

Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik  
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



**Positionspapier des BRB e.V. (Berufsverband  
Reproduktionsmedizin Bayern) zur Feststellung der  
embryonalen Entwicklungsfähigkeit im Sinne einer  
Euploidie-Kontrolle // Position Paper of the BRB e.V.  
to diagnose the Embryonic Viability in Euploidy Control**

Bals-Pratsch M

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2017; 14 (2), 46-51*

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

# Positionspapier des BRB e.V. (Berufsverband Reproduktionsmedizin Bayern) zur Feststellung der embryonalen Entwicklungsfähigkeit im Sinne einer Euploidie-Kontrolle

M. Bals-Pratsch

Kinderwunschaare erhoffen sich bei der Anwendung von reproduktionsmedizinischen Behandlungen die Geburt eines eigenen Kindes. Bei der Anwendung der Techniken der künstlichen Befruchtung wie der In-vitro-Fertilisation (IVF) mit nachfolgendem Embryotransfer (ET) müssen die behandelnden Ärzte die Vereinbarkeit mit dem Embryonenschutzgesetz (ESchG), den berufsrechtlichen Regelwerken sowie den Grundsätzen der Medizinethik beachten.

Entwicklungsfähige Eizellen und die daraus entstehenden Embryonen sind durch das ESchG vor missbräuchlicher Verwendung geschützt. Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist in Ausnahmefällen erlaubt, §3a ESchG regelt zugunsten einer betroffenen Frau bei einem Erleiden mit hohem Risiko das Verwerfen eines entwicklungsfähigen Embryos.

Aneuploidien sind die häufigste Ursache für erfolglose IVF-Behandlungen bei gesunden Frauen > 40 Jahren oder bei habitueller Abortneigung aufgrund von Meiosestörungen und bei Paaren mit Translokationen. In diesen Fällen ist die Biopsie von differenzierten, muralen Trophektodermzellen (Trophoblastzellen) im Sinne einer frühen Chorionzottenbiopsie mit nachfolgender genetischer Diagnostik auf Chromosomenfehlverteilungen sinnvoll. Diese sogenannte „Euploidie-Kontrolle“ dient dem Gesundheitsschutz der betroffenen Frauen und bedeutet im Gegensatz zur PID nicht das Verwerfen von entwicklungsfähigen Embryonen, sondern die Vermeidung erfolgloser ETs.

Der BRB e.V. sieht in der Euploidie-Kontrolle eine Weiterentwicklung des Deutschen Mittelweges (DMW) für Risikopaare und aus ärztlicher Sicht eine Methode zur Erzielung einer erfolgreichen Schwangerschaft mit Geburt eines lebenden Kindes. Bei einer Euploidie-Kontrolle handelt es sich um die Identifikation entwicklungsfähiger Embryonen und nicht um deren Verwerfung. §3a ESchG regelt einen anderen Sachverhalt, nämlich die Verwerfung entwicklungsfähiger Embryonen mittels einer PID, bei der es, im Gegensatz zur Euploidie-Kontrolle, um die Selektion von Embryonen entsprechend ihrer genetischen Merkmale geht, die jeweils zur Lebendgeburt führen können.

**Schlüsselwörter:** Embryonenschutzgesetz, ESchG, Medizinethik, Euploidie-Kontrolle, Präimplantationsdiagnostik, PID, Trophektodermzellen, Trophoblastzellen, Berufsverband Reproduktionsmedizin Bayern, BRB, Frauengesundheit

## ■ Einleitung

Mit diesem Positionspapier zeigen wir, dass die Unterscheidung zwischen der Präimplantationsdiagnostik (PID) und der Euploidie-Kontrolle wesentlich ist. Es geht sowohl um die Erfüllung der rechtlichen Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes über das Verbot der Embryonenselektion als auch um den Schutz

der Frauen vor einer Schwangerschaft aus Blastozysten, von denen von vornherein bekannt ist, dass diese sich nicht zu einem lebenden Kind entwickeln können.

Im Juni 2015 wurden vom bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege (StMGP) 4 humangenetische Zentren mit 6 reproduktionsmedizinischen Kooperationspartnern zugelas-

sen, um die Präimplantationsdiagnostik nach dem Gesetz zur Ausführung der Präimplantationsdiagnostikverordnung (BayAGPIDV) in Bayern durchzuführen. Die am StM angesiedelte Bayerische Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik (PID) hat inzwischen ihre Tätigkeit aufgenommen und berät und entscheidet die Anträge der Ratsuchenden entsprechend § 3a Embryo-

Nach der Befruchtung der menschlichen Eizelle entwickeln sich durch Teilungen Blastomeren, die sich zur Blastozyste weiterentwickeln, bei der einige Zellen innen und einige Zellen außen liegen. In der deutschen embryologischen Terminologie sprechen wir von den *innen liegenden Embryoblastzellen* und den *außen liegenden Trophoblastzellen*. Beide Begriffe bezeichnen das Entwicklungsschicksal der Zellpopulationen.

