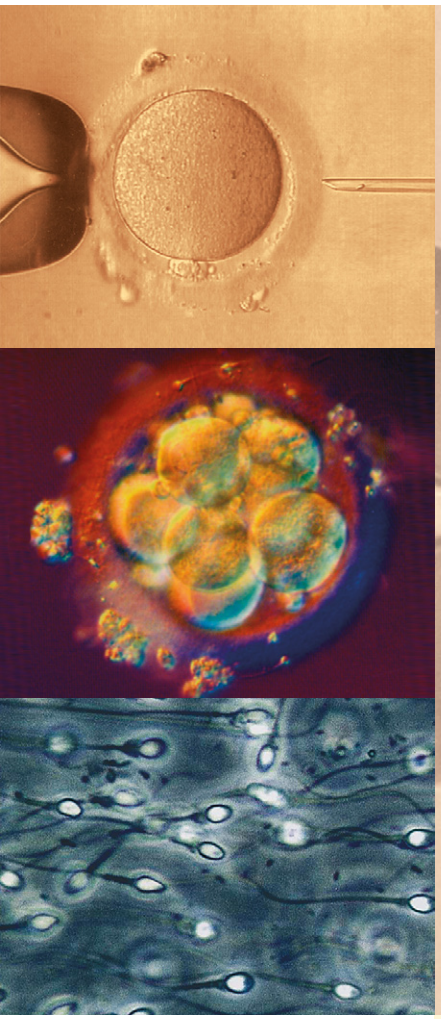
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Mitteilungen der Gesellschaften

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2005; 2 (3), 189-213

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

SAVE THE DATE

11. DVR KONGRESS

27.11.-29.11.2025

Messe und Congress Centrum
Halle Münsterland **MÜNSTER**

Prof. Dr. rer. nat. Nina Neuhaus
Prof. Dr. med. Frank Tüttelmann
Prof. Dr. med. Volker Ziller

From Bench to Bedside and Back

Kongressberichte: ESHRE 19. 06.–22. 06. 2005, Kopenhagen (Dänemark)

Andrologische Aspekte

Neurobiologie des menschlichen Sexualverhaltens

G. Holstege, Groningen, Niederlande [Holstege et al., J Neuroscience 2003]

In dieser Studie zum Sexualverhalten beim Menschen wurde mit Hilfe eines Tracers ($H_2{}^{15}O$)PET die Aktivierung bzw. Deaktivierung bestimmter Gehirnbereiche bei Frau und Mann während eines Orgasmus untersucht. Hierzu lag die Versuchsperson in einem PET-Scanner (wie CT). Gesunde, heterosexuelle Männer und Frauen wurden hierzu in bestimmten Situationen 2mal getestet.

Männer:
1. Ruhezustand
2. Erektion ohne Stimulation des Penis
3. Manuelle Stimulation des Penis durch die Partnerin
4. Ejakulation bei manueller Stimulation durch die Partnerin

Frauen:
1. Ruhezustand
2. Vorgetäuschter Orgasmus
3. Manuelle Stimulation der Klitoris durch den Partner
4. Orgasmus induziert durch manuelle Stimulation durch den Partner

Ein Problem dieser Versuchsanordnung lag in der Meßdauer des Tracers. Die Messung (scan) benötigte 2 Minuten. Der männliche Orgasmus dauert aber im allgemeinen weniger als 2 Minuten. Dieses Problem wurde dadurch umgangen, daß die Messung in viele kleinere Intervalle unterteilt wurde (10 s time frames). Die Auswertung der Meßergebnisse zeigte große Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Während es beim Orgasmus des Mannes zu starker Aktivierung bestimmter Hirnbereiche kommt (Claustrum/Insula, SII) und gleichzeitig zu geringer Deaktivierung eines anderen Bereiches (Amygdala), kommt es beim Orgasmus der Frau zu starker Deaktivierung großer Hirnbereiche (Amygdala, Hippocampus) und zu geringer Aktivierung eines kleinen Bereiches im Cerebellum (genital SI). Beim simulierten Orgasmus der Frau kommt es zu keiner Deaktivierung im Gehirn, jedoch zeigt sich die Aktivierung des Kortex.

Zustand der Spermien-DNA bei Männern nach Hodenkrebs-Therapie

A. Giwercman, Italien

Mit Hilfe von SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) und TUNEL wurden 125 Spermaproben von 72 Hoden-CA-Patienten untersucht. Vor Chemotherapie und Radiatio konnten keine Unterschiede zwischen Test- und Kontrollgruppe bzgl. DNA-Defekten festgestellt werden. Die Kryokonservierung von Spermaproben vor der Behandlung wurde als sicher und empfehlenswert dargestellt. Ab dem zweiten Behandlungszyklus (Chemo) nahm die Spermienanzahl ab und die Rate an DNA-Defekten zu. In der Diskussion erwähnte **Dr. Giwercman**, daß die Eizelle durchaus in der Lage ist, Fehler in der Spermien-DNA zu reparieren.

Eine neuartige Mikroflüssigkeitssäule zur männlichen Fertilitätskontrolle

M. C. Cormack, USA

Eine neuartige Kammer mit hydrostatischem Mikrokanal soll die Zählung motiler Spermien vereinfachen und diese unabhängig von Labor und CASA machen. Natives Ejakulat wurde hierzu fluoreszensmarkiert und in die Kammer gegeben. Mit Hilfe eines Mikro-Fluorimeters wurden die in der „Sammelkammer" ankommenden Spermien gezählt. Die so gemessene Spermienmotilität wurde mit der konventionellen Messung mit CASA verglichen, wobei die Auswertung ähnliche Befunde ergab. **Dr. Cormack** wies darauf hin, daß diese Mikrokammer nur bei Spermienkonzentrationen > 10 Mio./ml funktioniert.

Metaanalyse des SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) zur Bestimmung des Spermien-DNA-Fragmentations-Index (% DFI) und die Erfolge in ART

D. Evenson, USA

Normozoospermie weist einen DFI von 5 % auf. Von Infertilität spricht man bei einem Index von > 20 %. Die Schwangerschaftsrate und die Geburtenrate nimmt ab diesem Wert rapide ab. Die Analyse zeigt, daß die SCSA eine wichtige Komponente in der Diagnostik bildet. **Dr. Everson** plädiert dafür, daß einem Paar mit einem % DFI > 30 % beim Partner zur ART geraten werden soll.

Biophysikalische Charakteristika von Spermien

E. M. Walters, USA [Walters et al., 2005]

J. K. Critser wurde für diesen Vortrag von **E. M. Walters** vertreten. Das Verstehen der biophysikalischen Effekte niedriger Temperaturen ist entscheidend für den Erfolg der Kryokonservierung. Im Hypoosmotischen Medium (75 mOsm) bilden Spermien die charakteristischen „coiled tails". Im Hyperosmotischen Medium (150 mOsm) dagegen bilden sich die „Knickhälse". Sind diese reversibel? Die Mobilität von Spermien unterschiedlicher Spezies in verschiedenen Osmolaritäten wurde verglichen. Verschiedene Zellen zeigen verschiedene Eigenschaften. Spermien verschiedener Spezies zeigen die gleichen Eigenschaften. Je höher die Salzkonzentration im Kryomedium ist, desto geringer ist die Motilität der Spermien nach dem Auftauen.

Kryokonservierung von Hodenbiopsien von Jungen mit Hodenhochstand

K. Kvist, Dänemark

In der westlichen Welt leiden 2,5 % der Männer unter Infertilität, weil sie vor der Pubertät einen Hodenhoch-

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

stand hatten. In dieser Studie wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen der Spermatogeneseaktivität in frischem und im kryokonserviertem Gewebe gibt. Hierzu wurden frische und aufgetaute Biopsate für zwei Wochen in Kultur genommen und histologisch untersucht. Die immunhistochemische Färbung auf c-kit gibt einen Hinweis auf die Aktivität der Spermatogonien. In beiden Gruppen zeigte sich eine ähnliche Morphologie. Die Überlebensrate der Spermatogonien war ebenfalls gleich. **Dr. Kvist** schlußfolgert, daß intaktes Hodengewebe von präpubertären Jungen mit gutem Erfolg kryokonserviert werden kann.

Spermien-DNA: altersabhängige Verschlechterung

S. I. Moskovtsev, Kanada

Der Vortragende stellte in dieser Studie die Relation zwischen Spermien-DNA-Fragmentations-Index (% DFI) und Alter des Mannes dar. Ab einem Alter von 40 Jahren nimmt der DFI zu und steigt signifikant mit zunehmendem Alter des Mannes. Die Fertilisationsrate in Abhängigkeit zum % DFI war nicht Bestandteil dieser Studie.

Männliche Infertilität und Testis-Pathologie: ein Therapievorschlag

G. Cavallini, Italien

In dieser Studie wurde die Therapie mit „anti-reactive oxygen species" (anti-ROS) bei OAT (> 5 Mio./ml)-Patienten untersucht. Der ersten Gruppe wurde Placebo verabreicht, der zweiten Gruppe über einen Zeitraum von 6 Monaten L-Carnitin/Acetyl-L-Carnitin/Cinnoxicam (Leydig cells/ALC/C). Zu Beginn, während und am Ende der Versuchsphase wurden Spermienanzahl, Motilität und Morphologie bestimmt. Die Probanden der zweiten Gruppe wiesen signifikant bessere Spermienparameter auf, die Schwangerschaftsrate in dieser Gruppe war ebenfalls signifikant erhöht.

Spermien-DNA-Fragmentations-Index (% DFI): Ein guter Indikator für den Erfolg von ART?

M. Nijs, USA

Dr. Nijs fand im Gegensatz zu den anderen Vortragenden zu diesem Thema keine Relation von % DFI zum Alter des Mannes (25–56 Jahre). Die Spermienparameter nehmen aber wie in den anderen Studien mit zunehmendem DFI ab. Des weiteren ergab diese Studie keinen Zusammenhang zwischen DFI und Schwangerschaftsrate. Die Abortrate war ebenfalls unabhängig vom % DFI.

Korrelation zwischen Apoptose-Marker und Spermien-Oozyten-Penetrations-Kapazität

S. Grunewald, Leipzig

Mit Hilfe des zonafreien Hamster-Oozyten-Penetrationstests und der Bestimmung des Apoptosemarkers Activated Caspase 3 (CP3) wurde die Penetrationsfähigkeit humaner Spermien getestet. **Dr. Grunewald** stellte einen signifikanten Zusammenhang zwischen hohem Apoptose-Marker und niedriger Penetrationsrate her.

Ist die Richtung des Spermiums bei der Mikroinjektion für die ICSI entscheidend?

B. J. Woodward, UK

Dr. Woodward stellte eine Studie vor, in der in der einen Gruppe die Spermien wie gewohnt mit dem Kopf zuerst injiziert wurden. In der zweiten Gruppe wurden die Spermien mit dem Schwanz zuerst injiziert. Zwischen beiden Gruppen gab es keine Unterschiede in bezug auf Fertilisation, Embryoqualität und transferierte Embryonen. In der Diskussion meldete sich ein australischer Kongreßteilnehmer, der hervorhob, daß in Australien seit jeher die Spermien mit dem Schwanz zuerst injiziert werden.

Quantifizieren von HIV-1-RNA in gewaschenen Spermaproben

A. Huyser, Südafrika

Dr. Huyser stellt eine Methode zur „Reinigung" des Ejakulates von Hepatitisviren und HIV vor. Sie betont die Aufwendigkeit der Methode und deren hohe Kosten. Eine Garantie für Virusfreiheit kann auch nach der Aufarbeitung nicht gegeben werden.

Bestimmung der Spermienmotilität: 10 µm Tiefe beeinträchtigen nicht die Spermienbewegung

C. Mar Medina, Spanien

Es existieren unterschiedliche Tiefen der Zählkammern: WHO-Buch – 20 µm, Maklerkammer – 10 µm, CASA – 12 µm. In dieser Multicenterstudie (7 Labore) wurde untersucht, ob die Zählung in unterschiedlichen Kammern abweicht. Die A- und B-Motilität der Spermien wurde in allen Laboren gleich bewertet. Es gab lediglich Unterschiede in der Beurteilung der C-Motilität. Da diese keine klinische Relevanz hat, ist die Beurteilung der Spermienmotilität in allen Kammertiefen gleichwertig.

Korrespondenzadresse:
Dr. rer. nat. Andreas G. Schepers
Gynaecologicum Hamburg
D-20357 Hamburg, Altonaer Straße 59
E-Mail: DrSchepers@ivf-hamburg.de

Kurzer Überblick über zwei weitere interessante Themenkomplexe

Die Änderungen der Richtlinien wie auch der Gesetzeslage zur Durchführung reproduktionsmedizinischer Maßnahmen in einigen europäischen Ländern, wie zum Beispiel Belgien, den Niederlanden und Italien, führen von der Limitierung der Anzahl retransferierter Embryonen auf einen bis hin zur Renaissance der Kryokonservierung von Oozyten als Routinemethode im IVF-Labor.

Zwei Hauptkomplexe der ESHRE 2005 waren deshalb der „Single-Embryotransfer" (SET) und die „Kryobiologie/Kryokonservierung von Oozyten und Embryonen".

Themenkomplex I: Single-Embryotransfer (SET)

Über Barrieren und Erleichterungen zur Einführung des SET in die IVF in den Niederlanden berichtete Frau **Dr. Braat**, Radboud Universität Nijmegen, Niederlande. Die steigenden Mehrlingsschwangerschaften und -geburten führen zu schweren Komplikationen der IVF/ICSI-Therapie und zu steigenden Risiken neonataler und maternaler Morbidität und Mortalität.

Dr. Braat und ihre Mitarbeiter versuchten, definierte Faktoren zu benennen, welche die Einführung des elektiven SET (eSET) in die Praxis behindern oder erleichtern.

Die Arbeitsgruppe ermittelte qualitative Daten bei jeweils 11 Kinderwunschpaaren, die schon einen IVF/ICSI-Versuch durchgeführt hatten oder noch auf einer Warteliste für eine IVF/ICSI-Therapie standen.

Die Faktoren wurden in drei Hauptkategorien unterteilt:

1. Die Barriere ungenügender Patientenkenntnisse über die Risiken und Folgen von Mehrlingsschwangerschaften (aufgrund fehlendem Bewußtsein und mangelnder Vertrautheit mit der Materie).
2. Faktoren, die Patienteneinstellung betreffend (fehlende Zustimmung zu SET aufgrund steigender Erwartungshaltung auf Nachwuchs).
3. „Äußere Hindernisse", wie positive Erfahrungen mit Zwillingen und finanzielle Unterstützung zur Durchführung einer IVF/ICSI durch die Krankenkassen.

