

## **Come funziona la PMA**

### **I centri di PMA in Italia**

L'Italia offre un gran numero di centri di PMA, con una buona distribuzione sul territorio nazionale (i dati che verranno riportati si riferiscono al 2005). Se rapportato alla popolazione femminile in età feconda (dai 15 ai 49 anni), la media nazionale dei centri (di secondo e terzo livello) è di 1,4 centri ogni centomila donne. Quasi i tutti i centri (276 su 330) sono dotati di autorizzazione regionale. I 54 centri, che operano nella Regione Lazio, sono invece in attesa di una normativa regionale che definisca i requisiti per poter praticare l'attività di fecondazione assistita come previsto dalla legge 40 (articolo 10 comma 1 e 2).

Il rapporto tra numero di centri privati e numero di centri pubblici o privati convenzionati varia nelle diverse aree regionali (centri pubblici e centri privati convenzionati sono considerati insieme: un centro privato convenzionato può essere equiparato ad un centro pubblico sia per quanto riguarda le prestazioni offerte che i costi). In Italia su 330 centri, 152 sono centri pubblici e privati convenzionati con il Sistema Sanitario Nazionale, che rappresentano complessivamente la metà dei centri (46%), ma la distribuzione varia molto da Regione a Regione. I centri privati sono, invece, 178 (54%). Dallo studio del numero di pazienti trattati e di cicli iniziati all'anno da ogni centro, si evince, inoltre, un quadro nazionale caratterizzato da un gran numero di centri piccoli o anche molto piccoli (cioè con un ridotto numero di pazienti, 50 l'anno nella maggior parte dei casi) distribuiti soprattutto al Sud.

Anche i costi variano da Regione a Regione. Le tecniche di procreazione assistita, infatti, non sono state inserite nella pianificazione economica nazionale prevista dai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), per cui non rientrano nel piano sanitario nazionale, ma sono a carico della Regioni. Queste godono di autonomia economica ed amministrativa e possono, in base alla propria regolamentazione, offrire ai

cittadini un'assistenza sanitaria gratuita o in regime di compartecipazione del cittadino alla spesa (il cosiddetto ticket).

Un ulteriore parametro significativo è rappresentato dal livello dei centri. La distinzione tra primo, secondo e terzo livello è relativa al tipo di tecnica di PMA utilizzata. In Italia, i centri di primo livello, rappresentano il 40 % del totale (sono 132) mentre i centri di secondo e terzo livello, considerati insieme, costituiscono il restante 60% (sono 198). I centri di primo livello utilizzano tecniche meno sofisticate e quasi esclusivamente l'inseminazione semplice. Questa consiste nell'inserimento nella cavità uterina del liquido seminale che può essere fresco o scongelato (questa tecnica è definita IUI- Intra-uterine-insemination, inseminazione intrauterina). I centri di secondo livello, invece, attuano, oltre all'inseminazione, procedure progressivamente più impegnative, complesse e invasive in base al tipo di infertilità da affrontare (come ad esempio la TESA –prelievo di spermatozoi dal testicolo per aspirazione percutanea), quelli di terzo livello usano anche tecniche che richiedono un'anestesia generale, e cioè:

- la TESE (estrazione microchirurgica di spermatozoi dal testicolo);
- la MESA (aspirazione microchirurgica di spermatozoi dall'epididimo);
- la GIFT nel caso in cui sia effettuata con laparoscopia (prevede il trasferimento di entrambi i gameti –ovocita e spermatozoo- non ancora uniti a formare un embrione, nelle tube di Falloppio).

Le tecniche più conosciute e diffuse sono certamente:

- la FIVET (fertilization in vitro embryo transfer, fertilizzazione in vitro e trasferimento dell'embrione), in cui la fecondazione avviene all'esterno del corpo femminile e l'embrione ottenuto (o gli embrioni per un massimo di tre) viene trasferito in utero;

- la ICSI (intracytoplasmatic sperm injection, microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo), in cui il singolo spermatozoo viene iniettato grazie ad una micropipetta, direttamente nell'ovocita;

Quest'ultima tecnica è sempre più usata perché consente di superare casi di infertilità maschile grave, ma anche difficoltà di fecondazione dell'ovocita dovute ad una eccessiva "barriera" esterna che non consente la penetrazione dello spermatozoo.