In der englischsprachigen Embryologie wurde, vor allem durch die Entwicklungsexperimente an der Maus, die Bezeichnung „inner cells“ und „outer cells“ gewählt, weil man zurückhaltend geworden war, eine frühe Aussage über das Entwicklungsschicksal dieser Zellen zu treffen. Nach kontroversen Diskussionen verwendeten zahlreiche englischsprachige Biologen in den 1990er-Jahren die Begriffe „inner cell mass“ und „trophectoderm“. Der Begriff „trophectoderm“ soll nach der Gastrulation beschreiben, dass diese Zellen dem embryonalen Ektoderm anliegen.

Deutsche und englische Terminologie unterscheiden sich also darin, dass die deutsche früh das Entwicklungsschicksal der Blastozysten Zellen beschreibt, die englische Terminologie dies aber vermeidet. Es ist wissenschaftlich korrekt, in deutschen Texten den Begriff „Trophoblast“ für dieselben Zellen der Blastozyste zu verwenden, die in englischen Texten mit „trophectoderm“ bezeichnet werden.

In jüngerer Zeit entstand eine terminologische Verwirrung über den bei der menschlichen Blastozyste zunehmend interessanten flüssigkeitsgefüllten Hohlraum dieses Entwicklungsstadiums. Dieser Hohlraum heißt „Blastozystenöhle“ oder Englisch „blastocyst cavity“. Beuteltiere und Säuger, ebenso auch der Mensch, bilden keine Blastula, sondern eine Blastozyste. Der flüssigkeitsgefüllte Hohlraum der Blastula heißt „Blastozöel“ oder primäre Leibeshöhle. Dieser Hohlraum der Blastula ist embryologisch nicht homolog zur Blastozystenöhle einer Blastozyste. Die Blastozystenöhle ist homolog der frühen Bildung des Innenraums des Dottersacks bei Reptilien und Vögeln. Wenn wir die terminologische Gleichstellung von Blastozystenöhle und Blastozöel (Blastozöel) akzeptieren, dann lediglich wegen einer gewissen Analogie, ohne die embryologische Korrektheit zu beachten. Wir plädieren jedoch für die korrekte Bezeichnung „Blastozystenöhle“ und „blastocyst cavity“.

H. M. Beier, Herausgeber *Biologie und Embryologie*

Eingegangen: 1. Juli 2016; akzeptiert nach Revision: 1. November 2016 (verantwortliche Rubrik-Herausgeber: Prof. Dr. H.M. Beier, Aachen, und Prof. Dr. F. Geisthövel, Vörsstetten) Aus profertilita, Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin und Frauengesundheit, Regensburg, Deutschland

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. habil. Monika Bals-Pratsch, M.Sc. (Klinische Embryologie), profertilita, Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin und Frauengesundheit, Hildgard-von-Bingen-Straße 1, D-93053 Regensburg; E-Mail: m.balspratsch@profertilita.de

**Position Paper of the BRB e.V. (Berufsverband Reproduktionsmedizin Bayern) to diagnose the Embryonic Viability in Euploidy Control.** Couples seeking assisted reproductive techniques hope to have a baby. When applying in vitro fertilization with a subsequent embryo transfer the physicians must perform the treatment within the limits of the German Embryo Protection Act (Embryonenschutzgesetz, ESchG), the professional regulations as well in accordance with the principles of medical ethics.

The ESchG protects developmentally competent oocytes and developmentally competent embryos from abusive usage. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is only permitted in exceptional cases, such as a serious monogenetic disease. In these cases, §3a ESchG rules in favor of the affected woman or couple and allows to discard a developmentally competent, but affected embryo.

On the other hand, aneuploidy is the most common reason for early miscarriages or even for implantation failure in healthy women above the age of 40 years or in patients after repeated pregnancy loss caused by numerical chromosome aberrations and in carriers of translocations. In these high-risk patients, the biopsy of trophoctodermal cells (trophoblast cells) in terms of pregestational chorionic villus sampling with a subsequent chromosome analysis is sensitive. This euploidy control serves the health of women and protects them from embryo transfers which will lead to implantation failures at its best or to late miscarriages or fetal death at its worst. Clearly the aim of the euploidy control is to identify and transfer developmentally competent embryos and to identify and discard blastocysts with lethal chromosomal aberrations only.

The association of reproductive medical specialists in Bavaria (Germany, BRB e.V.) views the euploidy control as a further development of the current implementation of the ESchG which aims to achieve the birth of a child in couples who are at a high risk to have aneuploid blastocysts. Developmentally competent embryos can be identified and transferred after euploidy control. This is in contrast to PGD for genetic diseases, where competent embryos are discarded after genetic diagnosis when these are affected. **J Reproduktionsmed Endokrinol\_Online 2017; 14 (2): 46–51.**

**Key words:** German Embryo Protection Act, ESchG, medical ethics, euploidy control, Preimplantation genetic diagnosis, PGD, trophoctodermal cells, trophoblast cells, Berufsverband Reproduktionsmedizin Bayern, BRB, women's health

nenschutzgesetz (ESchG). Ein Antrag zur Durchführung der PID sollte grundsätzlich ein positives Votum erhalten, wenn bei den Nachkommen des Paares das hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit besteht oder ein hohes Risiko auf die schwerwiegende Schädigung des Embryos besteht, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird.