Weiters wurden diese und andere beeinflussende Faktoren anhand von Fragebögen ermittelt, die an 200 Kinderwunschpaare nach einer IVF/ICSI-Therapie versandt worden waren. Bezogen auf die unterschiedliche Patientenklientel konnte klar gezeigt werden, daß der Möglichkeit einer Familiengründung und den höheren Schwangerschaftsraten nach Doppel-Embryonentransfer (DET) mehr Bedeutung beigemessen werden als den Gefahren und Risiken von Mehrlingsschwangerschaften. Faktoren, wie das Alter der Frau, die Dauer der Subfertilität, die Chance schwanger zu werden, die limitierte Zahl an Behandlungszyklen, die physische und emotionale Belastung der Patienten sowie die eingeschränkten Behandlungserfolge aufgrund niedriger Oozytenanzahl und schlechter Embryonenqualität beeinflussen nachhaltig die Patientenentscheidung.

Führt ein elektiver Single-Embryotransfer (eSET) im ersten Versuch nicht zu einer Schwangerschaft, so entscheiden sich die Paare im zweiten Versuch für 2 Embryonen. Die einhellige Meinung der meisten Paare war, daß die finanzielle Unterstützung durch die Krankenkassen und auch der ärztliche Rat eine Entscheidung zur Übertragung von 2 Embryonen begünstigt. Zu kurz kommt der Verweis auf die Risiken von Mehrlingsschwangerschaften und -geburten für Mutter und Kind.

Zusammenfassend stellte Frau Dr. Braat dar, daß der einzige Weg zur generellen Einführung eines eSET nur per Gesetzgebung umgesetzt werden kann.

Frau **Dr. Vilska,** Infertility Clinic, Helsinki, Finnland, sprach anschließend ausführlich über die Haltung der Patienten zum elektiven Single-Embryotransfer. Eine Zwillingsgeburtenrate von 20–25 % gab Anlaß für eine prospektiv randomisierte Multicenterstudie, die eSET mit dem Transfer von 2 Embryonen in vier IVF-Kliniken in Finnland zwischen 1997 und 1999 verglich. Indikationen zur Durchführung eines eSET waren zu 42 % das Risiko eines OHSS, 12 % andere medizinische Gründe, 23 % der Wunsch des Paares zur Vermeidung einer Zwillingsschwangerschaft und in 16 % eine sehr gute Prognose in der IVF/ICSI.

Resultierend aus dieser Studie stieg der Anteil an eSET in IVF/ICSI-Behandlungszyklen in Finnland bis 2002 auf 50 %. Bei unveränderter Schwangerschafts- und Baby-take-home-Rate konnte die Zwillingsgeburtenrate auf unter 10 % gesenkt werden. Eine ausgewogene Beratung zu Risiken einer Mehrlingsschwangerschaft und das Darlegen der Ergebnisse eines eSET spielt eine große Rolle für eine vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Patienten.

Die weltweit erste randomisiert-kontrollierte Untersuchung von eSET an nichtselektierten Patienten stellte **Dr. van Montfoort**, Research Institute GROW, Akademisches Krankenhaus, Maastricht, Niederlande, vor. In den Niederlanden werden schon in 55–60 % der Behandlungszyklen elektive Single-Embryotransfers durchgeführt. Die Zwillingsschwangerschaftsrate liegt bei ca. 10 %. Das Ziel dieser Untersuchung war die Beantwortung der Frage, wie sich Schwangerschafts- und Geburtenrate beim Transfer von nur einem Embryo im Vergleich zum DET verändern.

Die Studie wurde bei Patientinnen unter 41 Jahren, ungeachtet der Embryonenmorphologie und des Entwicklungsstadiums durchgeführt.

Sie schloß nur Kinderwunschpatienten im ersten IVF- oder ICSI-Versuch mit mindestens 2 normal fertilisierten Embryonen ein. Kurz vor dem Transfer wurden die Patienten zwischen SET und DET randomisiert. Die qualitativ besten Embryonen wurden transferiert und die verbliebenen Embryonen kryokonserviert.

Die Ergebnisse sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Bei nichtselektierten Patienten sind die Behandlungserfolge und die weiterführenden Schwangerschaftsraten im ersten Versuch nach SET im Vergleich zu DET signifikant niedriger. Nach SET konnten signifikant mehr Embryonen kryokonserviert werden.

Eine umfassende Kosten-Effektivitätsanalyse wäre nötig, um den finanziellen Mehraufwand für einen erneuten SET-Zyklus (der zur Erhaltung der gleichen SS-Rate notwendig wird) im Vergleich zur Kosteneinsparung durch die Reduzierung der Zwillingsrate zu bestimmen. Im abschließenden Resümee der Studie konnte gezeigt werden, daß 8 DET-Zyklen zu einer zusätzlichen Schwangerschaft führten und 7 SET-Zyklen eine Zwillingsschwangerschaft verhinderten.

Auch in den Postersessions nahm das Thema „Single-Embryotransfer" einen breiten Raum ein. Die Auswirkungen des neuen Belgischen Gesetzes (Inkrafttreten am 1. Juli 2003) auf die ART erläuterten **Dr. C. Jouan** und Mitarbeiter von der Universität Liege, Belgien. Das neue Gesetz limitiert die Embryonenzahl bei Frauen unter 40 Jahren in Abhängigkeit von der Zyklenanzahl und der Embryonenqualität. Patientinnen unter 36 Jahren bekommen im ersten Zyklus einen Embryo zurück, im 2. Zyklus einen mit guter Qualität oder zwei Embryonen mit schlechter Qualität. In den Folgezyklen erhalten sie 2 Embryonen zurück. Patientinnen zwischen 36 und 39 Jahren haben die Möglichkeit, im ersten und zweiten Therapieversuch 2 Embryonen zu bekommen. Wenn diese erfolglos bleiben, können ab dem 3. Versuch drei Embryonen retransferiert werden. Bei Patientinnen, die älter als 39 Jahre sind, ist keine Limitierung der Embryonenzahl vorgegeben.

Zwei Patientengruppen wurden analysiert: die erste Gruppe mit 297 Embryotransfers (vor Inkrafttreten des neuen Gesetzes) und die zweite Gruppe mit 407 Transfers unter der neuen Gesetzgebung. Die durchschnittliche Anzahl retransferierter Embryonen lag bei 2,3 (Gruppe I) vs. 1,4 (Gruppe II). Altersunabhängig lag die Gesamtschwangerschaftsrate (SSR) (> 25 SSW) in Gruppe I bei 28,3 % (eingeschlossen 20 Zwillingsgeburten und zwei Drillingsgeburten) mit einer Mehrlingsrate (MR) von 26,2 %. In Gruppe II lag die klinische SSR bei 25,1 % (nichtsignifikant zu Gruppe I) und die MR bei 8,8 % (9 Zwillinge, keine Drillinge) ($p < 0{,}001$). Bei Patientinnen unter 36 Jahren lagen die SSR und MR im ersten Therapiezyklus bei 32,1 % und 28,6 % mit 2,2 Embryonen in Gruppe I (n = 131) vs. 33,2 % und 0 % nach Single-Embryotransfer in Gruppe II (n = 208) ($p > 0{,}05$). Im 2. Versuch wurden eine SSR und MR von 44,7 % und 23,8 % mit 2,3 Embryonen in Gruppe I (n = 47) vs. 37,5 % SSR und 25,0 % Mehrlingsrate mit 1,8 Embryonen in Gruppe II (n = 32) ($p > 0{,}05$) erreicht. Für Patientinnen zwischen dem 36. und dem 39. Lebensjahr betrugen die SSR und MR nach dem 1. und 2. Behandlungsversuch 21,1 % und 25,0 % mit 2,3 Embryonen in Gruppe I (n = 38) vs. 15,7 % und 21,4 % mit 1,8 Embryonen in Gruppe II (n = 89) ($p > 0{,}05$).

Abschließend konnte vermerkt werden, daß die Gesetzesänderung in Belgien die Mehrlingsrate enorm reduziert. Patientinnen unter 36 Jahre profitieren von der Durchführung eines Single-Embryotransfers, indem die klinische SSR unbeeinflußt bleibt und die Mehrlingsraten auf 0 % gesenkt wurden. Die Umsetzung dieses Gesetzes scheint die SSR in Folgezyklen zu senken, die Rate an Mehrlingen bleibt jedoch wie vor der Einführung zum 1. Juli 2003 bestehen.

Ähnliche Resultate erbrachten auch Untersuchungen von **Dr. S. Emiliani** und Mitarbeitern, Hospital Erasme-ULB, Brüssel, bzw. von **Dr. G. Verheyen, Dr. P. Devroey, Dr. A. Van Steirteghem** und Mitarbeitern, Vrije Universität Brüssel, Belgien.

Tabelle 1. Ergebnisse nach Transfer von einem versus zwei Embryonen im ersten Behandlungszyklus

	SET	SET + Kryo	DET	DET + Kryo
ETs	150	185	150	171
Zyklen mit Kryokonservierung	78 (52 %)*		60 (40 %)*	
Klinische SS-Rate in % pro ET (7. Woche)	23*	29#	41*	43#
Fortlaufende SS-Rate in % pro ET (12. Woche)	21*	27#	38*	40#
Zwillingsrate in % pro fortlaufende SS	0*	2#	18*	17#

*, # signifikante Differenzen zwischen SET und DET oder SET + Kryo und DET + Kryo ($p < 0{,}005$)

Referate zur Kryobiologie sowie zur Kryokonservierung von Gameten, Embryonen und Keimgeweben nahmen auch in diesem Jahr eine wichtige Stellung ein. Beeindruckend war die gehäufte Anzahl italienischer Referenten zum Thema der Kryokonservierung von Oozyten, die aufgrund der restriktiven Gesetzesänderung zum 1. Januar 2004 in Italien als „Routinemethode" wieder aus der Taufe gehoben wurde.

Themenkomplex II: Kryobiologie und Kryokonservierung von Oozyten

Professor S. P. Leibo, Universität New Orleans, USA, hielt einen fundierten Vortrag zur Kryobiologie der weiblichen Gameten von Säugetieren. Mäuseoozyten wurden vor 30 Jahren erfolgreich kryokonserviert, nach *In-vitro*-Fertilisierung kam es zur Geburt lebender Nachkommen, menschliche Eizellen wurden vor 20 Jahren eingefroren und aufgetaut – mit dem Ergebnis einer Zwillingsschwangerschaft nach IVF und ET. Trotz dieser initialen Erfolge erwies sich die Kryokonservierung von Oozyten aller Säugetierspezies als äußerst schwierig im Vergleich zu Zygotenstadien oder Teilungsstadien. Als Ursachen dafür wurden genannt:

1. Oozyten sind signifikant weniger permeabel für Kryoprotektiva (KP) als Zygoten; Oozyten erweisen sich als viel schwieriger bei der Äquilibrierung mit dem KP und sie reagieren sensitiver (osmotischer Schock), wenn das KP beim Auftauen wieder durch Wasser ersetzt wird.
2. Der Spindelapparat der Metaphase-II-Oozyten bzw. von Geminalvesikelstadien reagiert äußerst empfindlich auf Temperaturen um 0 °C.
3. Die Einwirkung des KP führt zu Veränderungen der *Zona pellucida,* die die Penetration des Spermiums verhindern – die Befruchtung bleibt aus.
4. Es bestehen Unterschiede in der Qualität der Eizellen gleicher Spezies gegenüber der Einfrierprozedur.

Eine erfolgreiche, standardisierte Einfriermethode für alle Säugetieroozyten gibt es nicht. Zwei Techniken revolutionierten die Kryokonservierung von Oozyten:

1. Vitrifikation oder eiskristallfreie ultraschnelle Kryokonservierung durch Einfrierraten zwischen –200 und –20.000 °C/Min. sowie hohe Konzentrationen des Kryoprotektivums und
2. Einführung der ICSI – durch die Überwindung der Penetrationsbarriere durch Veränderungen der *Zona pellucida* nach dem Auftauen.

Der Vortrag von Frau **Dr. E. Porcu**, AIRA, Bologna, Italien, beleuchtete Risiken und Ergebnisse bei der Kryokonservierung von Oozyten. Nach einem historischen Abriß der Entwicklung der Kryokonservierung konzentrierte sie sich auf den heutigen Stellenwert des Einfrierens von Oozyten. Der allgemeine Fortschritt in der klinischen Forschung tangiere bisher nur das Studium zum Einfrieren von Oozyten trotz des Enthusiasmus der 1980er Jahre durch erste Schwangerschaften (Erlangen). Dies hat zur Folge, daß der Prozeß der Kryokonservierung von Oozyten heute keine Routinemethode in der IVF darstellt und noch immer experimentellen Status besitzt.

In Italien dürfen seit dem 1. Januar 2004 maximal 3 Oozyten inseminiert werden. Deshalb wird versucht, diese Methode als Standardverfahren in die IVF einzuführen. In 501 Behandlungszyklen wurden 2750 MII-Oozyten eingefroren und wieder aufgetaut. Die Überlebensrate betrug 69,6 %, die Fertilisierungsrate 73,9 % und die Teilungsrate 91,6 %. Daraus resultierten 85 Schwangerschaften (17 % SSR pro Transfer) mit 70 geborenen Kindern. Das Team um Frau Dr. Porcu verglich diese Gruppe mit Ergebnissen vor der Reglementierung mit dem Kryokonservieren von Embryonen. Die kumulative Schwangerschaftsrate in beiden Gruppen, inklusive der Schwangerschaftsrate von gefrorenen Oozyten und Embryonen, waren nicht signifikant verschieden. Die Reproduzierbarkeit dieser Ergebnisse sollte jedoch nochmals überprüft werden.

