione del liquido follicolare non si trovino cellule al suo interno. Neppure sulla fase di annidamento si può influire in maniera sostanziale. Nello stesso modo può anche succedere che dall'unione spermatozoo ovocita non si ottenga una fecondazione.

Le probabilità di successo di una qualsiasi tecnica di fecondazione in vitro e trasferimento embrionario (FIVET) sono da valutare in base alla situazione individuale. In presenza di un normale quadro ormonale e di un normale quadro seminale i risultati nei centri di provata esperienza, che si riferiscono ad una media di tutte le pazienti utilizzando coltura embrionaria fino alla seconda – terza giornata, si aggirano tra il 25% ed il

37% per ciclo. (P.Vanderzwalmen, H. Zech et.al: Human Reproduction. 12:1203, 1997; H. Zech, A. Stecher et.al: Journal für Fertilität und Reproduktion. 7:15, 1997).

I migliori risultati si ottengono in pazienti giovani, soprattutto sotto i 30 anni, che abbiano una buona reazione alla stimolazione follicolare (10 o più ovociti) e in cui si possa ottenere una coltura allo stadio blastocitario (quinta – sesta giornata) In queste pazienti ci si può aspettare una positività del test di gravidanza nel 70 - 80% dei casi.

Risultati minori invece si ottengono soprattutto quando l'età materna supera il 40o anno abbassandosi a ca. il 5% tra il 43o ed il 45o



Terreni di coltura



1

BLASTOCISTI

Nozioni Generali

Anche per la “Medicina della riproduzione”, come in ogni ambito medico, l'imperativo è: “Primum non nocere”.

Uno degli inconvenienti più frequenti, talvolta anche per desiderio esplicito di ricorrere al transfer di 3 o più embrioni, è rappresentato dal rischio di gravidanze trigemine o di ordine superiore.

2



Visti i notevoli rischi ostetrici e fetali di gravidanze plurime di ordine elevato (superiore a gemelli) le nuove tecniche devono tendere a migliorare i risultati riducendo i rischi di gravidanze multiple.

Le nuove tecniche di coltura embrionaria, soprattutto mediante la coltura blastocitaria, permettono di ottenere migliori risultati trasferendo, nella maggioranza dei casi, 1 al massimo 2 embrioni e non più di 3 in casi selezionati come ad esempio in pazienti ultraquarantenni.

1 Sala Pick-Up
2 Ecografia 3D

COLTURA EMBRIONARIA FINO ALLO STADIO BLASTOCITARIO

Vantaggi:

Grazie alle nuove conoscenze di fisiologia embrionaria si sono sviluppati nuovi terreni di coltura che permettono lo sviluppo in vitro dell'embrione fino allo stadio della blastocisti. Questi terreni riducono al minimo il rischio di arresto dello sviluppo embrionario che si aveva con i vecchi terreni di coltura. Generalmente si utilizzano i seguenti terreni:

I. medium sequenziali

Questi medium rispettano il principio "back to nature":

- medium 1: utilizzato per la coltura fino alla terza giornata (stadio 8 cellule): ogni cellula (blastomero) si comporta come un organismo unicellulare autonomo;
- medium 2: utilizzato per la coltura embrionaria dopo la compattazione cellulare e l'attivazione genica dell'embrione. Si costituiscono le prime connessioni cellulari nell'embrione. Si instaura un primo scambio di segnali tra i blastomeri. Con l'utilizzo di questi medium si rispetta la notevole diversità

metabolica dell'embrione prima e dopo la compattazione.

II. KSOM medium

Si tratta di un medium ottimizzato semplificato, il cosiddetto "let the embryo choose-medium" scientificamente definito: "KCI-simplex optimisation medium" (KSOM). Dopo intensi studi sulle necessità energetiche dell'ovocita e dell'embrione nei primi giorni di sviluppo è stato quindi sviluppato questo terreno semplificato ed ottimizzato ("one-step"-protocol). Studi clinici internazionali hanno evidenziato come con questo terreno di coltura si sostenga lo sviluppo embrionario fino alla fase blastocitaria.