Nach Bewertung des BRB fällt die zusätzliche Untersuchung von Blastozysten auf Entwicklungsfähigkeit mit der Euploidie-Kontrolle durch molekularzytogenetische Techniken nicht unter den § 3a ESchG, denn es handelt sich hierbei lediglich um eine Weiterentwicklung des sogenannten Deutschen Mittelweges (DMW) mit Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit durch ergänzende zusätzliche Methoden. Dabei werden differenzierte, murale Trophoblastzellen (Trophektodermzellen) untersucht, aus denen nach der Implantation das *Chorion laeve* entsteht [1, 2].

Hintergründe und Details werden im Folgenden vorgestellt und erörtert.

### ■ Behandlung des ratsuchenden Kinderwunschaars

Behandlungszyklen mit der assistierten Fertilisation (ART) sind für das betroffene Kinderwunschpaar aufwendig, kostenintensiv und emotional sehr belastend. Die Zeitspanne zwischen dem Embryotransfer und dem Schwangerschaftstest wird von den betroffenen Frauen immer wieder als Krisensituation er-

lebt [3–5]. Daher können Transfers von nicht-entwicklungsfähigen Furchungsstadien, Morulae oder Blastozysten Kinderwunschpatientinnen nicht zugemutet werden und sind zu vermeiden. Darin eingeschlossen sind auch sicher vorhersehbare Schwangerschaftsverluste beispielsweise nach dem Transfer polyploider Entwicklungsstadien.

### ■ Etablierter Standard während der In-vitro-Phase im Labor der assistierten Reproduktionstechniken (ART-Labor) zum Ausschluss vom Embryotransfer bei Entwicklungsunfähigkeit

Nicht entwicklungsfähige, kultivierte, imprägierte Eizellen fallen nicht unter den Schutz des ESchG (Rückschluss aus § 8 ESchG) und sollten daher auch nicht transferiert werden. Daher wird die Entwicklungsfähigkeit im Laufe der In-vitro-Phase wiederholt beurteilt, um entwicklungsunfähige Furchungsstadien, Morulae oder Blastozysten vom Transfer ausschließen zu können [6]. Der Befruchtungsscheck einen Tag nach der Insemination der Eizellen bzw. der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) ist die erste routinemäßig eingesetzte Untersuchung des Entwicklungspotentials der Eizelle unter Befruchtung und der daraus entstehenden Entwicklungsstadien. Der Nachweis von 2 Vorkernen (einer aus der Eizelle und einer aus dem Spermium) in der Eizelle wird als Zeichen eines regulär verlaufenden Befruchtungsprozesses bewertet.

Folgende Auffälligkeiten beim Fertilisationscheck und zum Zeitpunkt eines Embryotransfers führen zum Ausschluss für einen Transfer:

1. Irreguläre Befruchtungsprozesse mit 3 oder mehr Vorkernen (polyploider Karyotyp wie triploider oder tetraploider Karyotyp),
2. Irregulärer Befruchtungsprozess mit 1 Vorkern (mit einem haploiden Karyotyp),
3. Kultivierte imprägnierte Eizellen, die sich nicht mehr weiterentwickeln (Arrest).

Vor allem Embryonen mit einem höheren Grad der Ploidie sind in der Lage, sich einzunisten. Da sie jedoch nie zu der Geburt eines lebensfähigen Kindes führen können, werden diese bereits nach dem Befruchtungsscheck verworfen.

Ferner entstehen chromosomale Imbalancen und Aneuploidien zu verschiedenen Zeitpunkten während der Gameto- und Embryogenese:

1. Reifeteilungen der Eizelle (während der Meiose I und Meiose II)
2. Spermatogenese (Spermatogonie bis zu den Spermien)
3. Zellteilungen nach der Befruchtung

Allerdings können sich auch aneuploide Furchungsstadien bis in das Blastozystenstadium entwickeln. Diese können durchaus bei Anwendung morphologischer bzw. morphokinetischer Kriterien als entwicklungsfähig eingestuft werden [7], obwohl diese sich nicht einnisten oder nur zu einer Schwangerschaft ohne Lebensfähigkeit führen können [8].

Grundsätzlich haben diejenigen Paare eine schlechte Prognose für ein eigenes Kind, bei denen die Frau > 40 Jahre alt ist. Denn die Eizellen sind dann häufig nicht mehr entwicklungsfähig, da altersabhängig die immer möglichen Fehlverteilungen der Chromosomen während Eizellreifung und während der ersten Zellteilungen zunehmen [8].