Dr. V. von Düring und Kollegen, St. Olav's Hospital, Trondheim, Norwegen, verglichen in einer prospektiv randomisierten Studie das Kulturmedium COOK®-IVF der Fa. COOK, Australien, mit dem Universal-IVF-Medium der Fa. MediCult®, Dänemark, und deren Auswirkungen auf die Qualität und die kumulativen Erfolgschancen kryokonservierter Embryonen. 340 Behandlungen wurden randomisiert in 169 Zyklen in den MediCult-Arm und 171 in den COOK-Arm. Die Zahl transferierter oder kryokonservierter „good embryos" war im COOK-Arm signifikant höher (4,8 vs. 3,4). Weiterhin konnten unter Verwendung von COOK-IVF in mehr Behandlungszyklen Embryonen kryokonserviert werden (58,2 % COOK-IVF vs. 39,0 % MediCult). In Frischzyklen gab es bezüglich der Schwangerschaftsrate keine statistisch relevanten Differenzen (40,5 % COOK vs. 32,2 % MediCult).

Signifikante Unterschiede ergaben sich in der kumulativen Schwangerschaftsrate: 37,4 % (MediCult) vs. 52,7 % (COOK-IVF) ($p < 0{,}01$).

Frau **Dr. L. de Santis**, Universität Vita-Salute, IVF-Zentrum, Mailand, Italien, referierte über die Organisation des Zytoskeletts gefrorener menschlicher Oozyten. Bisherige Oozyten-Einfrierprotokolle sind hinsichtlich ihrer Überlebensrate und der „Post-thaw"-Entwicklungspotenz noch ineffizient. Dr. de Santis und ihre Mitarbeiter verglichen die meiotische Spindel, die Chromosomenkonfiguration und die Anordnung der Aktinfilamente zwischen frischen und aufgetauten Oozyten.

Als Verfahren wurde das „slow freezing" gewählt, die Protokolle differierten in der Sukrosekonzentration

zwischen 0,1 mol/l und 0,3 mol/l in der Einfrierlösung. 75 frische Oozyten und 154 gefrorene/aufgetaute Oozyten (Gruppe 1: n = 59 mit 0,1 Mol Sukrose/l; Gruppe 2: n = 95 mit 0,3 Mol Sukrose/l) wurden in die Auswertung einbezogen. Nach dem Auftauen wurden alle Oozyten für 3 Stunden unter Kulturbedingungen inkubiert, anschließend mit einer Taxol (ein mikrotubulistabilisierendes Agenz), Formaldehyd und Triton enthaltenden Mischung fixiert, gefärbt und fluoreszenzmikroskopisch analysiert. 71 % der frischen Oozyten zeigten eine bipolare Spindel mit der Anordnung der Chromosomen um die Äquatorialplatte. Die verbliebenen Oozyten zeigten abnormale Konfigurationen bezogen auf Spindel und Chromosomen in 26 % oder bezogen auf die Spindel allein (3 %). Nur 49 % der aufgetauten Oozyten in Gruppe 1 zeigten eine normale Spindel- und Chromosomenanordnung. In Gruppe 2 konnte dagegen in 67 % der untersuchten aufgetauten Oozyten eine normale Anordnung, vergleichbar mit den Ergebnissen nicht eingefrorener Oozyten, festgestellt werden. Diese Untersuchungen zeigen, daß schon eine Veränderung in der Einfrierstrategie (Konzentrationserhöhung von Sukrose auf 0,3 Mol/l in 1,5 Mol/l 1,2-Propandiol) zu einer Verbesserung der Überlebensrate und zur Verminderung von osmotischem Streß humaner Oozyten führen kann.

Der Einfluß des nichtpermeablen Kryoprotektivums Sukrose auf das Erhalten des Spindelapparates und die Chromosomenkonfiguration humaner Oozyten wird aufgrund dieser Untersuchungen deutlich.

Die Aktinfilamentorganisation blieb in allen Gruppen unbeeinflußt.

Korrespondenzadresse:
Dipl.-Biol. Simone Winkler
D-07743 Jena, Markt 4
E-Mail: simonewinkler@aol.com

BRZ-MITTEILUNGEN

BRZ-Herbsttreffen 2005

26. November 2005, 10.00 bis ca. 16.00
Sheraton Conference Center, Flughafen Frankfurt/Main

Auf der Tagesordnung stehen neben dem Bericht zur aktuellen Berufspolitik u. a. die Themen

- Abrechnungserfahrungen mit den Neuregelungen des EBM2000plus
- GOÄ
- Stand der Umsetzung der sog. EU-Richtlinie

sowie ein externer Vortrag der PADline GmbH zu aktuellen Angeboten im Rahmen der Abrechnung und zukunftsorientierten Möglichkeiten der Zusammenarbeit.

Die Einladung und Tagesordnung sowie konkrete Informationen zum Veranstaltungsort erhalten BRZ-Mitglieder Ende September 2005 von der BRZ-Geschäftsstelle.

Weitere Informationen:
Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e. V.
Monika Uszkoreit, MA
D-66111 Saarbrücken, Dudweilerstraße 58
E-Mail: uszkoreit@repromed.de

DVR-MITTEILUNGEN

EINE DEM INTERNATIONALEN WISSENSSTAND ANGEPASSTE AUSLEGUNG DES DEUTSCHEN EMBRYONENSCHUTZGESETZES

Ergebnisprotokoll des 2. Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinischen Mannheimer DVR-Workshops sowie der Briefwechsel zwischen dem DVR und dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Aktivität des DVR für eine Verbesserung der reproduktionsmedizinischen Praxis in Deutschland

Auch im Jahre 2005 hat der DVR-Vorstand viele Aktivitäten für eine längst überfällige Änderung in der Auslegung der §§ 1.1.5 und 1.1.3 des Embryonenschutzgesetzes (ESchG) entfaltet. In Mannheim fand am 1.3.2005 unter der Moderation von Herrn **Prof. Dr. jur. J. Taupitz** der 2. Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinische DVR-Workshop statt. Als Ergebnis dieses Workshops haben insbesondere Frau **Prof. Dr. jur. M. Frommel**, Kiel, und Herr **Prof. Dr. jur. H.-L. Günther**, Tübingen, der bereits 1991/92 das ESchG rechtswissenschaftlich kommentiert hat [R. Keller, H.-L. Günther, P. Kaiser, Embryonenschutzgesetz, Kohlhammer-Verlag, Stuttgart-Berlin-Köln, 1992], sowie weitere führende Juristen die Ansicht vertreten, daß eine dem internationalen Kenntnisstand angepaßte Auslegung dieser Paragraphen auf untergesetzlicher Ebene möglich und dringend notwendig ist (*s. Ergebnisprotokoll des Workshops, J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2 [3]: 198–202*). Zielrichtung ist eine ausgewogene Bewertung der vom ESchG zu schützenden Rechtsgüter, nämlich die des *in vitro* gezeugten Embryos, der Mutter, des transferierten Embryos und der neu entstehenden Familie; gleichzeitig müssen auch für die Ärztin/den Arzt und deren Behandlungsteam entsprechende Sicherheiten garantiert werden.

Die Situation im europäischen Ausland

Wenn man die auf dem Annual Meeting der ESHRE in Kopenhagen (19.–22.6.2005) vorgetragenen Daten aus Skandinavien, insbesondere jene aus Schweden, berücksichtigt, wird es jedem Sachkundigen verständlich, daß in Deutschland der gleiche Weg wie in Skandinavien so schnell wie möglich eingeschlagen werden sollte. Die nationalen schwedischen Daten ergeben für das Jahr 2004 eine Schwangerschaftsrate von 32 % (die vollständige Geburtenrate kann natürlich noch nicht vorliegen) mit einer Zwillingsschwangerschaftsrate von lediglich 6 %. Dieses medizinisch erstrebenswerte und aus ärztlicher Sicht vorbildliche Ergebnis ist weltweit einzigartig und besticht durch die Anwendung des sogenannten „elective single embryo transfer (eSET)“ in 68 % der durchgeführten Transfers [Erb K, Andersen AN, Gissler JM, Tiitinen A, Hazekamp J, Karlstrom PO. Hum Reprod 2005; 20 (Suppl 1): 0–152]. Im Vergleich dazu stellen die ebenfalls auf diesem ESHRE-Meeting vorgetragenen kumulierten europäischen Daten, die jetzt endlich für das Jahr 2001 vorliegen, ein zum Teil fragwürdiges Gesamtbild dar. In einigen Ländern Europas zeigte sich nach einer unverständlich häufig angewendeten Transferzahl von drei und mehr Embryonen (bis zu 81 % der durchgeführten Embryotransfers!) eine erschreckend hohe Schwangerschaftsrate von Drillingen (bis zu 8,2 %!). Es ist zu befürchten, daß sich an den Zahlen von 2001 bis heute nichts Grundlegendes geändert hat. Nicht wenige deutsche Paare scheinen infolge des rasch zunehmenden „IVF-Tourismus“ von diesem unverantwortlichen „therapeutischen“ Handeln betroffen zu sein. Um so mehr sollte sich die deutsche Reproduktionsmedizin ihrer Verantwortung gegenüber den Patientenpaaren und Kindern bewußt sein und dem schwedischen Vorbild folgen, die Zahl auftretender Mehrlingsschwangerschaften unter Erhalt einer guten Gesamtschwangerschaftsrate zu minimieren.

Briefwechsel mit dem Bundesministerium für Gesundheit

Aus diesem Grunde wurde am 12.5.2005 eine umfassende, interdisziplinär erarbeitete Anfrage an die für diese Fragestellungen zuständige Ministerin des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS), Frau **Ulla Schmidt** *(siehe S. 203–209)*, gerichtet, in der detailliert für die Notwendigkeit einer aktuellen Auslegung der §§ 1.1.5 und 1.1.3 ESchG unter Achtung seiner anerkannten Schutzkonzepte plädiert wurde. Im Antwortschreiben vom 20.6.2005 von Herrn **Ministerialdirigenten Dr. Volker Grigutsch**, Leiter der Unterabteilung 31 des BMGS *(siehe S. 210–211)*, wurden unter dem selbstverständlichen Vorbehalt einer rechtskräftigen gerichtlichen Entscheidung **keine Einwände gegen die Möglichkeit, mehr als drei 2-PN-Zellen weiterzukultivieren, sowie gegen die Entscheidung, nicht entwicklungsfähig erscheinende Embryonen nicht transferieren zu müssen, erhoben.**

Bedenken äußert das BMGS gegenüber einer juristischen Auslegung, man könne bereits aus § 8.1 schließen, daß schon der historische Gesetzgeber des ESchG eine Gradualisierung hinsichtlich des Maßes der Implantationsfähigkeit vorgesehen habe. Analog wurde in der Zusammenfassung des Ergebnisprotokolls des Workshops (*siehe S. 198–202)* und in der Vorschlagsliste im Schreiben an Frau Bundesministerin Ulla Schmidt *(siehe S. 203–209)* die diagnostizierte Entwicklungsfähigkeit des Embryos als in diesem Stadium eigentlicher Entscheidungsparameter hervorgehoben.

Daraus ergibt sich, daß die gemäß den Erkenntnismöglichkeiten und dem aktuellen Wissensstand als nicht entwicklungsfähig erscheinenden Formen der frühen menschlichen Embryonalentwicklung, z. B. arretierte, stark fragmentierte oder dysmorphologische Embryonen im Furchungs- oder Blastozysten-Stadium, nicht transferiert werden müssen, wie hiermit übereinstimmend das BMGS in seinem Brief unter Verweis auf § 8.1 ESchG *(siehe S. 210–211)* ausdrücklich feststellt.

Konsequenzen für die reproduktionsmedizinische Praxis in Deutschland

Die mikroskopische Diagnose der embryonalen Entwicklungsfähigkeit trifft der Arzt, die Entscheidung über jeglichen Transfer trifft letztlich stets die Patientin in Ausübung ihres Selbstbestimmungsrechts. Das BMGS stellt in seinem Schreiben zu Recht fest, daß der gegenwärtige Interpretationsbereich des ESchG es nicht zuläßt, eine Abstufung in der Entwicklungsfähigkeit des Embryos so vorzunehmen, daß höhere oder niedrigere Implantationschancen gegeneinander abgewogen werden. Die Diagnose kann folglich für Ärztin und Arzt nur „entwicklungsfähig" oder „nicht **entwicklungsfähig"** lauten. Nach dieser Maxime ergibt sich das ärztliche Handeln, wie es in der Zusammenfassung des Ergebnisprotokolls des Workshops *(siehe S.198–202)* und in der Vorschlagsliste im Schreiben an Frau Bundesministerin Ulla Schmidt *(siehe S. 203–209)* dargestellt ist.

Unser Vorschlag für die reproduktionsmedizinische Praxis in Deutschland geht davon aus, daß zum Zeitpunkt der Entscheidung über die Weiterkultivierung von 2-PN-Zellen, dem für § 1.1.5 ESchG juristisch besonders relevanten Zeitpunkt, ein ärztlicher Beurteilungsspielraum besteht. Deshalb kann eine im Einzelfall vorgenommene Weiterkultivierung von mehr als drei 2-PN-Zellen mit dem Gesetz vereinbar sein. Entscheidend ist dabei, daß keine Befruchtung auf Vorrat angestrebt, sondern lediglich im Rahmen der privilegierten Absicht des § 1.1.2 ESchG gehandelt wird. Ob dies der Fall ist, kann nur nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft, d. h. den international akzeptierten Standards der Reproduktionsmedizin, beurteilt werden. Liegt hier eine mit dem Lebensschutz vereinbare Behandlung mit dem Ziel, eine Schwangerschaft der Frau, von der die Eizelle stammt, herbeizuführen, vor, handelt die Ärztin oder der Arzt legal.

Die zu beachtenden Grenzen können nicht starr, sondern nur nach ärztlicher Erkenntnis im Einzelfall bestimmt werden. Dies wird in dem Schreiben des BMGS, unterzeichnet von Herrn Dr. Grigutsch, nicht ausgeschlossen. Auch eine Kryokonservierung von entwicklungsfähigen Embryonen, die nach dem ESchG nicht untersagt ist und der Erhaltung des Embryos dient, wird im Schreiben des BMGS nicht in Frage gestellt.

Der DVR hat mit einer Gruppe hochqualifizierter Juristen eine Auslegung des gegenwärtig gültigen Embryonenschutzgesetzes erarbeitet, die von höchster politischer Stelle bestätigt wird und als Grundlage für eine Angleichung auf Landesärztekammer-Ebene genützt werden kann. Beim derzeitigen Stand der juristischen Diskussion kann diese Auslegung auch einer umfassenden Erarbeitung eines neuen Fortpflanzungsmedizingesetzes dienlich sein.