### *Cicli "a fresco"*

Come dicevamo, tutte queste tecniche possono essere applicate in cicli "a fresco", in cui cioè vengono utilizzati sia gameti che embrioni non crioconservati, o in cicli "di scongelamento" quando, invece, i gameti o gli embrioni sono crioconservati, cioè portati e mantenuti a temperature bassissime. Le tecniche di crioconservazione utilizzate per gli ovociti (gameti femminili) sono attualmente due: una "tradizionale" detta del "congelamento lento" (il campione viene portato a -150 gradi centigradi in circa due ore) e una innovativa definita "vitrificazione": il nome deriva appunto dall'aspetto trasparente e simile al vetro che assumono i materiali biologici sottoposti a tale procedura (il campione viene portato molto rapidamente a -196 gradi centigradi, la temperatura dell'azoto liquido). La prima viene utilizzata già da diversi anni ed è ben conosciuta, la seconda è una tecnica di avanguardia di cui occorre ancora valutare appieno il rapporto rischi/benefici. Per gli spermatozoi (gameti maschili) è invece oramai consolidata, con successo, la metodica del congelamento lento.

La maggior parte dei cicli di PMA, tuttavia, è "a fresco" (l'89,1% secondo i dati del 2005), mentre l'utilizzazione di ovociti scongelati viene effettuata solo nel 7,3% dei cicli, percentuale che scende al 3,6% nel caso dello scongelamento di embrioni (congelati nei casi previsti dalla legge).

La PMA è in continua evoluzione: migliora l'efficacia, la sicurezza, la capacità terapeutica anche nei casi più difficili. Inoltre, vengono di continuo esplorate nuove

vie terapeutiche (come, ad esempio, il congelamento dell'intero tessuto ovarico e non semplicemente di ovociti). Le tecniche di PMA, (pur nelle differenze specifiche) funzionano, o perlomeno raggiungono dei livelli di successo (che possiamo stimare intorno al 20% in media per ciclo di trattamento) che non si discostano molto dalla fecondità normale della nostra specie, che è piuttosto bassa: la percentuale di gravidanze per ciclo mestruale in ragazze fertili di venti anni che hanno rapporti sessuali mirati è circa il 30%, ma questa percentuale scende al 10% intorno ai quaranta anni. Un limite, che resta tuttora rilevante, infatti, è l'età della donna che scandisce una diminuzione fisiologica della fertilità dopo i 35 anni: questo riduce progressivamente il successo riproduttivo sia nei rapporti liberi che nei cicli di PMA.

### **Come funziona la PMA**

Scopo di queste pagine è accompagnare una coppia in un percorso di PMA, passo dopo passo. Conoscere la strada può aiutare a affrontare le difficoltà e a predisporre all'impegno necessario con più serenità ed equilibrio. Inoltre, conoscere le procedure utilizzate con i relativi rischi e possibilità di successo, fa parte del processo di sviluppo dell'autonomia e della partecipazione consapevole della coppia su cui si fonda un rapporto medico-paziente trasparente ed etico. Nel caso della PMA, che coinvolge la sfera più intima della persona, la fiducia umanamente e scientificamente fondata nel medico e nella struttura compensa il disagio che l'infertilità spesso induce ed è di per sé un elemento di potenziamento delle possibilità di successo. Proprio per questo, pur offrendo delle informazioni di base, non intendiamo in alcun modo sostituirci ad un sereno e proficuo colloquio con il vostro medico.

### ***Racconto la mia storia al medico (anamnesi):***

Durante il primo incontro il medico cerca di capire quale è il motivo per cui una coppia, dopo un ragionevole periodo di rapporti non protetti (in genere indicato con un anno, massimo due) non riesce ad avere figli. Nell'anamnesi il medico raccoglie informazioni sulla storia clinica individuale - particolarmente indicativa nel caso di

infezioni genitali, o di trattamenti che possono aver danneggiato la fertilità (come nella cura dei tumori)- sui fattori legati allo stile di vita (consumo di alcol o tabacco ad esempio), sulla vita sessuale della coppia ma anche sulle terapie dell'infertilità eventualmente tentate in passato. Queste possono dare indicazioni preziose sul da farsi. Arrivare ad una diagnosi corretta nel minor tempo possibile è di importanza fondamentale. Infatti, specie se la donna non è più giovanissima (ha cioè più di 35 anni) più tempo si perde minori sono le possibilità di successo di un trattamento di PMA.