Aus diesem Grunde ist es insbesondere bei Frauen mit höherem reproduktionsmedizinischem Alter sinnvoll, durch eine zusätzliche Labormethode zur Untersuchung auf fehlerhafte Chromosomensätze entwicklungsunfähige Blastozysten von einem Transfer auszuschließen. Nur so können den betroffenen Frauen erfolglose Embryotransfers bzw. erfolglose Schwangerschaften erspart bleiben.

### ■ Weiterentwicklung der Implementation des Deutschen Embryonenschutzgesetzes

Die assistierte Reproduktion ist im ESchG von 1990 geregelt. Dieses verbietet die missbräuchliche Anwendung der Techniken der künstlichen Befruchtung und stellt diese unter Strafe. Die Auslegungsspielräume im ESchG erlauben allerdings rechtliche Neubewertungen bei Weiterentwicklungen der embryologischen Kenntnisse und technischen Möglichkeiten im ART-Labor. Die klinische Embryologie ist das medizinische Fachgebiet, das sich mit am schnellsten entwickelt. Daher sind zeitnahe Anpassungen des gesetzlichen Regelwerkes eher unrealistisch, sodass vor der Umsetzung neuer Methoden die Vereinbarkeit mit dem bestehenden ESchG rechtlich geprüft werden muss. Dieses setzt allerdings grundlegende embryologische Kenntnisse für die juristische Bewertung voraus.

#### Deutscher Mittelweg (DMW)

Eine Neubewertung des ESchG wird seit einigen Jahren bei der Feststellung der Entwicklungsfähigkeit von Embryonen als sogenannter Deutscher Mittelweg (DMW) von immer mehr reproduktionsmedizinischen Zentren in Deutschland praktiziert. Dabei werden nur zeitgerecht entwickelte Embryonen mit Entwicklungspotential entsprechend den morphologischen Kriterien der klinischen Embryologie übertragen. Das

bedeutet: Für einen geplanten Embryotransfer dürfen gerade nur so viele Eizellen unter Befruchtung (sog. Pronukleusstadien) in die Embryokultur gegeben werden, dass auch ein Transfer mit der gewünschten Anzahl entwicklungsfähiger Embryonen durchgeführt werden kann [9–11]. Hieraus resultiert, dass für einen geplanten Embryotransfer jeweils eine individuelle ärztliche Entscheidung über die Anzahl der in die Zellkultur zu gebenden Eizellen unter Befruchtung notwendig ist. Die Anzahl der Zellen für die Zellkultur richtet sich nach den individuellen Prognose-Kriterien des Paares, wie zum Beispiel Alter der Patientin, Anzahl der bisherigen fehlgeschlagenen Vorbehandlungen und Qualität der Eizellen und Spermien. Nur so kann sichergestellt werden, dass der Embryotransfer auch mit der seitens der Patientin gewünschten Anzahl entwicklungsfähiger Embryonen (möglichst nicht mehr als 2, nur in seltenen Ausnahmen maximal 3) durchgeführt werden kann. Dieses individualisierte Vorgehen macht es den behandelnden Reproduktionsmedizinern möglich, eine Schwangerschaft unter optimalen Voraussetzungen herbeizuführen. Gleichzeitig wird bei dieser Vorgehensweise die planmäßige Entwicklung einer Überzahl von Embryonen ausgeschlossen. Denn dies wäre mit dem Embryonenschutzgesetz nicht vereinbar.

Aktuelle Daten des UniKID Düsseldorf zeigen sehr deutlich, dass der skizzierte DMW für die behandelten ART-Paare eine sehr effektive Strategie zur Realisierung ihres Kinderwunsches ist [12]. In der Vergangenheit wurden dagegen nach konservativer Lesart des ESchG §1 Satz 1 Absatz 5 nicht mehr als 3 Eizellen kultiviert, da die Erzeugung von Embryonen „auf Vorrat“ verboten ist und möglichst nicht mehr als 2, maximal 3 Embryonen auf eine Frau übertragen werden dürfen. Dabei wurde die Reproduktionsfreiheit der Frau dem pauschalen Lebensrecht von Furchungsstadien, Morulae oder Blastozysten auch ohne Entwicklungsfähigkeit untergeordnet und den ratsuchenden Paaren keine ausreichende Behandlung entsprechend dem Kenntnisstand der klinischen Embryologie angeboten.

### ■ Euploidie-Kontrolle zur Feststellung der Entwicklungsfähigkeit von Embryonen mit Hilfe molekularzytogenetischer Techniken