I Embrioni in stadio blastocitario



Incubatori

Se si riesce ad ottenere una coltura embrionaria fino al quinto giorno (stadio blastocitario) si ottengono i seguenti vantaggi:

1. migliore sincronizzazione tra la mucosa uterina e lo sviluppo embrionario;
2. selezione naturale dell'embrione con sviluppo fino allo stadio blastocitario solamente di quelli integri e con migliore chance di sviluppo.
3. gran parte degli embrioni infatti non ottengono l'attivazione del corredo genetico e permangono nello stadio di 4 – 8 cellule, cosa che non era possibile evidenziare con le vecchie colture embrionarie.
4. anche nel caso di pazienti con traslocazione cromosomica si possono avere dei vantaggi nella coltura blastocitaria poiché embrioni colpiti da particolari forme di traslocazione arrestano il loro sviluppo dopo i primi giorni. Mediante la coltura blastocitaria possiamo disporre di embrioni attivi e con notevoli chance di sviluppo..

5. anche le donne di età più avanzata possono approfittare di questa tecnica poiché cellule aneuploidi (con corredo cromosomico anomalo), che aumentano con l'età materna, presentano un arresto evolutivo durante i primi giorni di sviluppo embrionario.

6. Mediante il transfer di 1 o 2 embrioni in stadio blastocitario si ottengono le maggiori percentuali di gravidanza.

7. si riduce così anche notevolmente il rischio di gravidanze multiple e con queste anche di gravidanze extra-uterine anche perché è dimostrato che 5 giorni dopo l'aspirazione follicolare il meccanismo di chiusura utero-tubarico è più attivo.

Svantaggi:

Poiché anche in natura solo ca. il 40% degli embrioni si sviluppano fino allo stadio blastocitario (dipendente anche da fattori diversi e spesso sconosciuti) e le potenzialità di sviluppo embrionario non possono essere conosciute in precedenza, disponendo di pochi ovociti può sussistere il rischio che nonostante la fecondazione in vitro

non si possano ottenere blastocisti da trasferire (arresto di sviluppo prima dello stadio blastocitario). Nel caso della disponibilità di pochi ovociti la tecnica di coltura blastocitaria non porta sensibili vantaggi pratici.

Concludendo:

questa tecnica può essere proposta in pazienti con un numero sufficiente di ovociti prelevati ed in particolare soprattutto in pazienti con precedenti fallimenti terapeutici. Dall'analisi dell'esperienza accumulata ci si può aspettare un indice di gravidanza (test gravidico positivo) di circa il 56% dei casi con un trasferimento medio di 1 - 2 embrioni in stadio blastocitario.

Semplificando, si può dire che per ogni embrione trasferito nello stadio blastocitario ci si può aspettare un indice di impianto di ca. il 26,4%.

Ciò significa che trasferendo 2 embrioni, come solitamente avviene, le probabilità di gravidanza si aggirano intorno al 50%, il che rappresenta circa il doppio dell'incidenza di gravidanza in condizioni naturali.



*Contenitori per la
Coltura embrionaria*



1 Provette
2 Embrione di 11 settimane

RISCHI PER L'EMBRIONE

Poiché non si interviene modificando l'ovocita o lo spermatozoo e nemmeno sulla fusione dei loro nuclei, non c'è da aspettarsi, e non è mai stata dimostrata, un'aumentata incidenza di danni o malformazioni fetali rilevanti. Questo è sostenuto anche da ulteriori pubblicazioni („Pregnancy outcome after blastozyst transfer as compared to early cleavage stage embryo transfer“ Schwärzler, Zech, Auer, Pfau, göbel, Vanderzwalmen and Nicolas Zech, Human Reprod. Vol., 19, No. 9 pp. 2097-2102, 2004) Ciò non toglie che si possano manifestare nell'embrione malformazioni congenite con la stessa incidenza che negli embrioni naturali o che presentino malattie ereditarie non diagnosticate nei genitori. Questi sono comunque rischi normali in ogni gravidanza.

RISCHI PER LA DONNA

Devono essere mantenuti più bassi possibili, peraltro complicazioni possono comparire come per ogni intervento medico. Non sono da escludere complicazioni come per ogni altra gravidanza (ad esempio aborto, parto prematuro, ecc.).