Prof. Dr. med. Franz Geisthövel
Vorstandsvorsitzender des DVR

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier
Leiter der DVR-Fachkommission
„Reproduktionsbiologie"

Ergebnisprotokoll

2. Mannheimer Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinischer DVR-Workshop, Mannheim, 1.3.2005

Veranstalter: Institut für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht, Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim (Prof. Taupitz) und Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V. (Prof. Geisthövel)

Leitung, Begrüßung, Einführung:

Herr Prof. Dr. jur. J. Taupitz, Herr Prof. Dr. med. F. Geisthövel

Referenten:

Frau Prof. Dr. jur. M. Frommel, Herr Prof. Dr. jur. H.-L. Günther, Herr Prof. Dr. jur. F. Hufen, Herr Min.-Rat a. D. Dr. jur. R. Neidert

Weitere aktive Teilnehmer:

Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. M. Beier, Frau U. Hespeler, Frau Dr. rer. nat. I. Hoppe, Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. T. Rabe, Herr Min.-Rat H. Sengler, Herr Prof. Dr. med. Th. Strowitzki

Protokollantinnen:

Frau Julia Schlüter, Frau Sara Kranz

Begrüßung durch J. Taupitz

Im Workshop soll der Frage nachgegangen werden, ob das Embryonenschutzgesetz (ESchG) den heutigen Erkenntnissen der Fortpflanzungsmedizin noch ausreichend Rechnung trägt oder ob es die Mediziner dazu zwingt, sehenden Auges gegen das Wohl der fortpflanzungswilligen Paare und der letztlich gezeugten Kinder zu handeln. Hintergrund der Diskussion ist die verhältnismäßig geringe Erfolgsrate der Reproduktionsmedizin bei gleichzeitig hohem Risiko für Mehrlingsschwangerschaften aufgrund der Übertragung von bis zu drei Embryonen. Im Vordergrund der Diskussion soll die Frage stehen, wie viele der sich in der Befruchtungskaskade befindlichen Eizellen der Arzt entwickeln lassen und ob er ggf. aus den dann entstandenen Embryonen diejenigen auswählen darf, die als entwicklungsfähig einzustufen sind. Eine bisher hauptsächlich vertretene Auffassung geht davon aus, daß der Reproduktionsmediziner darauf beschränkt sei, maximal 3 im Befruchtungsprozeß stehende Eizellen sich weiterentwickeln zu lassen, und alle daraus entstandenen Embryonen unabhängig von ihrem weiteren Entwicklungspotential transferieren müsse. Untersucht werden soll deshalb, ob das Embryonenschutzgesetz wirklich eine derartige strikte Grenze bei der Entwicklung und Verwendung von drei Embryonen setzt.

Einführung durch F. Geisthövel

Die jeweilige Entscheidung für das Vorgehen bei der IVF wird an vier Ebenen der Embryonalentwicklung *in vitro* geknüpft. Die 1. Entscheidungsebene (Tag 0 der Kultur) stellt das sog. Oozyten-Scoring dar, bei dem die Eizellen nach der zu erwartenden Reifefähigkeit und Entwicklungsfähigkeit zu 2-PN-Zellen (Eizellen im Vorkernstadium) sowie die Spermatozoen jeweils nach groben Kriterien bewertet und ausgewählt werden. Auf der 2. Entscheidungsebene (Tag 1 der Kultur) findet das 2-PN-Zellen-Scoring statt, d. h. die zu erwartende Reifefähigkeit der 2-PN-Zellen zu vermutlich entwicklungsfähigen Embryonen wird bewertet. Es wird über Weiterkultivierung, Kryokonservierung oder Verwerfung der 2-PN-Zellen entschieden. Die 3. Entscheidungsebene (Tag 2–3 der Kultur) ist das Embryo-Scoring, welches – bei optimalem Verlauf – im 7-Zell- bis 8-Zell-Stadium (Tag 3 der Kultur) stattfindet. Der Embryo wird nach seiner Gesamtform und dem Aussehen der einzelnen Blastomeren (Morphologie) sowie der Teilungsgeschwindigkeit beurteilt. In den USA, aber auch in den meisten europäischen Ländern, werden entwicklungsfähige Embryonen i. S. einer elektiven Identifikation ausgewählt; als nichtentwicklungsfähig erscheinende Embryonen werden weder transferiert noch zu Blastozysten weiterkultiviert oder kryokonserviert, sondern verworfen. Besonders in den skandinavischen Ländern haben sich der Single Embryo Transfer (SET) bzw. der Double Embryo Transfer (DET) durchgesetzt mit der Folge, daß dort so gut wie keine Drillingsschwangerschaften und nur mehr eine deutlich reduzierte Rate an Zwillingsschwangerschaften auftreten. In den IVF-Labors der skandinavischen Länder werden kaum, in anderen erfahrenen IVF-Labors (z. B. Landesfrauenklinik Linz, Österreich) bis zu 30 % der Tag-2- bis Tag-3-Embryonen zu Blastozysten i. S. einer Einzelfallentscheidung weiterkultiviert. Im Bereich der 4. Entscheidungsebene (Tag 5 der Kultur) findet das Blasto-

zysten-Scoring statt, wobei sich noch kein allgemein anerkanntes Blastozysten-Scoring-Verfahren weltweit etablieren konnte. In die Beurteilung gehen die Größe der Blastozystenhöhle sowie die Beschaffenheit der sog. „Inner Cell Mass (ICM)“ und des Throphektoderms ein. Wegen der höheren Entwicklungswahrscheinlichkeit auf Blastozystenebene wird nach elektiver Identifikation möglichst nur ein SET und ausnahmsweise ein DET durchgeführt; überzählige, als entwicklungsfähig erscheinende Blastozysten werden mittels elektiver Vitrifizierung kryokonserviert. Im genannten Ausland zeigt sich, daß aufgrund der Möglichkeit zur elektiven Weiterentwicklung von 2-PN-Zellen sowie der elektiven Identifikation und Kryokonservierung/Vitrifizierung vermutlich entwicklungsfähiger Embryonen im 2- bis 3-Zell- und Blastozystenstadium eine bessere prognostisch orientierte Vorgehensweise möglich ist; diese trägt dazu bei, daß trotz einer niedrigeren Anzahl transferierter Embryonen (max. 2) die Schwangerschaftsrate gesteigert werden kann bei gleichzeitig reduzierter höherzähliger Mehrlingsschwangerschaftsrate. In Deutschland verhindert die „veraltete Lesart“ des ESchG ein vergleichbar optimalisiertes Vorgehen, das eine bilanzierte Gewichtung der im ESchG verankerten Schutzkonzepte und -güter auf ideale Weise ermöglichen würde.

Eingangsstatement von M. Frommel

§ 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG ist die Norm, deren Auslegung für die zu diskutierenden Fragen entscheidend ist. Die juristisch „gefährliche Zone“ beginnt im 2-PN-Zellen-Stadium, in dem eine Prognose abgegeben werden muß, wie viele Eizellen im Vorkernstadium weiterkultiviert werden müssen, um zwei, maximal drei (vgl. § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG) Embryonen transferieren zu können.

Die Formulierung „sollen“ in § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG ist im Sinne der strafrechtsdogmatischen Vorsatzlehre auszulegen (Unternehmensdelikte verlagern den Vollendungszeitpunkt nach vorne, werden also nach dem Versuchsaufbau geprüft). Es kommt also auf die Absicht des Arztes/der Ärztin an. Wenn er/sie zwei (maximal drei) Embryonen transferieren will, darf er/sie eine medizinisch vertretbare Einzelfallentscheidung treffen, bei der aufgrund der medizinischen Wissenschaft und ärztlichen Erfahrung eine Prognose getroffen werden darf, wie viele Eizellen zu befruchten sind. Dies bedeutet, daß sie einen Beurteilungsspielraum (gerichtliche Überprüfung nur auf Vertretbarkeit hin, vgl. die Rechtsprechung des BGH zur medizinischen Indikation beim Schwangerschaftsabbruch) haben. Es besteht keine Aufopferungspflicht der Frau, sich mehr als die gewünschte Anzahl Embryonen transferieren zu lassen. Entstehen durch die Weiterentwicklung von mehr als drei Eizellen im Vorkernstadium mehr Embryonen als gewünscht oder mehr als zwei, so ist dies strafrechtlich gesehen unproblematisch, da das ESchG dies nicht regelt, aber es wird dennoch im Interesse des Lebensschutzes eine Kryokonservierung von für den Transfer geeigneten Embryonen empfohlen, welche die Frau und der Partner/Samenspender aber ablehnen können. Dies entspricht 1. der Entscheidungsfreiheit der Frau, die größer ist als bei einer natürlichen Schwangerschaft, und 2. dem erst im Laufe der Zeit wachsenden Lebensschutz des Embryos im Verfassungs- und Strafrecht. Die elektive Identifikation von entwicklungsfähigen Embryonen ist vom ESchG gedeckt. § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG ist so auszulegen, daß das Weiterkultivieren von Eizellen im Vorkernstadium und die elektive Identifikation von als entwicklungsfähig erscheinenden Embryonen im Sinne einer Einzelfallentscheidung zulässig sind. Die juristischen und medizinischen Vorgaben können in Einklang gebracht werden.

Eingangsstatement von H.-L. Günther

Frommel im Ergebnis zustimmend, ergänzt **Günther**: Der Gesetzgeber hat die „Dreier-Regel“, also eine zahlenmäßige Begrenzung, bewußt nur in § 1 Abs. 1 Nr. 3 und 4 ESchG aufgenommen. Daß sie in § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG fehlt, liegt daran, daß sich nicht alle befruchteten Eizellen für einen Transfer eignen. Daß die SPD die „Dreier-Regel“ in die Nr. 5 einführen wollte, dies aber abgelehnt wurde, zeigt die Bewußtheit der Entscheidung. Nach dem damaligen Kenntnisstand ging man davon aus, daß ca. 80 % der Befruchtungsversuche erfolgreich sind, also maximal vier Eizellen verwendet werden, um drei transferfähige Embryonen zu erhalten. Nach heutigem Erkenntnisstand haben aber nur etwa 40 % der Befruchtungsversuche Erfolg, d. h. es müssen mehr Eizellen befruchtet werden als man ursprünglich dachte, um eine ausreichende Zahl an Embryonen zu erhalten (ca. 5–6 Eizellen für zwei Embryonen, ca. 7–8 Eizellen für drei Embryonen). Eine starre Quote läßt sich nicht festlegen, da das Alter der Patienten und die Qualität der Keimzellen für den Erfolg der Befruchtung eine Rolle spielen. Im Ergebnis kommt es nur auf die Absicht des Arztes an, nicht mehr als maximal drei Embryonen zu transferieren. Wie viele Eizellen er dazu befruchten muß, darf der Arzt nach seiner beruflichen Kenntnis entscheiden.

Eingangsstatement von F. Hufen

Im Ergebnis mit den vorherigen Statements übereinstimmend, geht **Hufen** der Frage nach, ob die Auslegung des § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG verfassungskonform ist. Im Gegensatz zur üblichen Diskussion wird im folgenden nicht nur auf das Recht des Embryos eingegangen, sondern auch das Recht der Eltern in den Mittelpunkt gerückt, insbesondere das Recht der Mutter;

hinzu tritt das Recht der Ärzte. Den Eltern steht aus Art. 6 Abs. 2 GG das Recht auf Fortpflanzung auf dem jeweiligen Stand der Technik zu. Die Überlegungen zum Selbstbestimmungsrecht und „informed consent" sollten auf die Fragen der Fortpflanzungsmedizin übertragen werden. Eine Einschränkung dieser Rechte ist nur auf klar bestimmter gesetzlicher Grundlage zum Schutz zwingender Belange des Gemeinwohls (einschl. der Ziele des Embryonenschutzes) zulässig. Unzulässig ist es dagegen, alle übrigen Belange und Grundrechte dem Embryonenschutz unterzuordnen. Das Recht der Mutter auf informationelle Selbstbestimmung und auf körperliche Unversehrtheit vor der Implantation ist der dogmatische Ausgangspunkt. Die Position des Embryos, insbesondere sein Menschenwürdeschutz, ist nur als Schranke des elterlichen Rechts zu begreifen. Ein Eingriff in die Menschenwürde des Embryos ist nur gegeben, wenn der pränidative Embryo Grundrechtsträger ist. Schon das ist fraglich. Selbst wenn dies der Fall ist, kommt es darauf nur an, wenn in der Erzeugung und der Prüfung auf die Entwicklungsfähigkeit überhaupt ein Eingriff in die Menschenwürde läge. Dies könne allenfalls der Fall sein, wenn man den Begriff der „Selektion" in den Mittelpunkt stellt, doch kann eine Untersuchung und ärztliche Entscheidung, die gerade darauf angelegt ist festzustellen, ob dem Embryo die Potentialität zur Weiterentwicklung zukommt, schwerlich die (gerade mit der Potentialität begründete) Würde des Embryos verletzen. Eine solche Untersuchung stellt daher keinen Eingriff dar und es ist auch nicht gerechtfertigt, mit dem Ziel des Embryonenschutzes der Frau die Erfüllung ihres Kindeswunsches vorzuenthalten oder gar die Mutter einer Gefährdung der körperlichen oder seelischen Gesundheit auszusetzen. Im Ergebnis bestehen gegen die Weiterkultivierung von Eizellen im Vorkernstadium keine verfassungsrechtlichen Bedenken; sie ist durch das Recht auf körperliche Unversehrtheit der Mutter (Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften) gerechtfertigt. Die elektive Identifikation ist im Hinblick auf die Gesundheit der Mutter und deren „Recht zu wissen" sogar ein Gebot der ärztlichen Sorgfalt. Die Kryokonservierung ist zulässig.