Das Entwicklungspotential von Embryonen ist aber nicht ausschließlich durch die embryologische Bewertung von imprägnierten Eizellen vor, während und nach der Befruchtung selbst unter Einbeziehung von modernsten mikroskopischen Labortechniken wie der „Timelapse“-Mikroskopie (TLM) zu beurteilen [7]. Es ist inzwischen zusätzlich auch die Euploidie-Kontrolle im Eizellstadium und bevorzugt im Blastozystenstadium etabliert, mit der eine sehr zuverlässige Beurteilung der embryonalen Entwicklungsfähigkeit möglich geworden ist [13]. Diese ist vor allem bei Frauen > 40 Jahre sinnvoll, da diese sonst nur noch geringe Chancen auf eine fortlaufende Schwangerschaft mit einer Lebendgeburt haben [14]. Denn die meisten Furchungsstadien, Morulae und Blastozysten sind aufgrund der altersbedingten hohen Rate an typischerweise komplexen Chromosomenfehlverteilungen nicht mehr entwicklungsfähig [14, 15]. Nach Einbeziehung zusätzlicher molekularzytogenetischer Techniken zur Identifizierung von entwicklungsfähigen Embryonen können den betroffenen Frauen im fortgeschrittenen reproduktionsbiologischen Alter einerseits zahlreiche erfolglose Embryotransfers erspart werden. Andererseits besteht bei Identifizierung eines entwicklungsfähigen Embryos eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Schwangerschaft [14, 16, 17]. Gleiches gilt auch für Paare mit habitueller Abortneigung aufgrund einer Meiosestörung und für Paare mit Translokationen nach entsprechender genetischer Beratung. Diese zusätzliche Diagnostik mit den molekularzytogenetischen Techniken sollte aber Frauen mit einem hohen Risiko für Chromosomenfehlverteilungen vorbehalten bleiben, da Frauen ohne dieses Risiko davon nicht profitieren [18].

### ■ Abgrenzung von Präimplantationsdiagnostik (PID) und Euploidie-Kontrolle

Es handelt sich bei einer Euploidie-Kontrolle, anders als bei der sogenannten PID,

nicht um den Ausschluss eines entwicklungsfähigen „erbkranken“ oder geschädigten Embryos und dem Risiko einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Tot- oder Fehlgeburt, sondern um den Ausschluss einer entwicklungsunfähigen Blastozyste von einem Transfer. Auch insoweit besteht keine ethische Problematik wie bei Erbkranken, die eine Bewertung durch eine Ethikkommission erforderlich machen würde.

Der Begriff PID wird allerdings mitunter undifferenziert sowohl von medizinisch-reproduktionsbiologischer als auch von rechtlicher Seite verwendet und bewertet, wie auch die Publikation von Taupitz et al. [19] zeigt. Das „Verwerfen“ einer entwicklungsunfähigen Blastozyste wird mit dem „Verwerfen“ eines Embryos mit angeborenem schweren Erbkranken gleichgesetzt, welcher wahrscheinlich entwicklungsfähig ist und zur Geburt eines lebensfähigen Kindes führen würde.

Der Gesetzgeber hat mit der PIDV geregelt, dass betroffene Paare mit schwerem Erbkranken ein gesundes Kind bekommen können und dass sie ein mindestens 25%iges Risiko für ein krankes Kind oder eine Schwangerschaft auf Probe mit der Konsequenz einer Abortion nicht mehr akzeptieren müssen. Der Indikationsbereich nach § 3a Abs. 2 ESchG bezieht sich auf ein hohes Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit für die Nachkommenschaft und/oder einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Tot- oder Fehlgeburt. Dementsprechend erfolgt auch die zentrale PID-Dokumentation auf dem Meldebogen beim Paul-Ehrlich-Institut, die erstmalig für 2014 erhoben wurde.

### ■ Position des BRB e.V. zur Anwendung der Euploidie-Kontrolle

Der BRB kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es nicht die Intention des Gesetzgebers ist, dass die Erkennung von Blastozysten ohne Entwicklungspotential durch die PIDV geregelt werden soll. Die PIDV regelt ja auch nicht die routinemäßige Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit der imprägnierten Eizellen aufgrund ihres Ploidiegrades bei der Fertilisationskontrolle.

Warum soll eine Blastozyste übertragen werden, die keine Chance hat, sich zu

entwickeln? Wählt ein Arzt einen euploiden Embryo für einen Transfer aus und verwirft er die Blastozysten mit Chromosomenfehlverteilungen, so verhält sich dieser verantwortungsvoll gegenüber den Vorgaben seiner Patientin. Ein höheres reproduktionsbiologisches Alter bereits ab 38 Jahren führt nicht nur zum Ansteigen der Aneuploidieraten in den Eizellen, sondern nachweislich auch zu Störungen der zellbiologischen Funktionen und damit zu einer erhöhten Rate von Fehlverteilungen der Chromosomen während der ersten Mitosen nach Befruchtung [8, 20, 21]. Sinkende Schwangerschaftsraten und steigende Abortraten sind die Folge, sodass Frauen > 43 Jahren bereits ein Risiko von 95 % haben, dass eine ART-Behandlung erfolglos bleibt und ihr Abortrisiko bei > 40 % liegt [22].