Per questi aspetti una gravidanza in vitro non si differenzia in nessun modo dalla gravidanza spontanea. C'è da notare peraltro una maggiore incidenza di gravidanze multiple. Nel caso di trasferimento di 3 embrioni in seconda o terza giornata c'è da attendersi un indice di gravidanze gemellari di ca. il 10 - 20% e del 2% di gravidanze trigemine. L'incidenza di gravidanze gemellari nel caso di trasferimento di 2 embrioni in stadio blastocitario è di circa il 25 - 30%.

Sebbene raramente gravidanze tri-gemine possono instaurarsi anche in questo caso per la divisione di un embrione.

Come in ogni gravidanza è possibile anche l'instaurarsi di una gravidanza extra-uterina con l'incidenza, nel caso di trasferimento di 2 embrioni, che passa dal 2% della gravidanza spontanea al 4 - 5% della gravidanza in corso di FIVET.

La più frequente complicazione è legata alla possibilità di iperstimolazione ovarica in pazienti particolarmente sensibili alla terapia ormonale. Per iperstimolazione ovarica si intende l'ingrossamento delle ovaie che presentano uno sviluppo esagerato di follicoli e che può portare a disturbi come

tensione addominale, nausea e in rari casi si rende indispensabile un ricovero ospedaliero. L'iperstimolazione ovarica si risolve generalmente spontaneamente. Peraltro alla comparsa di sintomi indicativi è consigliabile consultare l'equipe del centro o il ginecologo curante. Molto raramente l'iperstimolazione ovarica può essere grave e portare a emocoagulazione, disturbi della coagulazione con trombosi ed embolie e sono stati descritti anche alcuni casi letali.

Seppure eccezionali sono anche da menzionare i rischi legati al prelievo eco guidato degli ovociti dall'ovaio, come ad esempio sanguinamenti, infezioni o intolleranza ai farmaci.



- 1 *Gravidanza singola di 6 settimane*
- 2 *Gravidanza gemellare*



P rocedure Amministrative

REGISTRAZIONE E CONTATTI

Per potersi sottoporre a procedure di fecondazione assistita è estremamente importante porre un'esatta diagnosi o che questa sia stata posta e documentata dal Vostro medico curante. Generalmente noi eseguiamo degli ulteriori esami specialistici per la preparazione alle terapie di procreazione assistita.

Per risparmiarVi inutili costi e perdite di tempo per l'esecuzione degli accertamenti di laboratorio o di altro tipo, Vi preghiamo di farci pervenire prima dell'appuntamento concordato tutti gli esami disponibili sia direttamente sia tramite il Vostro specialista o medico di fiducia.

Importante:

Alcune indagini devono essere effettuate prima dell'inizio della terapia ed essere, se possibile, disponibili prima

del primo colloquio (vedi referti della donna e referti dell'uomo).

Referti della donna

- diagnosi della sterilità (referti operatori, pervietà tubarica, condizioni uterine e stato ormonale);
 - gruppo sanguigno e fattore RH;
 - HBs-Ag (antigene epatite B) e anti HBc;
 - HCV (antigene epatite C);
 - HIV I e II (AIDS);
 - titolo anticorpale per la rosolia.
- Nel caso di mancanza di anticorpi protettivi contro la rosolia, può essere opportuno eseguire una vaccinazione specifica ed un controllo dello stato immunitario dopo 3 mesi (una eventuale terapia della sterilità può essere effettuata solo dopo 3 mesi da un'eventuale vaccinazione);

- sierologia per la sifilide;
- titolo anticorpale per la toxoplasmosi;
- titolo anticorpale per la clamidia;
- esami ormonali: prolattina, TSH, FT4, FSH, estradiolo, progesterone, testosterone, DHEA Solfato (possibilmente eseguiti tra il terzo e quinto giorno del ciclo);
- cariotogramma in caso di anamnesi positiva per malattie cromosomiche ed eventualmente in casi particolari.

L'esame del cariotogramma, sia maschile che femminile, si esegue sui linfociti del sangue periferico. Il laboratorio necessita di 5 – 10 ml di sangue – eparina (non utilizzare provette EDTA!).