Eingangsstatement von R. Neidert

Neidert stimmt im Ergebnis seinen Vorrednern weitgehend zu, jedoch mit einer anderen Begründung. Bei der Auslegung des § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG kommt es entscheidend auf die Entwicklungsfähigkeit der befruchteten Eizellen im Sinne des § 8 Abs. 1 und 2 ESchG an. Zwar erwähnt § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG den Embryo nicht, jedoch muß er folgendermaßen gelesen werden: „... als ihr innerhalb eines Zyklus *Embryonen* übertragen werden sollen". Über diese Lesart kommt der Begriff der Entwicklungsfähigkeit in den § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG hinein. Fehlt der befruchteten Eizelle die Entwicklungsfähigkeit, handelt es sich nicht um einen Embryo im Sinne des ESchG, weshalb diese Eizelle dann von dessen Vorschriften nicht erfaßt wird. Den Begriff „entwicklungsfähig" in § 8 ESchG interpretiert **Neidert** als „implantationsfähig", d. h. fähig, eine Einnistung des Embryos und damit eine Schwangerschaft herbeizuführen. Dies ergibt sich vor allem aus dem Kontext der Nummer 5, wo es in mehreren Bestimmungen (§ 1 Abs. 1 Nr. 2 und Abs. 2 sowie in § 2 Abs. 2 ESchG) auf die Herbeiführung einer Schwangerschaft ankommt. Bei dieser Auslegung würde sich der Zentralbegriff des ESchG – „Embryo" – bis zu der Nahtstelle erstrecken, an der dieses Gesetz in der weiteren Entwicklung des Ungeborenen (nach ca. 14 Tagen) von den §§ 218 ff. StGB abgelöst wird. Aus der „strafrechtlichen Rechnung" schieden somit alle letztlich nicht bis dahin entwicklungsfähigen Blastozysten aus. Das hieße aber keinesfalls, daß damit das SET-Problem völlig gelöst wäre. Weniger optimalen Blastozysten fehle nicht einfach die Entwicklungsfähigkeit i. S. von § 8 ESchG. Hier sei ein terminologischer Abgleich zu leisten zwischen dem Reproduktionsmediziner, der einen (gewiß weiteren) medizinischen Qualitätsbegriff zugrundelege, und dem Juristen, der es in § 8 ESchG mit einem rechtlichen Schutzbegriff zu tun habe. Sowohl bei der Weiterkultivierung über das Vorkern-Stadium hinaus (IVF i. R. von Nummer 5) als auch 3 bis 5 Tage später vor dem Transfer (ET) bzw. Nichttransfer (i. R. von § 2 Abs. 1 ESchG) müsse der Arzt eine prognostische Abschätzung der Implantationsfähigkeit vornehmen. Welche Wahrscheinlichkeit allerdings ausreiche, um den Rahmen des Erlaubten sicherzustellen, müsse noch zwischen Straf- und Verfassungsrechtlern abgeklärt werden.

Diskussion

In der sich anschließenden Diskussion wurde zum einen die Prognoseentscheidung des Arztes kontrovers behandelt. Während von juristischer Seite zunächst die Evidenz der möglichst objektivierten Annahme und gesicherten Erkenntnis des Arztes betont wurde, die eine „bloße Vermutung" nicht zuließen, wurde von medizinisch-biologischer Seite her einhellig hervorgehoben, daß eine 100%ige und objektivierte Aussage des Arztes nicht möglich ist. Zwar sei die Implantationschance derjenigen Embryonen, deren Teilungsvorgang innerhalb der ersten 24 Stunden schnell stattfinde, sehr hoch, jedoch ist der Arzt in der 2-PN-Zell-Phase auf eine prospektivische Wahrscheinlichkeitsaussage beschränkt, da die mikroskopisch exakte Beobachtung der Morphologie und des Reifeprozesses zu diesem Zeitpunkt nicht gesichert

ist. Demnach kommt es auf die subjektive Einschätzung und Erfahrung des Arztes im Einzelfall an, die sich beide für die Ermittlung der Güte des Embryos an der Morphologie und insbesondere an der Teilungsgeschwindigkeit orientieren, wobei zusätzliche Parameter und statistische Werte, wie das Alter der Patientin und der vorherige Behandlungsverlauf, mit herangezogen werden. Unter den Juristen wurde in der Diskussion denn auch Einigkeit erzielt, daß die statistischen Aussagen und kognitiven und voluntativen Elemente beim Arzt rechtlich akzeptabel sind, zumal § 218 a Abs. 2 StGB in Form der „ärztlichen Erkenntnis" eine ähnliche Struktur aufweise, die auch in stetiger Rechtsprechung vom BGH bestätigt werde. Diese Einschätzungsprärogative und die Absicht des Arztes kommen als subjektives Tatbestandselement auch in § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG deutlich zum Ausdruck durch die Formulierung „sollen". Andernfalls hätte der Gesetzgeber in § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG eine dezidierte Beschränkung auf drei befruchtete Eizellen vornehmen können, wie dies in § 1 Abs.1 Nr. 3 ESchG für die maximale Anzahl der zu übertragenden Embryonen gemacht wurde, und wie es auch in der Schweizer Gesetzgebung der Fall ist. Es besteht daher Einigkeit unter den Teilnehmern, daß eine strikte „Dreier-Regelung" zur Weiterkultivierung von Eizellen im Vorkernstadium nicht haltbar ist, d. h. nach einhelliger Meinung der Teilnehmer dürfen mehr als drei Eizellen im Vorkernstadium weiterkultiviert werden. Dies sind so viele, wie nach Einschätzung des Arztes erforderlich sind, um die gewünschte Anzahl an entwicklungsfähigen Embryonen (max. drei, vgl. § 1 Abs. 1 Nr. 3 ESchG) zu erhalten. Die oberste Grenze ist aber der Behandlungsvertrag, also der freie Wille der Frau, dem § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG nicht entgegensteht, sowie das ärztliche Berufsethos. Beides kommt in der Formulierung „sollen" zum Ausdruck. Die Richtlinien zur ART der BÄK und der LÄKn (inkl. jener der LÄK Baden-Württemberg) sind derzeit wenig aussagekräftig für die vorliegenden Diskussionsaspekte. Die Richtlinien der BÄK bzw. deren Umsetzung durch die LÄKn – so auch nach Aussagen von Hespeler jener der LÄK-BW – nehmen nur Bezug auf das ESchG, machen aber keine eigenen Vorgaben hinsichtlich der Anzahl der Möglichkeit zur Weiterkultivierung von 2-PN-Zellen. Die derzeitigen Beratungen innerhalb der BÄK und dessen wissenschaftlichen Beirats sollen nach Meinung aller Teilnehmer beobachtet werden. **Beier** und **Geisthövel** wiesen aber darauf hin, daß schon seit mehr als 2 Jahren vom Arbeitskreis „Reproduktionsmedizin" des Wissenschaftlichen Beirats der BÄK an neuen Richtlinien gearbeitet werde, ohne daß man bis jetzt Neues davon gehört habe. Der LÄK-BW, vertreten durch **Hespeler**, wird von seiten der Teilnehmer nahegelegt, Rechtssicherheit für die betroffenen Kammermitglieder zu gewährleisten. Die LÄK-BW sollte ihren Mitgliedern einem Vorgehen gemäß der hier vertretenen Auslegung des § 1 Abs. Nr. 5 ESchG nichts Grundsätzliches entgegenstellen. So muß auch gegenüber der Öffentlichkeit deutlich werden, daß jede IVF, die eine strikte „Dreier-Regelung" zu Grunde legt, eine Körperverletzung der Frau bedeuten kann.

Strittig diskutiert wurde zudem die Auffassung von **Neidert**, dem Merkmal der **„Entwicklungsfähigkeit"** der befruchteten Eizelle in § 8 Abs. 1 und Abs. 2 ESchG eine maßgebende Bedeutung für die Frage der Zulässigkeit der weiteren Kultivierbarkeit von Eizellen im Vorkernstadium beizumessen. Die Teilnehmer begrüßen den Vorschlag von **Neidert**, § 8 ESchG für die Auslegung von § 1 Abs. 1 Nr. 5 heranzuziehen; sie sind allerdings zum Teil der Auffassung, daß § 8 Abs. 1 und Abs. 2 ESchG nur eine unterstützende Funktion für die Auslegung des § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG zukomme. Der Arzt müsse entscheiden, ob das Merkmal der „Entwicklungsfähigkeit" der 2-PN-Zelle vorliegt und damit auch klären, ob von einem „Embryo" im Sinne von § 8 Abs. 1 ESchG auszugehen ist; ist dies nicht gegeben, liegt sowieso keine entwicklungsfähige, befruchtete Eizelle vor, damit auch kein Embryo im juristischen Sinn, wie **Günther** noch einmal klarstellte, und damit ist auch der Schutzbereich des ESchG nicht eröffnet. **Taupitz** und **Strowitzki** merkten an, es lasse sich nur das Fehlen der Entwicklungsfähigkeit feststellen, nicht aber positiv ihr Vorhandensein. **Sengler** ergänzte, ein nicht-entwicklungsfähiger Embryo sei nicht Bestandteil des Behandlungsvertrages. Insofern herrscht Einigkeit unter den Teilnehmern, daß eine Weiterkultivierung von Eizellen im Vorkernstadium zulässig und von **drei Faktoren** abhängig ist: 1. von der Prognoseentscheidung des Arztes und dem freien Willen der Mutter, 2. von den (bislang noch offenen) Vorgaben in den Richtlinien der LÄKn und 3. von der Entwicklungsfähigkeit des Embryos, die mit 1. in engem Zusammenhang steht.

Diese einhellige Haltung gegenüber dem Aufbrechen der „Dreier-Regelung" spiegelt sich auch in der Frage der elektiven Identifikation von entwicklungsfähigen Embryonen wieder. Auch hier sind die Prognoseentscheidung des Arztes und der freie Wille der Mutter entscheidend. § 1 Abs. 1 Nr. 5 ESchG ist auch hier in Verbindung mit § 8 Abs. 2 ESchG zu lesen. **Sengler** betonte, die Identifikation diene der Identifizierung dessen, was Embryo im Sinne des ESchG ist, wobei der gesamte Vorgang als Auswahl zu begreifen sei, dessen Maßstab nicht willkürlich sei. Strittig war der Elektions- bzw. Selektionsbegriff: **Hufen** rät vom Begriff der „Selektion" ab, da er der wachsenden Polarisierung und Vermengung mit dem Problemkreis der

PID in der Öffentlichkeit Vorschub leiste, und ähnlich plädiert **Sengler** für die Beibehaltung des Begriffs der „elektiven Identifikation", da er dem Gesamtvorgang der Auswahl und Weiterkultivierung bzw. Verwerfung am ehesten gerecht werde. **Frommel** plädiert für die Formulierung „Optimierung der artifiziellen Reproduktion"; **Beier** ist der Ansicht, daß der Begriff „Identifikation" ausreiche, da jedes Adjektiv Verwirrung und Unsicherheiten schaffen könne. **Strowitzki, Rabe** und **Hoppe** hingegen betonen, daß die Medizin nur dem natürlichen Prozeß der Natur folge und daher auch kein aktiver Eingriff in den natürlichen Prozeß getätigt werde, sondern ebenso wie in der Natur Auswahl über diejenigen Zellen getroffen werde, die keine oder nur geringe Chancen hätten, sich weiter zu entwickeln. Die Mehrheit sieht in der Begrifflichkeit der „elektiven Identifikation" keine wesentlichen Probleme.

Die gleiche Übereinstimmung wie bei den voranstehenden Themen bestand in der Frage der Embryonenkryokonservierung. Die übrig gebliebenen, „guten" Eizellen im Vorkernstadium können nach Meinung aller Teilnehmer für einen evtl. nachfolgenden Versuch kryokonserviert werden. Die Eltern entscheiden grundsätzlich gemeinsam über die Konservierung. Die Frau darf keinesfalls zu einer Übertragung gezwungen werden. Überzählige Embryonen werden nach erfolgreicher Behandlung und Abschluß der Familienplanung nach dem derzeitigen Verfahren aufgetaut und verworfen. Strafrechtlich ist die Kryokonservierung grundsätzlich irrelevant. Verboten ist aber die Vorratshaltung, die dadurch verhindert werden kann, daß nicht mehr Eizellen befruchtet und Eizellen im Vorkernstadium zur Weiterentwicklung gebracht werden dürfen, als nötig sind, um die gewünschte Anzahl (max. zwei) Embryonen für den Transfer zu erhalten, was wiederum der fachlichen Einschätzung des Arztes obliegt.

Ergebnisse des Workshops

- Den Eltern steht das Recht auf Fortpflanzung nach dem jeweiligen Stand der Technik zu.
- Eine strikte „Dreier-Regel" in dem Sinne, daß alle befruchteten Eizellen übertragen werden müßten und höchstens drei Befruchtungen zulässig seien, kann aus dem Embryonenschutzgesetz nicht abgeleitet werden.
- Ärzte dürfen auf der Grundlage des jeweiligen Standes der Reproduktionsmedizin eine vertretbare Einzelfallentscheidung treffen, wie viele Eizellen im Vorkernstadium weiterkultiviert werden müssen, um so viele Embryonen (nach heutigem Stand der Wissenschaft maximal zwei) zu erhalten, wie die Frau transferiert haben möchte. Eine derartige Einschätzungsprärogative ist vom subjektiven Tatbestand der gesetzlichen Vorschriften (§ 1 Abs. 1 Nr. 5 und § 2 Abs. 1 ESchG) gedeckt.
- Die elektive Identifikation entwicklungsfähiger Embryonen/Blastozysten unter Berücksichtigung von Morphologie und Teilungsrate des jeweiligen Embryos bzw. der o. g. Scoring-Kriterien der Blastozyste und das Unterlassen des Transfers nicht oder schlecht entwicklungsfähiger Embryonen/Blastozysten ist mit dem ESchG vereinbar.
- Der Begriff der „Entwicklungsfähigkeit" schließt auch die „Implantationsfähigkeit" mit ein, was aus der Zielrichtung der §§ 1 und 2 ESchG (Herbeiführung einer Schwangerschaft) folgt.
- Die Kryokonservierung/Vitrifizierung von Embryonen/Blastozysten ist mit dem ESchG vereinbar, sofern sie nicht von vornherein als „Vorratshaltung" für einen späteren Zyklus geplant ist, vielmehr dann durchgeführt wird, wenn im Einzelfall entgegen der Prognose des Arztes mehr entwicklungsfähige Embryonen/Blastozysten entstanden sind, als übertragen werden sollen.
- Grundlage dieser Vorgehensweise ist eine umfassende Aufklärung des Patientenpaares über Chancen und Risiken der einzelnen Behandlungsschritte, die daraufhin erfolgte Einwilligung des Paares und eine umfassende Dokumentation zur Begründung der verschiedenen Vorgehensweisen.
- Die Diskussion muß auf fachlicher und wissenschaftlicher Ebene zwischen Medizinern und Juristen fortgeführt werden.
- Ein gemeinsames Statement der Teilnehmer soll in Kürze veröffentlicht werden.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Franz Geisthövel
Vorstandsvorsitzender des Dachverbands der Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) e. V.
DVR-Geschäftsstelle, Hans-Sachs-Gasse 9, D-79098 Freiburg i. Br.;
E-Mail: info@dv-r.de

Prof. Dr. Jochen Taupitz

Prof. Dr. med. F. Geisthövel

Briefwechsel zwischen dem DVR und dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung

Ulla Schmidt, MdB
Bundesministerin
Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
Wilhelmstraße 49, 10117 Berlin

N/Prof. Dr. med. H. Hepp
Leiter des Arbeitskreises „Assistierte Reproduktion"
des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

N/Prof. Dr. med. K. Vetter
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

N/Prof. Dr. jur. J. Taupitz
Direktor des Instituts für Deutsches, Europäisches und Internationales Medizinrecht,
Gesundheitsrecht und Bioethik der Universitäten Heidelberg und Mannheim

N/s. Mitarbeiterliste

N/DVR-Vorstand

Freiburg, den 12. Mai 2005

Eine am aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand und an europäischen Standards orientierte Auslegung des Embryonenschutzgesetzes

Sehr geehrte Frau Ministerin,

wegen einer für ReproduktionsmedizinerInnen und ihre zu behandelnden Patientenpaare alltäglichen, gleichwohl gewichtigen und komplexen Fragestellung zum Embryonenschutzgesetz möchten wir Sie umfassend informieren und um Ihre Unterstützung bei der Problemlösung bitten.