Wenn sich eine Patientin mit einem hohen Risiko für Chromosomenfehlverteilungen für eine ART-Behandlung entscheidet und die damit verbundenen gesundheitlichen Risiken auf sich nimmt, so darf ihr eine optimale und zeitgemäße reproduktionsmedizinische Behandlung entsprechend dem aktuellen Stand der Medizin und Embryologie nicht verweigert werden. Dieses schließt die Untersuchung auf Entwicklungsfähigkeit der Blastozysten mit Hilfe von molekularzytogenetischen Techniken ein. Aktuell vorliegende Daten unterstreichen, dass der Embryotransfer nach Euploidie-Kontrolle an den differenzierten, muralen Trophoblastzellen in Kombination mit der TLM die höchste Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Schwangerschaft mit Geburt hat [23]. Stellt sich bei dieser Untersuchung heraus, dass Blastozysten keine Entwicklungsfähigkeit mehr haben und der Wunsch nach einem eigenen Kind unrealistisch ist, können durch die Beendigung der Kinderwunschbehandlung nicht nur die körperliche und seelische Gesundheit der Frau, sondern auch die wirtschaftlichen Ressourcen der Paare geschont werden.

### ■ Danksagung

Dr. Dagmar Gutknecht, Ph.D. sei für die intensive Beratung und kritische Durchsicht aus embryologischer Sicht, Dr. med. Klaus Fiedler und Dr. med. Ulrich Noss sei für die wertvollen Diskussionen und für die konstruktive Prüfung gedankt.

### Literatur:

1. Frommel M, Geisthövel F, Ochsner A, Kohlhaase J, Noss U, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C. Welche Untersuchungsmethoden betreffen die Neuregelung der Präimplantationsdiagnostik (PID) durch §3a Embryonenschutzgesetz (ESchG) und die Verfahren regelnde Rechtsverordnung (PIDV)? J Reproduktionsmed Endokrinol 2013; 10: 6–17.
2. Frommel M. Die Neuregelung der Präimplantationsdiagnostik (PID) durch §3a Embryonenschutzgesetz (ESchG) und der Anwendungsbereich der auf der PIDV basierenden Landesgesetze. Rechtsgutachten zu straf- und verfassungsrechtlichen Aspekten der PIV-VO. <http://www.medizinrecht.de/index.php?id=54> (zuletzt gesehen 1.12.2016).
3. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. Soc Sci Med 1999; 48: 575–89.
4. Yong P, Martin C, Thong J. A comparison of psychological functioning in women at different stages of in vitro fertilization treatment using the mean affect adjective check list. J Assist Reprod Genet 2000; 17: 553–6.
5. Mayer-Lewis B. Best-Practice-Leitfaden für die psychosoziale Beratung bei Kinderwunsch. Staatsinstitut für Familienforschung an der Universität Bamberg (ifb), Bamberg, 2014.
6. Greuner M, Winkler S, Maxrath B, Montag M, Schmiady H. Charakterisierung des morphologischen Entwicklungspotenzials von der Oozyte bis zum Embryo. J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9: 13–9.
7. Swain E. Could time-lapse embryo imaging reduce the need for biopsy and PGS? J Assist Reprod Genet 2013; 30: 1081–90.
8. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, et al. Aneuploidy across individual chromosomes at the embryonic level in trophoctoderm biopsies: changes with patient age and chromosome structure. J Assist Reprod Genet 2014; 31: 1501–9.
9. Grigutsch V. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Briefwechsel mit Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V. J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 3: 210–1.
10. Geisthövel F. Plenarvortrag DVR – eine Standortbestimmung. DVR-Mitteilungen. J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 1: 65–73.
11. Bals-Pratsch M, Dittlich R, Frommel M. Wandel in der Implementation des Deutschen Embryonenschutzgesetzes. J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7: 87–95.
12. Baston-Büst D, Kliebisch T, Krüssel JS, Bielfeld AP. Konservative Behandlung vs. DMW – Was hilft bei der älteren Patientin? Retrospektive Fallanalyse an 200 Patientinnen des größten universitären Kinderwunschzentrums (UniKid) aus den Jahren 2010–2012. J Reproduktionsmed Endokrinol 2015; 12: 461.
13. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagiano A, et al. The Impact of Biopsy on Human Embryo Developmental Potential during Preimplantation Genetic Diagnosis. Biomed Res Int 2016: 1–10.
14. Leeh HL, McCullo DH, Hodes-Wertz B, Adler A, McCaffrey C, Grifo JA. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening improves implantation and live birth in women age 40 through 43. J Assist Reprod Genet 2015; 32: 435–44.
15. Liu J, Wang W, Sun X, Liu L, Jin H, et al. DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic. Biol Reprod 2012; 87: 148.
16. Fragouli E, Katz-Jaffe M, Alfarawati S, Stevens J, Colls P, et al. Comprehensive chromosome screening of polar bodies and blastocysts from couples experiencing repeated implantation failure. Fertil Steril 2009; 94: 875–87.
17. Ou J, Wang W, Feng T, Liao L, Meng Q, et al. Identification of small segmental translocations in patients with repeated implantation failure and recurrent miscarriage using next generation sequencing after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Mol Cytogenet 2015; 8: 105.
18. Deng A, Wang WH. Assessment of aneuploidy formation in human blastocysts resulting from cryopreserved donor eggs. Mol Cytogenet 2015; 15: 1–8.
19. Taupitz J, Geisthövel F, Coester-Waltjen D, Frister H, Frommel M, et al. Mannheimer Workshop zur Fortpflanzungsmedizin: Ein juristischer Diskurs zur Präimplantationsdiagnostik und Embryonenspende auf der Basis neuerer reproduktionsbiologischer Prämissen. J Reproduktionsmed Endokrinol 2015; 12: 42–56.
20. Schorsch M, Hahn T, Turley H, Müller E, Schranz M, et al. Auf der Suche nach der euploiden Eizelle. Frauenarzt 2016; 57: 570–6.
21. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM. DK: The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. Hum Reprod Update 2014; 20: 571–81.
22. Blumenauer V, Czeromin U, Fiedler K, Gnath C, Happel L, et al. D.I.R Annual 2014 - The German IVF-Registry. J Reproduktionsmed Endokrinol 2015; 12: 509–45.
23. Yang Z, Zhang J, Salem SA, Liu X, Kuang Y, et al. Selection of competent blastocysts for transfer by combining time-lapse monitoring and array CGH testing for patients undergoing pre-implantation genetic screening: a prospective study with sibling oocytes. BMC Med Genomics 2014; 7: 1–13.