### ***Quali analisi devo fare***

E' bene conservare i risultati di tutte le analisi eseguite in passato, specie se relative a precedenti tentativi di PMA. Questo può evitare, almeno in alcuni casi, di ripetere un'analisi già effettuata e dà comunque delle informazioni preziose. Ad esempio, le stimolazioni ovariche già effettuate danno un quadro preciso della possibile risposta alla stimolazione, della quantità e della qualità degli ovociti ottenuti.

### ***Indagini di base***

E' importante sapere che gli esami vanno eseguiti in un lasso di tempo ragionevolmente breve sia perché devono rispecchiare le condizioni fisiche attuali della coppia, sia perché più tempo si perde più il potenziale di fertilità femminile si riduce.

*Analisi ormonali.* Le prime indagini prescritte sono in genere i “dosaggi ormonali”. Si effettuano sia nell'uomo che nella donna per valutare i livelli di ormoni sessuali presenti nel sangue. Nella donna, in particolare, danno indicazioni sulla regolarità dell'ovulazione e quindi indirettamente sull'età biologica dell'ovaio. Queste analisi vanno fatte da uno specialista che deve personalizzare i prelievi per ogni donna: le batterie di esami standardizzate per tutte non sono indicative.

### ***Per l'uomo***

*Spermiogramma* (analisi del liquido seminale): si fa per ottenere informazioni sul numero e sulla morfologia (forma) degli spermatozoi, sulla percentuale di spermatozoi mobili e sulle caratteristiche del loro movimento ed altre funzioni fondamentali. E' un esame specialistico che è meglio effettuare in un centro per la PMA.

*Spermiocoltura*: si esegue per la ricerca di eventuali germi nel liquido seminale, che indicano un'infezione negli organi genitali.

### ***Per la donna***

-*Ecografia*: si fa per valutare l'utero e le ovaie. Permette di controllare l'ovulazione, la presenza di eventuali cisti, fibromi o altre formazioni.

-*Tampone vaginale*: tampone batterico della vagina. Si fa per la ricerca di germi comuni come la Chlamydia e la Candida

-*Pap-test*: è un esame citologico (cioè indaga le alterazioni delle cellule). Si effettua per verificare la presenza di un'eventuale displasia iniziale o la presenza di una lesione virale che può portare ad tumore del collo dell'utero (HPV- Human Papova Virus).

### ***Indagini più approfondite***

*Questi ulteriori accertamenti servono a verificare una ipotesi diagnostica nel caso in cui i precedenti esami non siano stati sufficienti. Arrivare ad una diagnosi tempestiva e corretta è importante in ogni caso: sia per individuare la tecnica di PMA realmente efficace per quella particolare coppia, sia perchè alcune cause di infertilità possono essere curate farmacologicamente o chirurgicamente senza ricorrere alla PMA.*

### ***Per la donna***

*In caso di dubbio di anomalie dell'utero o delle tube si effettua:*

*L'Isterosalpingografia:* si fa iniettando un liquido di contrasto nell'utero che risale fino alle tube. A differenza dell'ecografia transvaginale è un esame radiologico: mentre il liquido precorre l'utero e le tube viene osservato attraverso un apparecchio radiologico e in questo modo mette in evidenza la forma interna di questi organi. I radiogrammi non vanno perduti perché è un esame che spesso non è necessario ripetere.

*L'ecoisterosonografia:* è un'ecografia e non usa raggi X, ed è quindi meno invasiva. Richiede però mani esperte altrimenti i risultati possono non essere affidabili.

*Isteroscopia:* infine, la cavità uterina può essere esaminata anche con uno strumento a fibre ottiche (esame endoscopico).