Grundlagen zum Embryonenschutzgesetz (ESchG)

Das ESchG von 1991 hat mit seinen verschiedenen, ihm innewohnenden Schutzkonzepten eine exzessive Anwendung und damit einen Mißbrauch reproduktionsmedizinischer Maßnahmen im Rahmen der *In-vitro*-Fertilisations- (IVF-) Verfahren in Deutschland nicht zugelassen. So verhindert der § 1.1.5 eine *gezielte Vorratshaltung,* d. h. die beabsichtigte Entwicklung überzähliger Embryonen (Schutz des *In-vitro*-Embryos); gleichzeitig wird durch den § 1.1.3 die *Induktion von Vierlingsschwangerschaften und weiterer höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften* vermieden (Schutz der Frau, des *In-vivo*-Embryos, des Föten, der Familie). Die grundsätzlichen Ideen dieser Schutzkonzepte werden von der deutschen Reproduktionsmedizin als sinnvoll und ethisch zwingend anerkannt und geachtet.

Der § 1.1.3 Embryonenschutzgesetz reicht nicht aus; hohe Drillingsschwangerschaftsrate in Deutschland

Es zeigt sich aber schon seit geraumer Zeit gerade im Vergleich zu neueren Entwicklungen im Ausland (z. B. Skandinavien, Belgien, Niederlande, England u. a.) (s. unten), daß der § 1.1.3 ESchG seinen eigenen Ansprüchen nicht mehr gerecht wird, da die Übertragung von maximal 3 Embryonen in Deutschland häufig zu Drillings- und auch zu Zwillingsschwangerschaften führt [Deutsches IVF-Register (DIR), Jahrbuch 2003]. So sind knapp 25 % aller Geburten nach IVF-Verfahren in Deutschland Zwillings- oder Drillingsgeburten, und weiterhin stammen knapp 40 % der Kinder aus Mehrlingsschwangerschaften [Felberbaum, 2003]. Dieser Bericht hat auf dem 19. Jahrestreffen der „European Society for Human Reproduction & Embryology (ESHRE)" in Madrid, Juni 2003, zu erheblichem internationalem Aufsehen geführt

[vgl. auch Beier, 1997]. Nicht nur im Ausland [Bergh et al., 1999], sondern auch von innerdeutscher, besonders perinatologischer Seite ist in jüngerer Zeit zunehmend auf das hohe Mortalitäts- (12 %!) und Morbiditätsrisiko [Feige & Gröbe, 2002] von Drillingsschwangerschaften hingewiesen und von der Übertragung von mehr als 2 Embryonen dringendst gewarnt worden; daneben wird auch auf die enormen Kosten einer Drillingsschwangerschaft mit den Langzeit-Folgekosten bei kranken oder fehlgebildeten Kindern [Collins, 2002; Scholz et al., 1999] hingewiesen. Unter Kenntnis der jüngeren Daten muß mittlerweile die Übertragung von 3 Embryonen schon in den Bereich einer Körperverletzung [Frommel M., in: Geisthövel et al., 2004b] und damit auch als ethisch nicht vertretbar eingestuft werden, wenn nicht triftige, gut dokumentierte Gründe in Absprache mit dem Patientenpaar für eine solche therapeutische Maßnahme sprechen (z. B. 4. Behandlungszyklus, höheres Alter der Frau, ungünstige Beschaffenheit der Embryonen in vorherigen erfolglosen Zyklen). Das Ausmaß der ungünstigen Auswirkungen der höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft wurde also erst in jüngerer Zeit in seinem vollen Umfang erkannt und forderte dazu heraus, sich darüber Gedanken zu machen, ob die Prinzipien des Schutzkonzeptes im ESchG unter Kenntnis des aktuellen Wissenstandes noch ausreichend gewährleistet sind.

Es besteht also die zwingende Notwendigkeit, die Anzahl der zu übertragenden Embryonen auf maximal 2 zu beschränken (von wenigen gut dokumentierten Ausnahmen abgesehen), und gleichermaßen zu versuchen, solche Embryonen zu übertragen, die aller Voraussicht nach ein optimales Entwicklungspotential *in vivo*, d. h. eine hohe Implantationsrate mit physiologischer Weiterreifung zeigen.

Um dieses Ziel zu erreichen, müssen komplexe Entscheidungsebenen durchlaufen werden; diese sind jedoch sowohl reproduktionsmedizinisch und -biologisch als auch juristisch (in bezug auf das ESchG) von unterschiedlicher Relevanz. Im folgenden soll versucht werden, die verschiedenen, miteinander verknüpften Fragestellungen hier transparent zu machen, und nach rasch umsetzbaren Lösungen zu suchen.

Reproduktionsmedizinische Entscheidungsebenen vor und während des IVF-Verfahrens

Der Erfolg einer IVF-Therapie (Geburt eines Kindes) ist von einer Vielzahl an prätherapeutischen (anamnestischen und medizinisch-klinischen) Faktoren abhängig. In dem Cluster von determinierenden Parametern spielt das Alter der Frau die entscheidende Rolle, d. h. mit zunehmendem Alter (> 35–36 Jahre) kommt es zu einer signifikanten Verminderung der Erfolgsrate [DIR, Jahrbuch 2003]. So schwankt die mittlere Implantationsrate eines Embryos zwischen 25 % bei Frauen < 35 Jahre und 3 % bei Frauen > 40 Jahre, mit einer mittleren Rate von 11 % bei Frauen > 37 Jahre. [De Neubourg, 2003]. Weitere Prognosefaktoren sind z. B. hormonelle Faktoren [Jurema et al., 2003], das Körpergewicht [Nichols et al., 2003] oder die mit Ultraschall erfaßte Eierstockstruktur [Wetzka et al. 2005] der jeweiligen Patientin. Auch die Verläufe vorangegangener IVF-Behandlungen können eine Voraussage über die Erfolgsmöglichkeit geben, z. B. Zustand nach Schwangerschaft, Anzahl der durchgeführten erfolglosen IVF-Behandlungen, Anzahl der gewonnenen Eizellen, Teilungsrate und Form der bereits zuvor transferierten Embryonen [DIR, Jahrbuch 2003]. Insofern kann für jede Patientin individuell ein Prognoseprofil abgegeben werden. Diese präexistenten Vorausbedingungen einer Patientin bestimmen in hohem Maße den Verlauf und das „outcome“ des anstehenden Zyklus und werden durch die nachfolgend dargestellten reproduktionsbiologischen Bewertungs- (Scoring) und Auswahlverfahren auf den verschiedenen Entscheidungsebenen zu einem gewissen Teil zusätzlich in ihrer Prognosewertigkeit moduliert.

Reproduktionsbiologische Entscheidungsebenen bei den IVF-Verfahren

In Ergänzung zu und basierend auf den o. g. klinischen Vorausbedingungen ist eine wesentliche Voraussetzung für eine Schwangerschaft das jeweilige Implantationspotential des zu transferierenden Embryos. Dieses kann *in vitro* nicht zu 100 % festgelegt, sondern nur abgeschätzt werden, und zwar mit Hilfe verschiedener morphologischer und dynamischer Kriterien, die während des zeitlichen Ablaufs von der Befruchtung der Eizelle bis zur Entwicklung des zu übertragenden Embryos auf unterschiedlichen Entscheidungsebenen erhoben werden. Durch Anwendung dieser nichtinvasiven Methoden können Embryonen hinsichtlich ihrer voraussichtlich guten Entwicklungsfähigkeit identifiziert werden.

Mit der Gewinnung von Gameten (Eizellen und Samenzellen) bis hin zum Embryotransfer, der in der Regel drei (bis fünf) Tage nach Gewinnung der Gameten durchgeführt wird, müssen 4 Entscheidungsebenen voneinander abgegrenzt werden, die für die hier anstehende Fragestellung von unterschiedlicher Bedeutung sind. Diese sollen hier dargestellt werden.

1. Entscheidungsebene Eizellen, Samenzellen (Keimzellen): Tag 0 der Kultur

Nachdem die Eizellen (per Follikelpunktion; Tag 0 der Kultur) gewonnen worden sind, werden möglichst alle mit Samenzellen zusammen gebracht (Insemination). Die Eizellen können unter der lichtmikroskopischen Standarduntersuchungsmethode nur unvollständig nach

ihrem Entwicklungspotential bewertet werden; die Samenzellen werden im ICSI/IVF-Programm nach Form und Beweglichkeit ausgewählt. Die Anzahl der Eizellen, die inseminiert werden (entweder durch Zugabe von Samenzellen oder durch Injektion einer einzelnen Samenzelle), wird durch das ESchG nicht festgelegt; es besteht hierzu kein spezieller Diskussionsbedarf.

2. Entscheidungsebene: 2-Pronuclei-Zellen (in der Befruchtungskaskade befindliche Eizellen, Vorkernstadien)/ erste Teilung: Tag 1 der Kultur

Nach 16–20 h (Tag 1 der Kultur) kann man dann unter dem Lichtmikroskop die in der Befruchtungskaskade befindlichen Eizellen erkennen, die sich im sog. „Vorkernstadium" befinden und dann als „2-Pronuclei-Zellen (2-PN-Zellen)" bezeichnet werden.

Internationale klinische und molekulargenetische Studien [Abdelhadi et al., 2003; Boiso et al., 2002; Montag & Van der Ven, 2002; Montag et al., 2004] haben ergeben, daß beim Menschen – in Abhängigkeit von den o. g. anamnestischen und klinischen Vorausbedingungen – nur ein gewisser Anteil der 2-PN-Zellen zu entwicklungsfähigen Embryonen heranreift; und zwar von nur wenigen Prozent bis maximal 55 % zum 8-Zellen-Embryo bzw. von nur wenigen Prozent bis maximal 30 % zur Blastozyste. Umgekehrt ausgedrückt erreichen im Mittel mindestens 45–70 % aller unter Befruchtung stehenden Eizellen nicht diesen erforderlichen Entwicklungsstand auf Embryonenebene. Dabei muß unterschieden werden zwischen einem vollständigen Fertilitätsversagen („fertilisation failure"), wenn eine Weiterentwicklung von der 2-PN-Zelle zum Embryo nicht stattfindet (10 %), und einem relativen Entwicklungsverlust, wenn aus der 2-PN-Zelle ein nicht entwicklungsfähiger Embryo (vgl. auch § 8 ESchG) hervorgeht. **An dieser Stelle zusammengefaßt heißt das: Nach internationalem Kenntnisstand beträgt die Verlustrate von 2-PN-Zellen zu entwicklungsfähigen Embryonen mindestens 60 %; damit erreichen im Mittel maximal zwei von sechs 2-PN-Zellen das Stadium eines entwicklungsfähigen Embryos.**

Nach exakten lichtmikroskopischen Untersuchungen von Scott et al. [2000, 2003] kann man die 2-PN-Zellen einem mittlerweile weltweit etablierten Qualitätsscoring hinsichtlich ihrer Entwicklungsfähigkeit zu Embryonen mit gutem Einnistungspotential unterziehen (z. B. Form und Zuordnung der beiden Pronuclei im Zytoplasma der Eizelle u. a.). Dieses Scoring ist allerdings nur ein prädiktives Merkmal innerhalb des o. g. Clusters von präexistenten Parametern (z. B. Alter der Patientin) und auch von Kriterien der nun folgenden Entscheidungsebenen, mit denen das voraussichtliche Entwicklungspotential eines individuellen Embryos einzustufen ist. Dieses Entwicklungspotential ergibt sich dynamisch aus dem gesamten konsekutiven Ablauf der Entwicklung in diesen ersten Reifungstagen menschlichen Lebens, wobei das 2-PN-Scoring für sich allein eine untergeordnete Rolle spielt, und damit nur zum geringen Anteil dazu beiträgt, die Anzahl der weiterzukultivierenden 2-PN-Zellen mitzubestimmen.

Im Ausland wird eine beliebige Anzahl von 2-PN-Zellen zu Embryonen (Mehrzeller) weiterkultiviert. Zu dieser juristisch wichtigsten Fragestellung dieser Entscheidungsebene, nämlich wie viele der 2-PN-Zellen weiterkultiviert werden können, gibt es in Deutschland eine erhebliche Debatte. Darauf werden wir etwas weiter unten nochmals detaillierter zu sprechen kommen.

Auf dieser Ebene entscheidet sich auch, wie viele 2-PN-Zellen kryokonserviert oder verworfen werden sollen. Anders als bei der eben genannten Fragestellung gibt es sowohl für die Kryokonservierung wie auch für das Verwerfen von 2-PN-Zellen keine Einschränkungen, d. h. juristisch keine offenen Fragen.

An dieser Stelle sollte zum besseren Verständnis nochmals hervorgehoben werden, daß das qualitative 2-PN-Scoring dieser Entscheidungsebene einen eher untergeordneten Stellenwert im Rahmen der prognostischen Bewertung des Gesamtverlaufes einnimmt, während die numerische, sich aus dem individuellen Profilcluster ergebene Entscheidungsfindung über die Anzahl der weiterzukultivierenden 2-PN-Zellen von hoher reproduktionsmedizinischer/biologischer und höchster juristischer Bedeutung innerhalb des gesamten *In-vitro*-Verfahrens ist [Keller et al.; Frommel, 2002; Frommel, 2004; Frommel und Neidert in: Geisthövel et al., 2004b; Taupitz et al., 2005, s. Ergebnisprotokoll des 2. Mannheimer Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinischen DVR-Workshops vom 1.3.2005].