## ■ Kommentar

Prof. Dr. Jochen Taupitz, Mannheim  
Dr. med. Ulrich Hilland, Bocholt

Dem Positionspapier ist uneingeschränkt darin zuzustimmen, dass betroffenen Paaren (und insbesondere den Patientinnen) „eine optimale und zeitgemäße reproduktionsmedizinische Behandlung entsprechend dem aktuellen Stand der Medizin und Embryologie“ angeboten werden sollte. Dem Positionspapier ist aber auch darin beizupflichten, dass „vor der Umsetzung neuer Methoden die Vereinbarkeit mit dem bestehenden ESchG rechtlich geprüft werden muss“. Aus diesem Blickwinkel ist das Positionspapier leider nicht differenziert genug.

Es ist richtig, dass weder §3a ESchG noch die PIDV die „routinemäßige Beurteilung der Entwicklungsfähigkeit der imprägnierten Eizellen [...] bei der Fertilisationskontrolle“ umfassend regeln. Das gilt allerdings nur insoweit, wie damit eine morphologische Betrachtung des Embryos, auch „unter Einbeziehung von modernsten mikroskopischen Labortechniken wie der ‚Timelapse‘-Mikroskopie“, gemeint ist. Denn eine PID ist gemäß der ausdrücklichen gesetzgeberischen Definition in §3a Absatz 1 ESchG nur dann gegeben, wenn „Zellen eines Embryos in vitro vor [...] dem intrauterinen Transfer genetisch untersucht“ werden. Um eine solche „genetische Untersuchung von Zellen eines Embryos“ handelt es sich bei der bloßen morphologischen Betrachtung nicht. Dies hat schon der Bundesgerichtshof vor Schaffung des §3a ESchG so gesehen [1]. Es ist auch richtig, dass nicht entwicklungsfähige, imprägnierte Eizellen nicht unter den Schutz des ESchG fallen. Soweit aufgrund morphologischer Betrachtung festgestellt wird, dass keine Zellteilung (mehr) stattfindet, unterfallen derartige „arretierte“ Embryonen nicht dem Schutzbereich des ESchG [2]. Ebenso wenig – darauf sei ergänzend hingewiesen – würden die Untersuchungen der zellfreien Blastozystenflüssigkeit (Synonym „Blastozoelflüssigkeit“) zum Nachweis embryonaler Nukleinsäu-

ren oder auch aus dem umgebenden Kulturmedium der embryonalen Zellkultur sowie aus der den Embryo umgebenden subzonalen Flüssigkeit den Regelungen des §3a ESchG unterfallen (bezogen auf Blastozystenflüssigkeit noch anders [3]).

Das ESchG differenziert allerdings nicht zwischen sich „gut“ und „schlecht“ entwickelnden Embryonen [4]. Insbesondere fallen alle Embryonen, die in der Lage sind, sich einzunisten, unter den Schutzbereich des ESchG und auch seines §3a; sähe man dies anders, wäre die Ausnahmevorschrift des §3a Absatz 2, Satz 2, der eine PID zur Feststellung einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Tot- oder Fehlgeburt erlaubt, völlig überflüssig. Der Verwaltungsgerichtshof München hat in einer Entscheidung vom 27.10.2015 sogar ausdrücklich das Erreichen des Blastozystenstadiums für ausreichend gehalten [5]. Sofern Zellen einer solchen „befruchteten, entwicklungsfähigen menschlichen Eizelle“ nach dem „Zeitpunkt der Kernverschmelzung“ genetisch untersucht werden, also gemäß der Definition in §8 ESchG die Zellen eines „Embryos“, ist eine PID im Sinne von §3a Absatz 1 ESchG gegeben. Dabei kommt es weder darauf an, welche genetischen Analysemethoden eingesetzt werden (ob es sich also um molekularzytogenetische Techniken handelt), noch darauf, welche Zellen untersucht werden. Deshalb müssen alle genetischen Untersuchungen von Zellen eines Furchungsstadiums und Zellen einer Blastozyste den Anforderungen von §3a ESchG und der PIDV genügen. Dies hat der VGH München in der genannten Entscheidung bezogen auf Trophoblastzellen ausdrücklich bestätigt und entspricht auch der ganz überwiegenden Meinung in der juristischen Literatur [6].

