

## Wie sieht das Labor der Zukunft aus - braucht es noch Embryolog:innen?

Wie wird das IVF-Labor der Zukunft aussehen? Wird es (noch) mehr Geräte und immer weniger Labormitarbeiter geben? Wie viel wird durch künstliche Intelligenz (KI) gesteuert? Brauchen wir überhaupt noch Embryolog:innen?

Das sind die essentiellen Fragen, die sich neun internationale Embryologie-Expert:innen in der gerade publizierten Zusammenfassung (Campbell et al. 2021) gestellt haben. Diese neun Expert:innen sind Alison Campbell (Nottingham, UK), David K. Gardner (Melbourne, Australien), Marcos Meseguer (Valencia, Spanien), Kathleen A. Miller (Margate, Florida), Markus Montag (Sankt Augustin, Deutschland), Gianpiero D. Palermo (New York, USA), Laura Rienzi (Rom, Italien), Denny Sakkas (Waltham, USA) und Michael J. Tucker (Rockville, USA). Alle diese Expert:innen haben versucht, anhand der bisherigen Technologieinnovationen, und der noch zu erwartenden, einzuordnen, wie die Zukunft eines modernen IVF-Labors im Jahr 2030 aussehen könnte.

Alle sind sich einig, dass Automatisierung im IVF-Labor früher oder später erfolgen wird. Der Arbeitsaufwand nimmt mit der Komplexität der Behandlungen und den vielen zusätzlichen Methoden jetzt schon zu. Zudem haben wir den Weg der Automatisierung mit der Einführung der Time-lapse Geräte oder der automatisierten Vitrifikationssysteme schon längst beschritten.

Der nächste Automatisierungsprozess wird laut der Expert:innen, neben der Verwendung von Computer-assistierten Spermien-Analysegeräten (CASA), mit großer Wahrscheinlichkeit die automatisierte Selektion von kompetenten Spermien mittels physiologischer Funktionen, wie z.B. Chemotaxis, sein. Dazu werden Mikrofluidik-Chips (häufig auch als Lab-on-a-Chip bezeichnet), die z.T. schon in klinischer Erprobung sind, sicherlich die optimalen Bedingungen bieten.

Diese weiteren Anwendungsmöglichkeiten von automatisierten Prozessen postulieren die neun Embryolog:innen:

- Das automatische Befüllen von Zellkulturschalen durch Pipettierroboter, um so standardisierte Zellkulturbedingungen für die Embryonen zu schaffen und Verunreinigungen zu vermeiden.
- Die morphologische und biomechanische Evaluation der Eizellqualität als einer der ersten wichtigen Ausgangsfaktoren für eine erfolgreiche Behandlung.
- Es wird auch möglich sein, eine standardisierte IVF in einer Mikrofluidik-Kammer durchzuführen, ggf. sogar bei eingeschränkten Spermiogrammen, da die Durchführung in Nanoliter-Skalierung die natürlichen Umgebungsbedingungen im Eileiter besser imitieren kann.
- Das Denudieren von Eizellen in geeigneten Mikrofluidik-Chips wird möglich sein; potentiell ist auch die Durchführung der ICSI automatisierbar, wobei hier möglicherweise weiterhin der Mensch notwendig sein könnte, da mechanische Eigenschaften von Eizellen ein- und derselben Patientin eine Automatisierung erschweren könnten.
- Die metabolomische Analyse, z.B. der Sauerstoffverbrauch, des Embryos durch Analyse des Kulturmediums während der ersten Entwicklungstage und eine individualisierte Adaption der Kultivierungsbedingungen für jeden Embryo (pH-Änderungen, Mediumswechsel, Supplementation einzelner Faktoren).
- Das automatische und kontaminationsfreie Sammeln von zellfreier DNA aus dem die Blastozyste umgebenden Kulturmedium für die nicht-invasive Analyse der genetischen Konstitution des Embryos in Mikrofluidik-Kammern.
- Die Analyse von mRNA-Spezies, Mikrovesikeln, Peptiden oder Proteinen im Kulturmedium, um die Gesundheit des Embryos zu bestimmen.
- Bessere Bildgebung und somit auch 3-D Rekonstruktion der gesamten Präimplantations-entwicklung, von der Befruchtungsevaluierung bis hin zur Verfolgung einzelner Zellen während der ersten Zellteilungen.
- Ein objektives Scoring der vorhandenen Embryonen durch die KI, da die intra- und inter-Labor Ergebnisse keine gute Übereinstimmung zeigen (Cimadomo et al., 2021).
- Ein von einer selbst lernenden KI automatisiertes Ranking der vorhandenen Embryonen und der dazu gehörenden Implantationswahrscheinlichkeit; dies auch abhängig von weiteren klinischen Faktoren wie z.B. der endometrialen Rezeptivität, dem Mikrobiom oder dem Stimulationsprotokoll, welches auch nach einem individuellen Algorithmus festgelegt werden kann. Daraus folgt, dass möglicherweise ein individuelles Vorgehen zukünftig notwendig wird und zu einer Abkehr der im Moment üblichen Zeitpläne für Labor und Klinik führen.