Die 2-PN-Zelle geht mit der Bildung der neuen embryonalen Erbmasse in die Zygote über. Mit der ersten Teilung (*early cleavage)* der Zygote zum 2-Zellen-Embryo (24–27 h nach Samenzugabe), die ebenfalls unter dem Lichtmikroskop nachvollzogen werden kann, erfolgt der Übergang von der 2. zur 3. Entscheidungsebene. Der Zeitpunkt der ersten Teilung (unabhängig von weiteren morphologischen Kriterien, s. u.) wird international als wesentliches Kriterium für die Entwicklungsfähigkeit eines Embryos gesehen. Da Befruchtung und Entwicklung des Embryos als ein dynamischer Prozeß gesehen werden muß, kann mit Hilfe dieses Identifikationsmittels eine sehr gute Korrelation zwischen früher Teilung, Entwicklungsfähigkeit des weiteren Embryos und Implantationsrate hergestellt werden. Unterschiede in der Implantations-

rate im späteren Entwicklungsstadium reichen von 30 % bei früher Teilung und nur noch 10 % ohne frühe Teilung [Sakkas et al., 1998, 2001; Lundin et al., 2001].

Die Beobachtung dieser frühen Teilung ist, wie der 2-PN-Score, ein Merkmal für die Beurteilung des embryonalen Entwicklungspotentials, aber es scheint, **daß der *frühe Teilungsschritt* in dem gesamten Prozedere der *In-vitro*-Embryonalentwicklung den wichtigsten morphogenetischen Prädiktionsparameter** darstellt.

3. Entscheidungsebene: Embryonen (Mehrzeller): Tag 2 oder 3 der Kultur/ SET-DET

Die weitere Entwicklungsfähigkeit des Embryos läßt sich ebenfalls lichtmikroskopisch nach international anerkannten Bewertungs- (Scoring-) Verfahren einschätzen [Edwards et al., 1984; Giorgetti et al., 1995; Pickering, et al., 1995; Shoukir et al., 1999; Alikani et al., 2000; Lundin et al., 2001; Van Royen et al., 2003; Salumets et al., 2003]. Dabei werden z. B. das äußere Erscheinungsbild, die Form der Tochterzellen und die Teilungsrate eines jeden Embryos bewertet. So hat ein Embryo mit einem optimalen Score prospektiv eine gute Entwicklungswahrscheinlichkeit, ein Embryo mit ungünstigem Score hingegen weist so gut wie kein Entwicklungspotential auf. Aus reproduktionsmedizinischer Sicht stellen das Einnistungspotential des zu übertragenden Embryos und die Entwicklungsfähigkeit *in utero* bis zur Geburt („baby-take-home-rate") das letztlich entscheidende Kriterium für die Entwicklungsfähigkeit des Embryos *in vitro* dar.

Im Ausland werden daher ca. 50 bis 70 % der entwickelten Embryonen weder transferiert noch kryokonserviert. Die Einnistungsrate der als implantations- und *in-utero*-entwicklungsfähig eingestuften restlichen Embryonen liegt dann ihrerseits bei maximal 20 bis 30 %; allerdings geht das bereits genannte klinisch individuelle Clusterprofil, vor allem wieder das Alter der Patientin, in das Maß der Implantationsrate (zwischen 0 bis 30 %) ein [Kolibianakis & Devroey, 2002; De Neubourg & Gerris, 2003; Balban & Urman, 2003]. Daraus geht hervor, daß von den als entwicklungsfähig eingestuften Embryonen sich auch nur maximal 40 % zu Neugeborenen entwickeln können. Wenn man die Ergebnisse der 2. Entscheidungsebene dazu nimmt, ergibt sich, daß maximal 1/4 bis 1/3 aller 2-PN-Zellen das Potential besitzt, letztlich zur Geburt eines Kindes zu führen.

An dieser Stelle zusammengefaßt heißt das: 1. Nach internationalem Kenntnisstand ist das lichtmikroskopische Embryo-Scoring sehr gut in der Lage, die Implantationsfähigkeit des jeweiligen Embryos vorauszusagen; 2. es kommt – additiv zum Verlust ausgehend vom Stadium der 2-PN-Zellen bis hin zu entwicklungsfähigen Embryonen – zu einem konsekutiven Verlust von entwicklungsfähigen Embryonen *in vitro* zu jenen Embryonen, die implantiert werden und *in utero* weiterreifen. Je besser der Embryo-Score, desto geringer der Implantationsverlust, desto höher der Schwangerschaftserfolg!

Auf der Basis dieser Erkenntnisse ist eine weitere effektive Vorgehensstrategie entwickelt worden. Besonders in Skandinavien, in Belgien, in den Niederlanden und in England, aber auch in vielen anderen Ländern, wird seit einigen Jahren der sog. „single embryo transfer" (SET) oder der „double embryo transfer" (DET) – also die Übertragung von möglichst einem bzw. maximal 2 Embryonen – als „gold standard" genutzt [Van Royen et al., 1999; Gerris et al., 1999; Vilska et al., 1999; Martikainen et al., 2001; Van Royen et al., 2001; De Neubourg & Gerris, 2003; De Sutter et al., 2003; Gardner & Lane, 2003; Hunault 2002; Strandell, 2000]. Basis dieser Einschränkung auf nur einen oder zwei Embryonen für den Transfer ist die Anwendung der Identifikation desjenigen Embryos oder derjenigen zwei Embryonen mit dem als realistisch prognostizierten Entwicklungspotential während der Kultivierungsprozesse. Embryonen, die nicht dieses Potential aufweisen, werden verworfen (vgl. auch § 8 ESchG); überzählige Embryonen mit realistisch eingestufter Entwicklungsfähigkeit werden kryokonserviert. Mit der Übertragung von nur einem oder maximal zwei Embryonen mit prognostisch guter Entwicklungswahrscheinlichkeit werden 2 Effekte erreicht: zum einen wird das Vorkommen von Drillingsgeburten nach IVF-Therapien nahezu vollständig vermieden, aber auch die Zwillingsgeburtenrate wird deutlich unter 20 % gesenkt; zum anderen bleibt gleichzeitig die Schwangerschaftsrate pro Patientin hoch und damit wird die Zahl ihrer Behandlungen bis zur Erreichung einer Schwangerschaft niedriger.

Faßt man nun die Ziele der 2. und 3. Entscheidungsebene zusammen, so werden mit dem Weiterkultivieren von mehreren als entwicklungsfähig bewerteten 2-PN-Zellen und der konsekutiven Identifikation von als entwicklungsfähig eingestuften Embryonen und dem daraus resultierenden SET/DET optimale Behandlungsergebnisse erzielt.

4. Entscheidungsebene (Blastozyste) (Tag 5 der Kultur)

Die Entwicklung zur Blastozyste kann reproduktionsbiologisch und medizinisch für eine begrenzte Anzahl von Patientenpaaren ein durchaus wichtiger, die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit weiter anhebender Schritt sein. Da die Weiterkultivierung von Embryonen zum Blastozystenstadium vom ESchG nicht geregelt ist, und da die juristischen Prinzipien der 3. Entscheidungsebene praktisch identisch mit jenen der 4. Entscheidungsebene

sind, ergeben sich auf dieser 4. Entscheidungsebene keine zusätzlichen juristischen Fragestellungen gegenüber der 3. Ebene.

Das Implantationspotential eines Embryos kann – wie nun ausführlich dargestellt – nur indirekt über sein Entwicklungspotential erfaßt werden. Dafür stehen konsekutive Entscheidungsebenen zur Verfügung. Über alle Entscheidungsebenen ergibt sich ein kumulativer Effekt für die Beurteilung des Embryos mit dem höchsten Implantationspotential. Wie in der Literatur gezeigt werden konnte, ist die Einführung des SET mit hoher Schwangerschaftsrate nur durch die konsequente und gleichwertige Erfassung des Entwicklungspotentials des Embryos auf den verschiedenen Entscheidungsebenen möglich gewesen [Fisch et al., 2001; De Placido et al., 2002; Rienzi et al., 2002].

Prognosekonstellation der ärztlichen Entscheidungsfindung

Für die durchweg prospektive Beurteilungsperspektive ist zu berücksichtigen, daß der Arzt/die Ärztin auf der Basis seines/ihres durch internationale Studien abgesicherten Kenntnisstandes lediglich eine subjektive Prognose abgeben kann. Er/sie kann daher keine vollständig abgesicherte, dichotome Diagnose von „gut und schlecht" stellen, sondern lediglich eine Wahrscheinlichkeitsaussage mit fließenden Übergängen darüber treffen, welche Entwicklungsfähigkeit die zu beurteilenden 2-PN-Zellen und dann folgend die Embryonen/Blastozysten bis hin zur Nidation und darüber hinaus besitzen werden. **Die Tatsache, daß es sich bei dem IVF-Verfahren um einen fortlaufend dynamischen, subjektiven, auf dem internationalen Kenntnisstand aufbauenden Prognosevorgang der ärztlichen Entscheidungsfindung handelt, der von der im ESchG privilegierten Absicht getragen ist, eine Schwangerschaft entstehen zu lassen, ist für den Auslegungsspielraum des ESchGs von profunder juristischer Relevanz** [Frommel, 2002; Frommel, 2004; Frommel & Neidert in: Geisthövel et al., 2004b; Taupitz et al., 2005; s. Ergebnisprotokoll des 2. Mannheimer Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinischen DVR-Workshops vom 1. 3. 2005].

„Veraltete" Auslegung des Embryonenschutzgesetzes; hohe Drillings- und Zwillingsschwangerschaftsrate, relativ niedrige Schwangerschafts- und relativ hohe Behandlungsrate in Deutschland

Worin und warum weicht das sinnvolle europäische vom dem derzeit nicht ausreichend abgewogenen deutschen Prozedere ab?

Die bisher allgemein gängige Vorstellung in Deutschland geht davon aus, daß die §§ 1.1.5 und 1.1.3 ESchG miteinander unabdingbar verquickt seien [Sachmann et al., 1998]; man meint, daß *maximal drei* 2-PN-Zellen *weiterkultiviert werden könnten,* und wenn 3 Embryonen entstanden sind, diese dann auch – unabhängig von ihrem Entwicklungspotential und unabhängig auch vom Willen der Patientin/des Patientenpaares – *übertragen werden müßten.* Die Identifikation zum Transfer, die Kryokonservierung von entwicklungsfähigen und die Verwerfung von entwicklungsunfähigen Embryonen seien mit dem ESchG nicht vereinbar. Wenn ein Paar aber nur einen Embryo übertragen haben wolle, zwinge dies den Arzt dazu, nur eine einzige 2-PN-Zelle weiterkultivieren zu lassen, mit der Konsequenz, daß die Wahrscheinlichkeit, daß ein entwicklungsfähiger Embryo entsteht, drastisch sinkt. Es bestehe also auf der juristisch zentral wichtigen 2. Entscheidungsebene der 2-PN-Zellen (Tag 1 der Kultur) keine Möglichkeit, mehr als drei der sich in der Befruchtungskaskade befindlichen Eizellen weiterreifen zu lassen in der Absicht, dann maximal einen Embryo bis 2 Embryonen mit augenscheinlich guter Entwicklungsfähigkeit zu gewinnen und zu übertragen.

Die – wie wir meinen – „veraltete" Auslegung des ESchG verhindert dagegen die Übernahme der so sinnvollen Erkenntnisse besonders aus dem europäischen Ausland. Dies sind auch die Gründe dafür, daß in Deutschland – wie oben bereits erwähnt – nicht nur die Drillings- und Zwillingsschwangerschaftsraten und -geburten im internationalen Vergleich relativ höher sind. Darüber hinaus ist die Schwangerschaftsrate pro Paar relativ niedriger und demzufolge die Behandlungsrate pro Paar relativ höher. Deutsche Patientenpaare, und zwar vor allem diejenigen, die ideale Vorausbedingungen mitbringen und von einer Vorgehensweise ähnlich wie jener im europäischen Ausland echten Nutzen ziehen könnten, müssen im Vergleich zum Ausland einen deutlich höheren körperlichen, psychischen und zeitlichen Aufwand auf sich nehmen, um zu einem Therapieerfolg zu kommen, wenn er sich denn unter diesen eingeschränkten Bedingungen überhaupt einstellt. Neben den bereits erwähnten Nachteilen für die Patientin, das Kind und die Familie entstehen daraus unnötige Kosten großen Umfanges – nicht nur für die einzelnen Betroffenen, sondern auch für das gesamte Sozialsystem. Obgleich der Wissensstand sowie die personellen, organisatorischen und technischen Bedingungen der Reproduktionsmedizin in Deutschland, europa- wie auch weltweit keinen Vergleich zu scheuen brauchen, verhindert die „veraltete" Auslegung des ESchGs eine adäquate, den internationalen Standards entsprechende Behandlung des unerfüllten Kinderwunsches. Dies sind auch die Gründe für den „Reproduktionstourismus" der Patientenpaare, der diese oftmals in Länder führt, denen hochwertige Rechtsstandards beim Behandlungsvorgang, wie sie in

Deutschland bestehen, nahezu gänzlich fehlen.