Auch der Bundesgerichtshof, auf dessen Urteil hin §3a ESchG geschaffen wurde, hat die Untersuchung einer

durch Biopsie gewonnenen Trophoblastzelle (synonym Trophektodermzelle oder murale TE-Zelle) als PID angesehen. Dass der Begriff der PID „sowohl von medizinisch-reproduktionsbiologischer als auch von rechtlicher Seite“ insoweit „undifferenziert“ verwendet wird, wie das Positionspapier kritisiert, liegt schlicht daran, dass der Gesetzgeber selbst nicht differenziert. Das bedeutet im Ergebnis, dass eine Ethikkommission für jede PID und damit auch eine Euploidie-Kontrolle mit molekularzytogenetischen Techniken die Einhaltung der Voraussetzungen des §3a Absatz 2 ESchG geprüft und eine zustimmende Bewertung abgegeben haben muss. Die Durchführung einer PID ohne diese zustimmende Bewertung kann mit einer Geldbuße von bis zu EUR 50.000,- geahndet werden (§3a Abs. 4 ESchG). Es ist also irreführend, wenn das Positionspapier behauptet, dass die „zusätzliche Untersuchung von Blastozysten auf Entwicklungsfähigkeit mit der Euploidie-Kontrolle durch molekularzytogenetische Techniken [...] lediglich die Weiterentwicklung des sogenannten Deutschen Mittelweges (DMW) mit Beurteilung durch ergänzende zusätzliche Methoden“ sei; der entscheidende Unterschied liegt gerade in den zusätzlichen molekularzytogenetischen Methoden, die das Verfahren zu einer PID im Sinne des Gesetzes machen.

Allerdings – und insofern kommt man dem Positionspapier im Ergebnis wieder nahe – muss für eine erlaubte PID nach §3a Absatz 2, Satz 2 ESchG (im Unterschied zu §3a Absatz 2, Satz 1 ESchG) keine bestimmte genetische Disposition der Eltern bestehen, die als objektive Hürde zu überspringen ist. Erlaubt ist danach jede PID „zur [also mit dem Ziel der] Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos [...], die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird“; dies umfasst – wie auch die Gesetzesbe-

gründung betont – auch (nicht vererbte) Chromosomenanomalien, die mit dem genannten Risiko einhergehen [7]. Damit ist ein Euploidiescreening nach Satz 2 zulässig, ohne dass es der vorherigen Feststellung einer bestimmten genetischen Disposition der Eltern (oder einer [anderen] medizinischen Indikation aufgrund konkreter Anhaltspunkte) bedarf [3, 8]. Freilich ist auch die Erlaubnis des Satzes 2

in ihrer Reichweite beschränkt: Da das Gesetz insoweit das Risiko einer Fehl- oder Totgeburt verlangt, reicht das Risiko eines Implantationsversagens als zulässiges Ziel einer PID im Sinne des Satzes 2 nicht aus.

**Fazit:** Jede genetische Untersuchung von Zellen einer Blastozyste stellt eine PID dar und bedarf einer zustimmenden Bewertung seitens einer Ethik-

kommission. Soweit eine PID zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird, durchgeführt werden soll, darf die Ethikkommission allerdings keine medizinische Indikation aufgrund konkreter Anhaltspunkte, etwa aufgrund einer bestimmten genetischen Disposition der Eltern, verlangen.

#### Literatur:

1. Bundesgerichtshof, Urteil vom 6. Juli 2010 – 5 StR 386/09, NJW 2010, 2672.

2. Taupitz J, in: Günther/Taupitz/Kaiser, Embryonenschutzgesetz, 2. Aufl., 2104, § 8 Rdnr. 21.

3. Taupitz J. Aneuploidiescreening im Rahmen der PID: In Deutschland erlaubt? Gynäkologische Endokrinologie 2017; DOI: 10.1007/s10304-017-0118-2.

4. Grigutsch V. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Briefwechsel mit Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V. J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 3: 210–1.

5. 20 CS 15.1904, NVwZ-RR 2016, 186; ebenso die Vorinstanz VG München, Beschluss vom 27. Juli 2015, M 18 S 15.2603.

6. Taupitz J, Hermes B. Neuregelung der PID – an der medizinischen Praxis vorbei? MedR 2015; 33: 244–8.

7. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz – PräimpG), Bundestags-Druckache, 2011, 17/5451, S. 8.

8. Taupitz J, in: Günther/Taupitz/Kaiser, Embryonenschutzgesetz, 2. Aufl., 2104, § 3a Rdnr. 46.

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)