N.B.:

I nostri Centri sono in grado di offrire tutte le procedure diagnostiche sia chirurgiche che laboratoristiche.

Referti dell'uomo

- esame seminale (spermiogramma);
- gruppo sanguigno e fattore RH;
- HBs-Ag (antigene epatite B) e anti HBc;
- HCV (antigene epatite C);
- HIV I e II (AIDS);
- sierologia per la sifilide;
- cariotogramma in caso di anamnesi positiva per malattie cromosomiche ed eventualmente in caso di ICSI.



Terminologia

AH (Assisted Hatching):

Consiste nell'apertura della zona pellucida (parte più esterna dell'embrione) per mezzo di micropipette, del laser o di sostanze chimiche, per facilitarne l'annidamento.

Blastocisti:

Con il termine blastocisti si intende un embrione in quarta - quinta giornata dopo la fecondazione.

Donazione di gameti:

Consiste nella donazione di spermatozoi (donazione spermatica) o di ovociti (ovodonazione) per permettere una gravidanza in una coppia in cui non siano disponibili rispettivamente spermatozoi o cellule uovo per patologie, interventi chirurgici, gravi patologie ereditarie, menopausa precoce, ecc.

FIVET (Fecondazione In Vitro con Embryo transfer):

Si tratta del termine generico per intendere una fecondazione in vitro, con qualsiasi tecnica sia ottenuta, e

successivo trasferimento nell'utero dell'embrione o degli embrioni ottenuti.

ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection):

E' una tecnica che consiste nell'iniezione diretta di uno spermatozoo nella cellula uovo (il citoplasma è la componente maggiore della cellula) e si utilizza nel caso della incapacità degli spermatozoi di penetrare nella cellula uovo spontaneamente per un deficit numerico o funzionale.

IMSI (Intracytoplasmic Morphologically selected Sperm Injection):

E' una tecnica che consiste nell'iniezione diretta nell'ovocita di spermatozoi morfologicamente selezionati ad alto ingrandimento (6.000 - 7.000 volte).

IUI (Intra Uterine Insemination):

Preparazione ed attivazione di liquido

seminale e successiva iniezione con microcanule nella cavità uterina al momento dell'ovulazione.

PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis):

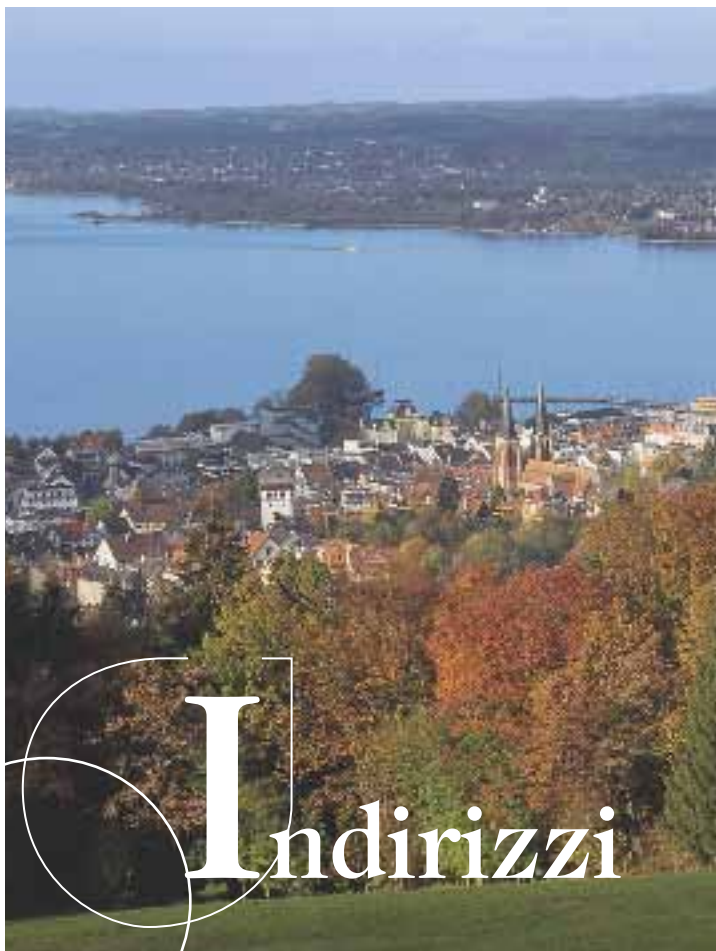
Consiste in nuovissime tecniche che permettono di analizzare una cellula embrionale per determinare, prima dell'impianto, la presenza di eventuali anomalie cromosomiche numeriche o strutturali.