### ***Per l'uomo***

*Esami per valutare la capacità fecondante e la normalità degli spermatozoi.* Questi sono effettuati soprattutto per valutare:

- quanti spermatozoi sono vitali (test di vitalità: si usa un colorante per distinguerli da quelli morti: la percentuale di quelli vivi deve essere del 70%). se i cromosomi presenti nello spermatozoo sono nel numero normale (*valutazione delle aneuploidie spermatiche*);
- se la struttura del DNA è integra, cioè il DNA non è frammentato (*test di frammentazione del DNA degli spermatozoi*- la percentuale di spermatozoi con DNA frammentato non deve superare il 30%);
- se sono presenti anticorpi antispermatozoi (sostanze che “attaccano” gli spermatozoi come se fossero dei batteri): possono esserci nella donna, ma anche nell'uomo (*test immunologici*).

Importante è anche l'accertamento di eventuali *problemi anatomici* del partner maschile. La visita andrologica può essere accompagnata da un ecodoppler: serve a controllare se il flusso di sangue intorno ai testicoli è normale. La causa di un eventuale rallentamento è spesso il varicocele, che è associato all'infertilità.

Se si sospetta un'infezione, vengono eseguiti esami del sangue per la ricerca dei virus e dei batteri più comuni.

Sia per la donna che per l'uomo, è possibile, infine, eseguire un *esame del cariotipo*, ovvero una indagine genetica effettuata con un prelievo di sangue al fine di analizzare il numero e la forma dei cromosomi (corredo cromosomico). Serve per verificare la presenza di anomalie cromosomiche che possono essere trasmesse ai figli e dare luogo a malattie o malformazioni di origine genetica. Nell'uomo inoltre è usato per verificare l'esistenza di cause di infertilità di tipo genetico.

### **Cosa si può fare a questo punto senza ricorrere alla PMA.**

#### ***Per la donna***

-Se non funziona l'ovulazione. Si deve naturalmente sapere in primo luogo *perché* non funziona. Ad esempio, se dipende da uno squilibrio ormonale connesso al peso (sia in eccesso che in difetto), spesso basta tornare al peso forma. In altri casi si può intervenire con una terapia farmacologica che induce l'ovulazione, è sostanzialmente una stimolazione ovarica (gonadotropine o GnRH, che significa ormone del rilascio delle gonadotropine, nel caso in cui sia l'ipotalamo ad essere "pigro" cioè a non stimolare il rilascio di gonadotropine).

-Se il problema è di tipo anatomico. Le malformazioni dell'utero sia congenite che acquisite sono un fattore di infertilità, soprattutto perché causano abortività. Quando possibile, vengono corrette con la terapia endoscopica (effettuata tramite uno strumento a fibre ottiche ideato per l'esame degli organi interni, che attualmente è stato perfezionato al fine di poter eseguire piccoli interventi). Le alterazioni delle tube (come la chiusura, ad esempio), invece, non consentono la fecondazione. Se l'intervento chirurgico (o laparoscopico) non ripristina il funzionamento è certamente preferibile ricorrere alla PMA.

-Endometriosi: è una malattia causata dal diffondersi del tessuto che riveste l'utero (endometrio) all'esterno dell'utero. Il tessuto si innesta in altri organi dell'addome e come nel ciclo mestruale, ogni mese si sfalda e sanguina. Le conseguenze sono una infiammazione cronica e la formazione di aderenze, in particolare intorno agli organi genitali. La terapia medica o chirurgia può rimuovere i focolai riducendo così gli negativi effetti sulla fertilità (anche se purtroppo, spesso, la malattia recidiva) e il dolore che la malattia provoca.

### ***Per l'uomo***

Nell'uomo le cause più frequenti di infertilità sono:

-Criptorchidismo: è dato dalla mancata discesa dei testicoli nello scroto. L'intervento, che va effettuato il più precocemente possibile, consiste nel riportarli in sede;

-Varicocele: si asportano le vene varicose che circondano il dotto deferente (vedi glossario). Purtroppo i risultati non sono lineari: la situazione può migliorare per un breve periodo e poi peggiorare. Alcuni ritengono inoltre che un intervento dopo i 30 anni è inutile;

- in caso di infezioni –che possono causare alterazioni del liquido seminale, viene somministrato un trattamento farmacologico adeguato.