Ein sehr wichtiger Aspekt wird die auch jetzt schon notwendige Qualitätskontrolle in einem automatisierten IVF-Labor sein, diese kann mit KI-Prozessen sicherlich ebenfalls automatisiert werden. So sind z.B. Witness-Prozesse mittels Stimmerkennung oder Iris-Scan denkbar, um so jeden Prozess automatisch zu dokumentieren und auch um Fehler zu vermeiden. Auch kann die KI eingesetzt werden, um ein Frühwarnsystem bei z.B. sich ändernden Laborparametern oder Kulturveränderungen zu implementieren, um ein sofortiges Eingreifen der Labormitarbeiter:innen zu ermöglichen. Denn es gibt hunderte Faktoren im Labor, die eine Rolle spielen (Cairo consensus group guideline 2020), die ein Mensch in der Komplexität nicht überblicken kann; eine KI könnte jedoch möglicherweise diejenigen Variablen identifizieren, die einer gesonderten Betrachtung und Kontrolle durch Reproduktionsbiolog:innen bedürfen.

Ob dieses Szenario allerdings schon im Jahr 2030, wie von Expert:innen angedacht, Realität wird, ist noch nicht absehbar. Meiner Meinung nach wird es vermutlich eher noch weitere 10 Jahre dauern, denn neue Techniken setzen sich immer nur nach und nach durch, weil wir Menschen uns ungern an Neuerungen heranwagen. Laura Rienzi formuliert es so: Die größte Herausforderung besteht darin, ein Umfeld zu schaffen, in dem die Automatisierung die menschlichen Bedürfnisse und Werte widerspiegelt und auch unterstützt.

Und deshalb stellt sich zwar am Ende der Publikation die Frage, ob ein solches Labor noch Embryolog:innen, bzw. Reproduktionsbiolog:innen braucht, die Antwort aller neun Expert:innen ist aber absolut eindeutig, und deshalb beantworten alle dies mit einem klaren „ja“. Gerade bei automatisierten Prozessen ist die reproduktionsbiologische Expertise unbedingt notwendig, es wird lediglich eine Verschiebung geben, und zwar weg von der eher handwerklichen Tätigkeit der Embryolog:innen, in eine, mehr als bisher schon, überwiegende Laborüberwachungstätigkeit und lehrende Tätigkeit für neues Laborpersonal, bis hin zu einer noch stärker beratenden Tätigkeit zur Entscheidungsfindung zusammen mit den Klinikern und den Patienten. Um dies zu gewährleisten, werden zukünftig noch mehr sehr gut und hochrangig ausgebildete Reproduktionsbiolog:innen benötigt, denn auch hier steht ein Generationenwechsel bevor. Daher geben die Expert:innen zu bedenken, dass jetzt schon an morgen gedacht werden sollte und Biolog:innen und Labortechniker:innen, sowie exzellente Laborleiter:innen in den Kliniken und Praxen vorhanden sein sollten oder ausgebildet werden müssen.

#### REFERENZEN

1. Campbell A, Gardner DK, Meseguer M, Miller KA, Montag M, Palermo GD, Cheung S, Keating D, Xie P, Rosenwaks Z, Rienzi L, Innocenti F, Cimadomo D, Ubaldi FM, Sakkas D, Tucker MJ, Nel-Themaat L, Simon C.  
In vitro fertilization and andrology laboratory in 2030: expert visions.  
*Fertil Steril.* 2021 Jul;116(1):4-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.088. PMID: 34148588.
2. Cimadomo D, Sosa Fernandez L, Soscia D, Fabozzi G, Benini F, Cesana A, Dal Canto MB, Maggiulli R, Muzzi S, Scarica C, Rienzi L, De Santis L.  
Inter-centre reliability in embryo grading across several IVF clinics is limited: implications for embryo selection.  
*Reprod Biomed Online.* 2021 Oct 6:S1472-6483(21)00482-X. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.09.022. Epub ahead of print. PMID: 34819249.
3. Consensus Group C. 'There is only one thing that is truly important in an IVF laboratory: everything' Cairo Consensus Guidelines on IVF Culture Conditions.

#### AUTOR | KONTAKT

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Verena Nordhoff

Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D11, 48149 Münster | E-Mail: verena.nordhoff@ukmuenster.de