SPINDELVIEW (analisi del fuso mitotico):

visualizzazione del fuso mitotico mediante microscopio a luce polarizzata computerizzato.

Stimolazione follicolare:

Somministrazione farmacologica per ottenere la maturazione di follicoli da carico dell'ovaio.



Austria/Bregenz

Prof. Univ. Dr. Herbert Zech
A-6900 Bregenz, Römerstrasse 2
Tel: +43-5574-44836 Fax: 44836-9
Email: zech@ivf.at
Homepage: www.ivf.at

Italia/Merano

EuBios - Istituto di Medicina della
Riproduzione ed Endocrinologia
Dr. Paolo Netzbandt - Dr. Giorgio
Comploj - Prof. Univ. Dr. Herbert Zech
I - 39012 Merano: Via Fossato Molini 9
tel.: +39 0473 256612, fax
+39 0473 239425
Email: netzbandt@fivet-ivf.
it; comploj@fivet-ivf.it
Homepage: www.fivet-ivf.it

Svizzera/Niederuzwil

Univ. Prof. Dr. Herbert Zech
Dr. Robert Schönenberger
CH-9244 Niederuzwil, Bahn-
hofstrasse 123a
Tel: +41-71-9501580 Fax: 9501581
Email: zech@fivet-ivf.ch
Homepage: www.fivet-ivf.ch

Repubblica Ceca/Pilsen

Dr. Petr Uher
Univ. Prof. Dr. Herbert Zech
CZ-30177 Pilsen, B. Smetany 2
Tel: +420-377-279350 Fax: 279352
Email: zech@ivf-institut.cz
Homepage: www.ivf-institut.cz

Austria/Salisburgo

Univ. Doz. Dr. Dietmar Spitzer
Univ. Prov. Dr. Herbert Zech
A-5020 Salzburg, Innsbrucker
Bundesstr. 35
Tel: +43-662-9010-5000
Email: office@salzburg.ivf.at
Homepage: www.ivf.at

I centri sono tutti certificati
EN ISO 9001:2000

L LL NOSTRO TEAM





Kids Party



*Nel 1992, 1997, 2002 e 2007
e' stato organizzato un „Kids
Party“*



Istituti di Genetica



AUSTRIA

Genetische Beratungs- und Untersuchungsstelle
A - 6020 Innsbruck:
Schöpfstrasse 41
Tel.: +43 (0)512 5072398

Gyn Schall
Ambulatorium für pränatale Diagnostik, gynäkologische Sonographie und Genetik
A - 1180 Wien:
Theresiengasse, 46/1
Tel.: +43 (0) 1 4028

SVIZZERA

Institute für Medizinische Genetik der Universität Zürich
CH - 8603 Schwerzenbach:
Schorenstrasse 16
Tel.: +41 (0)1 6557051

Genetica AG
Humangenetisches Labor
CH - 8001 Zürich:
Weinstrasse 9
Tel.: +41 (0)1 2519094

GERMANIA

Gemeinschaftspraxis Dr. Waldenmaier, Dr. Ovens Raeder
Fachärzte für Humangenetik
D - 81545 München:
Theodorlindenstrasse 97
Tel.: +49 (0)89 6427920

Universität Ulm –
Abteilung für medizinische Genetik
D - 89073 Ulm:
Frauenstrasse 29
Tel.: +49 (0)7315 - 025202

ITALIA

Istituto di Genetica della Provincia di Bolzano
I - 39100 Bolzano:
Corso Italia 13/M
Tel.: +39 0471 907100

Impressum: Redaktion und für den Inhalt verantwortlich: Univ. Prof. Dr. Herbert Zech;
Gestaltung: PPI Werbeagentur I GmbH; Druck: typo media mäser; Fotos: Klaus Andorfer, Roman Horner