-azoospermia ostruttiva (assenza di spermatozoi nel liquido seminale dovuta ad ostruzioni che ne impediscono l'emissione con l'eiaculazione): si può intervenire con una ricanalizzazione delle vie seminali (in caso di azoospermia secretiva –in cui cioè vi è mancata produzione di spermatozoi nei testicoli- invece è necessario ricorrere alla PMA).

Infine, se la causa è un deficit ormonale si può tentare un trattamento farmacologico.

## Quando è necessaria la PMA

Le tecniche di PMA sono indicate nei casi in cui il concepimento spontaneo è impossibile o estremamente remoto, e per i quali altri interventi farmacologici o chirurgici sono inadeguati. Ad esempio, una donna con le tube chiuse o danneggiate in modo irreparabile o un uomo con valori spermatici troppo deficitari, non possono sperare in un concepimento naturale, né in un reale ripristino della capacità riproduttiva. Per loro tentare altre strade è solo una perdita di tempo, di energia, di denaro.

In secondo luogo anche le coppie che non sono completamente sterili, ma che di fatto non riescono a concepire spontaneamente dopo due anni, sono candidate ideali per la PMA. In questo caso, se la causa di infertilità è nota, si può intervenire, se è utile, con altre strategie terapeutiche, ma in caso di fallimento è meglio non aspettare troppo tempo. La PMA è indicata anche per le coppie con infertilità, o subfertilità, inspiegata. E' molto importante, nel decidere se ricorrere alla PMA, tenere conto dell'età della donna e del tempo di ricerca di un figlio.

Nel caso, infine, in cui l'uomo abbia un ridottissimo numero di spermatozoi la tecnica ICSI (microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo) è l'unica concreta possibilità di concepire. In caso di assenza di spermatozoi nel liquido seminale si possono estrarre direttamente dai testicoli (TESE -estrazione di spermatozoi per via testicolare) o anche all'epididimo (MESA -aspirazione microchirurgica di spermatozoi dall'epididimo).

Le diverse tecniche di PMA sono state studiate per superare dall'esterno le difficoltà riproduttive. Non esiste quindi una tecnica migliore o peggiore dell'altra, ma la tecnica più o meno idonea per quella particolare coppia e per quel particolare problema. La scelta, inoltre, deve tenere conto del principio di gradualità (previsto

dalla legge 40) che richiede il ricorso alla tecnica con minore invasività possibile, purché naturalmente sia di pari efficacia terapeutica.

### ***Quale tecnica fa al mio caso?***

In linea di massima, tutte le tecniche di PMA fanno tre cose:

-ottimizzano la produzione di ovociti (stimolazione ovarica);

-ottimizzano la qualità degli spermatozoi (capacitazione del liquido seminale o selezione nemaspermica);

creano le condizioni migliori per farli incontrare, all'interno del corpo femminile, cioè *in vivo* (IUI inseminazione semplice, o GIFT, trasferimento intratubarico di gameti) o all'esterno, cioè *in vitro* (FIVET Fecondazione *in vitro* con trasferimento dell'embrione, o ICSI microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo e trasferimento dell'embrione ottenuto *in utero*).

La fase preparatoria alla tecnica di fecondazione vera e propria, prevede quindi, una sorta di "preparazione" dei gameti. Nella donna per far questo si stimola l'ovaio a far maturare più ovociti contemporaneamente attraverso la somministrazione di farmaci. I protocolli terapeutici per la stimolazione ovarica possono essere diversi, in base alle caratteristiche delle pazienti, tuttavia la ormai lunga prassi medica, ha consentito di metterne a punto alcuni, che sono divenuti comunemente usati. La risposta ai vari protocolli è però molto individuale ed è necessario controllare (con ecografie delle ovaie o dosaggi ormonali) la reazione della singola donna per evitare la sindrome da iperstimolazione ovarica (cioè l'eccessiva maturazione di follicoli e produzione di ovociti) Successivamente si estrae il liquido follicolare e si verifica la presenza di ovociti (si tratta di un piccolo intervento eseguito in anestesia o sedazione chiamato pick-up) Se non ce ne sono o se la donna rischia la sindrome da iperstimolazione, il ciclo viene sospeso. Potrà essere ripetuto senza problemi modificando la dose o il tipo di farmaci utilizzati.

E' utile ricordare che proprio per ridurre il rischio di iperstimolazione ovarica, molti ricercatori stanno sperimentando una metodica che prevede di prelevare gli ovociti dall'ovaio senza procedere alla stimolazione. Gli ovociti prelevati in questa fase del ciclo sono immaturi, ma, una volta messi in appositi terreni di coltura, completano la loro maturazione fino a divenire idonei alla fecondazione: questa procedura di fecondazione assistita viene definita maturazione in vitro IVM (in vitro maturation).

Nell'uomo, il liquido seminale raccolto, viene "pulito" da eventuali residui e batteri e gli spermatozoi vengono selezionati e concentrati in un volume più ridotto e viene "capacitato" cioè reso adatto a penetrare un ovocita (questo processo avviene, in natura, all'interno delle vie genitali femminili, ma può essere simulato in laboratorio). Lo scopo è quello di potenziare al massimo la capacità di fecondare un ovocita. Queste sono le procedure di base, che possono cambiare in base alle difficoltà incontrate. Se ad esempio nel liquido seminale, anche dopo capacitazione, non c'è un numero sufficiente di spermatozoi sarà necessario estrarli direttamente dai testicoli o dall'epididimo.

Se l'infertilità è, in base al giudizio di uno specialista, di grado lieve o moderato si può tentare l'inseminazione semplice. Consiste nell'introduzione del liquido seminale (appositamente preparato) all'interno della cavità uterina. L'ovulazione, se necessario, viene stimolata.

In genere, viene indicata per:

- infertilità inspiegata;
- infertilità maschile di grado lieve o moderato;
- difficoltà nel rapporto sessuale (vaginismo, impotenza coeundi).

Per avere qualche concreta possibilità di successo, occorre che l'ovulazione (spontanea o indotta da stimolazione) sia buona, almeno una tuba sia aperta e integra, e che l'esame del seme maschile, almeno dopo la capacitazione, sia soddisfacente.

Alle coppie con problema di infertilità maschile lieve, infertilità inspiegata o endometriosi minima o moderata possono essere offerti fino a sei cicli di inseminazione, perché questo protocollo aumenta la possibilità di ottenere una gravidanza. Un pregio dell'inseminazione semplice, infatti, è la scarsa invasività e l'assenza quasi totale di rischi che la rendono facilmente ripetibile. Tuttavia, l'efficacia è più bassa delle tecniche di secondo livello (FIVET e ICSI), per cui occorre tenere conto dell'età della donna (cioè di quanto tempo si può aspettare) nel valutare il rapporto costi/benefici rispetto all'applicazione di tecniche più sofisticate.

Infatti, spesso, sono necessarie le tecniche di secondo e terzo livello, che sono più invasive, ma permettono di affrontare problemi più seri. Come dicevamo, un ciclo inizia con la stimolazione ovarica per la maturazione di più ovociti contemporaneamente, il prelievo degli ovociti, la raccolta e preparazione del liquido seminale. Le differenze tra le varie tecniche riguardano soprattutto il come avviene la fecondazione. Nella tecnica FIVET: gli ovociti prelevati vengono posti in una piastra nella quale si versa una goccia di liquido seminale. Se gli ovociti si fecondano, gli embrioni ottenuti (per un massimo di tre) vengono poi trasferiti in utero. Questa tecnica non si può utilizzare se l'infertilità maschile è severa: richiede, infatti, un numero di spermatozoi nel liquido seminale sufficiente (almeno 1.000.000 per millilitro). Al di sotto di questa soglia le probabilità di fecondazione sono troppo basse e conviene applicare la tecnica ICSI. La ICSI consente di superare le difficoltà di fecondazione perché un singolo spermatozoo viene inserito direttamente, grazie ad una micropipetta, nell'ovocita. L'unica condizione per la sua applicazione è che gli spermatozoi siano vitali. La percentuale di fecondazione, con formazione di embrioni è alta, e anche la percentuale di gravidanza è buona. Per questo motivo questa tecnica è diffusissima ed ha buone percentuali di successo in casi di infertilità maschile grave o gravissima che fino a pochi anni fa non potevano essere affrontati. Infatti, anche nel caso in cui non ci siano spermatozoi nel liquido seminale, la tecnica può essere eseguita lo stesso utilizzando gli spermatozoi presenti nei testicoli o nell'epididimo,

da dove vengono prelevati per aspirazione o con microchirurgia (di fatto una biopsia). Per migliorare le possibilità di impianto dell'embrione nell'utero, si può, infine, praticare una "breccia" nella zona pellucida che circonda l'ovocita fecondato (questa metodica è definita Hatching assistito). Può essere utilizzata in caso quando vi sia fallimento ripetuto nell'impianto.

Una tecnica di recente introduzione, che può dare un ulteriore contributo alla riuscita della ICSI è la cosiddetta IMSI (che significa letteralmente iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi morfologicamente selezionati).

Grazie, ad un microscopio ad alto ingrandimento di recente introduzione è possibile vedere molto meglio la struttura degli spermatozoi, che è fortemente indicativa della loro normalità. Con questa metodica si possono scegliere gli spermatozoi sani da utilizzare successivamente per la ICSI. Scopo è proprio quello di ridurre il rischio di malformazioni e abortività.

Tutte queste tecniche sono chiamate in vitro perché la fecondazione dell'ovocita avviene all'esterno del corpo della donna (cioè su una piastra di coltura), mentre l'unica tecnica di **secondo livello**, del resto oramai quasi inutilizzata, in cui la fecondazione dell'ovocita avviene in vivo, cioè all'interno del corpo della donna, è la GIFT. In questo caso, cioè, i gameti maschili e femminili (spermatozoi e ovociti) caricati in un catetere vengono poi trasferiti nelle tube della donna, dove, in natura, avviene il concepimento. Può essere eseguita con qualche concreta possibilità di successo solo se almeno una tuba è integra e aperta e se la qualità e concentrazione di spermatozoi nel liquido seminale, almeno dopo capacitazione, è sufficiente (1.000.000 per millilitro).

Proprio il rispetto delle condizioni naturali sembra il motivo per cui una buona percentuale di tentativi GIFT va in porto, a fronte però di una forte invasività e quindi di una scarsa ripetibilità, della tecnica. Il trasferimento nelle tube richiede ogni volta una laparoscopia, cioè l'inserimento di uno strumento a fibre ottiche nell'addome attraverso una piccola incisione. Si tratta quindi di un piccolo intervento chirurgico.

Se però è necessario ricorrere alla laparoscopia per motivi terapeutici, ad esempio per asportare i focolai di un'endometriosi, si può cogliere l'occasione per trasferire contestualmente anche i gameti: in questo caso, la GIFT diventa un'utile scorciatoia.

## **Gravidanze**

Le donne che hanno fatto un ciclo di PMA, non aspettano come le altre, che “salti” la mestruazione per fare un test di gravidanza. Già dopo 12 giorni dal trasferimento dell'embrione in utero, si esegue un dosaggio ormonale che è in grado di stabilire se una gravidanza è iniziata già al momento dell'impianto dell'embrione. Se il test è positivo viene ripetuto per controllare l'evoluzione della gravidanza. La prima ecografia è prevista alla 6-7 settimana di amenorrea. Se tutto va bene, e la visita ginecologica è positiva, la donna ha concluso il suo percorso di PMA e si farà seguire dal suo ginecologo di fiducia. Il comprensibile desiderio di dimenticare la fatica, lo stress e la sofferenza, porta, a volte, a interrompere i rapporti con il centro di PMA.. E' importante invece che il centro di PMA conosca gli esiti della gravidanza e del parto: questi dati permettono una valutazione oggettiva dell'efficacia e della sicurezza delle tecniche. Il fine è quello di tutelare la salute di tutti, in primo luogo delle donne e dei bambini che senza la PMA non sarebbero mai nati.