Eine am wissenschaftlichen Kenntnisstand und an europäischen Standards orientierte Auslegung des Embryonenschutzgesetzes

Die Vorstandsmitglieder und die Leiter verschiedener Fachkommissionen des DVR e. V. setzen sich schon seit vielen Jahren mit diesem unvertretbaren Dilemma auseinander. Intensive und zahllose interdisziplinäre Diskussionen und Debatten zwischen Reproduktionsmedizinern, Reproduktionsbiologen, Perinatologen, Juristen, Moraltheologen u. a. [Geisthövel, 2002; Geisthövel et al., 2002; Montag & Van der Ven, 2002; Feige & Gröbe, 2002; Frommel, 2002; Frommel, 2004; Geisthövel et al., 2004a; Geisthövel et al., 2004b; Geisthövel, 2005; Geisthövel et al., 2005; Kreß, 2005] haben unter den Experten zu der mehrheitlichen Meinung geführt, daß die bisherige Auslegung der §§ 1.1.5 und 1.1.3 ESchG nicht mehr relevant sei, sondern zu einer dem internationalen, vor allem europäischen Kenntnisstand angepaßten Auslegung zwinge, die längst überfällig sei. Letztere werde konsekutiv auch durch die Inhalte des § 8 (Entwicklungsfähigkeit der befruchteten Eizelle, Definition des Embryos) ESchG unterstützt [Neidert in: Geisthövel et al., 2004; Neidert, 2004; Neidert in: Taupitz et al., 2005 = Ergebnisprotokoll, *s. S. 198–202*]. Dabei ist zu bedenken, daß diese Auslegung des ESchG nicht neu ist, sondern bereits in der Kommentierung zum ESchG durch Keller et al. (*s. S. 196*) im Prinzip dargelegt worden ist [s. auch Günther, 2004, und Günther in: Taupitz et al., 2005 = Ergebnisprotokoll, *s. S. 198–202*], wenn auch unter dem damals noch nicht so genauen reproduktionsbiologischen und perinatologischen Kenntnisstand. Auf dieser Grundlage werden folgende Vorschläge gemacht:

- **Die Weiterkultivierung von einer im Einzelfall festzulegenden Anzahl von 2-PN-Zellen ist möglich; der Vorstellung, auch mehr als drei 2-PN-Zellen weiterentwickeln zu lassen, liegt das o. g. Wissen zugrunde, daß im Mittel nur 1/4 bis 1/3 aller sich in der Befruchtungskaskade befindlichen Eizellen das Stadium eines augenscheinlich einnistungsfähigen Embryos erreicht. Die Einzelfallentscheidung auf der Ebene der 2-PN-Zellen bezüglich der Anzahl weiterzukultivierender 2-PN-Eizellen beruht auf einem individuellen Cluster verschiedener in der weltweiten Fachliteratur belegter Faktoren (z. B. 2-PN-Zell-Scoring, Alter der Patientin, Ergebnisse vorausgegangener Zyklen u. v. m.).**
- **Die Identifikation von als entwicklungsfähig eingestuften Embryonen ist mittels Embryo-Scoring möglich.**
- **Es sollten maximal 2 Embryonen (SET oder DET) übertragen werden.**
- **Die Kryokonservierung von überzähligen, als entwicklungsfähig eingestuften Embryonen ist möglich.**
- **Die Verwerfung von Embryonen, die als nicht entwicklungsfähig eingestuft werden, ist möglich.**
- **Die Entscheidung, aufgrund derer die jeweilige Anzahl der weiterzukultivierenden 2-PN-Zellen festgelegt worden ist, wie auch die Kriterien für die Identifikation nach dem Embryo-Scoring für den SET/DET und die nur ausnahmsweise notwendig werdende Kryokonservierung von Embryonen werden entsprechend dokumentiert [Geisthövel et al., 2003].**
- **Das Vorgehen erfolgt nur nach ausführlicher Beratung des Patientenpaares mit entsprechenden Einverständniserklärungen [Ludwig et al., 2004; Geisthövel et al., 2004a).**

Es bliebe ein entscheidender Unterschied zwischen dem europäischen und dem deutschen Vorgehen bestehen. Während im Ausland eine beliebige Anzahl von 2-PN-Zellen weiterkultiviert werden kann, würde in Deutschland mit der Verpflichtung zur dokumentierten Einzelfallentscheidung bei der entsprechenden Auswahl von 2-PN-Zellen die zentral wichtige Begrenzung der beabsichtigten Vorratshaltung im § 1.1.5 ESchG und damit seine wichtige Schutzfunktion für den *In-vitro*-Embryo unverändert erhalten bleiben.

Zusammenfassende Anfrage

Wir bitten Sie hiermit, unser dringendes Anliegen

- **Befürwortung der Einzelfallentscheidung auf der 2-PN-Zellen-Ebene und**
- **Identifikation von prognostisch als entwicklungsfähig eingestuften Embryonen** (s. o.)

zu prüfen und die dargestellte Vorgehensweise zu befürworten; dieser Vorschlag ist unter dem unablässigen Bemühen entstanden, einen maßvollen Ausgleich zwischen den verschiedenen Schutzkonzepten und -funktionen des ESchGs (Patientin, *In-vitro*-Embryo, *In-vivo*-Embryo, Föten, Neugeborenes, Patient, Familie) zu erreichen. Eine Stellungnahme aus Ihrem Hause, aus der hervorgeht, daß die dargestellte Vorgehensweise mit geltendem Recht vereinbar ist, würde notwendige berufsrechtliche Entscheidungsfindungen unterstützen. Vielen ungewollt kinderlosen Paaren in Deutschland könnte damit rascher und effektiver bei der Erfüllung ihres Kinderwunsches geholfen werden; darüber hinaus würden Drillings-

schwangerschaften nahezu vermieden sowie die Zwillingsschwangerschaftsrate deutlich gesenkt werden. Der hochrangige juristische Schutzbereich bliebe den Patientenpaaren innerhalb Deutschlands erhalten, und es würden überflüssige Kosten für das Patientenpaar und für das Sozialsystem eingespart. Deutschland könnte damit seinen Ruf als hochwertiger, medizinischer Standort in dieser Fachdisziplin deutlich verbessern und sein Gewicht auf europäischer Ebene stärken.

Dem Schreiben ist als besondere Anlage beigelegt: Taupitz et al. Ergebnisprotokoll des 2. Mannheimer Juristisch-Reproduktionsbiologisch/-medizinischen DVR-Workshops vom 1.3.2005.

Literatur bei den Autoren.

Folgenden Kolleginnen und Kollegen wird für die kritische und intensive Mitbearbeitung an diesem Schreiben gedankt; sie erfolgte im Rahmen des interdisziplinären Konzepts des DVR e.V.

Dipl.-Biol. V. Baukloh, Mitglied des DVR/BRZ-Arbeitsausschusses „EU-Richtlinien“
Dipl.-Biol. V. Blumenauer, Leiterin des AK-Qualitätsmanagements der AGRBM
Prof. Dr. med. H. M. Behre, 2. Vorstandsvorsitzender des DVR, Schriftleiter des Journals für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie
Prof. Dr. med. A. Feige, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin
Dr. med. K. Fiedler, Kuratoriumsmitglied des DIR
Prof. Dr. jur. M. Frommel, Direktorin, Institut für Sanktionsrecht der Universität Kiel
Dr. rer. nat. I. Hoppe, Vorstandsmitglied des DVR, 1. Vorstand der AGRBM
Prof. Dr. med. F.-M. Köhn, Schatzmeister des DVR e.V., Präsident der DGRM
PD. Dr. med. M. Ludwig, Vorstandsmitglied der DGGEF
PD Dr. rer. nat. M. Montag, Vorstandsmitglied der DGGEF, 2. Vorstand der AGRBM
Prof. Dr. med. E. Nieschlag, Präsident der DGA
Dipl.-Biol. A. Ochsner, 2. Sprecherin der DVR-Fachkommission Qualitätsmanagement
Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. T. Rabe, Präsident der DGGEF, Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. med. M. Thaele, Präsident des BRZ
Prof. Dr. med. H. Van der Ven, Vorstandsmitglied der DGGEF und des DIR
Dr. med. G. Wilke, Vorstandsmitglied des DVR und des BRZ
Prof. Dr. med. Dr. habil. W. Würfel, Pressesprecher der DGGEF

Mit besonderem Dank im voraus für Ihre Bemühungen und mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Franz Geisthövel

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier
Leiter der DVR-Fachkommission Reproduktionsbiologie

Bundesministerium
für Gesundheit
und Soziale Sicherung

Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung · 53108 Bonn

An den
Dachverband Reproduktionsbiologie
und -medizin e.V.
Herrn Prof. Dr. Franz Geisthövel
Herrn Prof. Dr. Dr. Henning M. Beier
Hans-Sachs-Gasse 9

79098 Freiburg i.Br.

Dr. Volker Grigutsch
Ministerialdirigent

Leiter der Unterabteilung 31
Krankheitsbekämpfung, Allgemeine
Gesundheitsvorsorge, Biomedizin
HAUSANSCHRIFT Am Propsthof 78a, 53121 Bonn
Wilhelmstraße 49, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 53108 Bonn
11017 Berlin

TEL +49 (0)1888 441-3100
FAX +49 (0)1888 441-4931
E-MAIL volker.grigutsch@bmgs.bund.de

Bonn, 20. Juli 2005

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Geisthövel, sehr geehrter Herr Prof. Dr. Beier ,

Frau Bundesministerin Schmidt dankt Ihnen für Ihr Schreiben vom 12. Mai 2005, mit dem Sie die wissenschaftlichen Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin und ihre Vorstellungen zur Fortentwicklung der gesetzlichen Regelungen des Embryonenschutzgesetzes darlegen. Sie hat mich beauftragt, Ihnen zu antworten. Das Bundesministerium für Gesundheit verfolgt aufmerksam die fachliche und juristische Diskussion der Reproduktionsmedizin in den Fachgesellschaften und in der Öffentlichkeit. Ihre Gesellschaft kann einen wichtigen Beitrag für die wissenschaftliche und gleichzeitig praxisbezogene Auseinandersetzung mit diesem Thema leisten. Eine fachliche Stellungnahme der Bundesärztekammer zu der von Ihnen dargestellten Problematik liegt, soweit ersichtlich, noch nicht vor. Eine verbindliche Auslegung von Gesetzen kann nur im Einzelfall und nur von den zuständigen Gerichten vorgenommen werden. Unter diesem Vorbehalt weise ich aus allgemeiner Sicht auf Folgendes hin:

Die Richtlinien der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion gehen in Übereinstimmung mit § 1 Abs. 1 Nr. 3 des Gesetzes zum Schutz von Embryonen (ESchG) davon aus, dass innerhalb eines Zyklus nicht mehr als drei Embryonen auf eine Frau übertragen werden dürfen. Bei Frauen unter 35 Jahren wird der Transfer von nur zwei Embryonen empfohlen. Insofern gehen die Richtlinien bereits in die von Ihnen vorgeschlagene Richtung. Die Vorschrift des § 1 Abs.1 Nr. 5 ESchG soll dem Entstehen überzähliger Embryonen entgegenwirken, die nicht innerhalb eines Zyklus auf die Frau übertragen werden können, von der die befruchtete Eizelle stammt. Im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung sollen keine Befruchtungen auf Vorrat erfolgen. Es besteht aber die Möglichkeit, Eizellen im Vorkernstadium zu kryokonservieren. Unter Zugrundelegung einer Befruchtungsrate von 80 % wurde

bereits von den Verfassern des Regierungsentwurfs auch die Befruchtung von vier Eizellen für zulässig gehalten. Ob sich strafbar macht, wer z.B. im Hinblick auf das Alter der Patientin einerseits und die statistische Wahrscheinlichkeit der Erzeugung eines entwicklungsfähigen Embryos andererseits mehr als drei Eizellen befruchtet, wäre gegebenenfalls nach den konkreten Umständen des Einzelfalls in einem strafrechtlichen Verfahren zu klären.

Bei dem vom Ihnen angeregten Vorgehen würden mehr Eizellen befruchtet, als der Frau in einem Zyklus übertragen werden sollen, um sodann in einem zweiten Schritt anhand morphologischer Untersuchungsmethoden diejenigen Embryonen zu identifizieren, die als nicht hinreichend entwicklungsfähig angesehen werden. Das Gesetz differenziert in § 8 Abs. 1 ESchG aber nicht hinsichtlich des Maßes an Entwicklungsfähigkeit, sondern nennt als Schutzgut schlechthin die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag. Vorausgesetzt wird somit allein, dass die befruchtete menschliche Eizelle entwicklungsfähig ist. Ist dies nicht der Fall, wird sie nicht vom Schutzbereich des Embryonenschutzgesetzes erfasst und muss auch nicht übertragen werden. Eine darüber hinausgehende Auswahl der Embryonen, die eine Identifikation eines entwicklungsfähigen Embryos mit gutem bis hervorragenden Implantationspotenzial und die Verwerfung der übrigen entwicklungsfähigen Embryonen erlaubt, wäre hingegen nicht mit § 2 Abs. 1 ESchG zu vereinbaren, wonach ein Embryo nur zu einem seiner Erhaltung dienenden Zweck verwendet werden darf. Das geltende ESchG ist nicht darauf angelegt, entwicklungsfähige Embryonen im Hinblick auf ihr Implantationspotential zu unterscheiden.

Ob insofern in einem noch zu schaffenden Fortpflanzungsmedizingesetz andere Regelungen getroffen werden, ist offen und hängt nicht zuletzt von den Ergebnissen des weiteren wissenschaftlichen Diskurses einerseits und der öffentlichen Diskussion des Themas andererseits ab.

Mit freundlichen Grüßen

1. DVR-Kongress Münster 2005

PROGRAMMÜBERSICHT

Mittwoch, 07.12.2005		
Begrüßungsabend im historischen Rathaus des Westfälischen Friedens		

Donnerstag, 08.12.2005		
Plenarvortrag	E. Schwinger, Lübeck	Präimplantationsdiagnostik (PID) - Medizinische Indikation oder unzulässige Selektion ?
Genetische Diagnostik	Y. Stöbel-Richter, Leipzig	Reproduktionsmedizin und PID - Einstellung und Wissen in der deutschen Bevölkerung
	H. Van der Ven, Bonn	Polkörperdiagnostik - Stand der deutschen Studie und aktuelle Ergebnisse
	A. Geipel, Bonn	Pränataldiagnostik nach Assistierter Reproduktion
Testis und Spermien	H. Hatt, Bochum	Olfaktorische Rezeptoren auf Spermatozoen
	M. Simoni, Münster	Genetik des Hypogonadotropen Hypogonadismus
	F.M. Köhn, München	Sperma-Unverträglichkeiten – echte Allergie oder psychosomatisches Krankheitsbild ?
Qualitätsmanagement und Standards **Serono Symposium**	T.C. Cooper, Münster	Andrology - Update to QuaDeGA and WHO Manual
	F. Gagsteiger, Ulm	Stimulationsprotokolle für die Frau
	V. Baukloh, Hamburg	Qualitätsmanagement im reproduktionsbiologischen Labor und neue EU-Richtlinien
Plenarvortrag	H. Hepp, München	Neue Richtlinien der Bundesärztekammer zur Assistierten Reproduktion
Fertilitätsreserve	F. Nawroth, Hamburg	Kryokonservierung von Ovargewebe- Technik zwischen Fertilitätserhaltung und life style
	C. Andersen, Kopenhagen	Pregnancies after re-transplantation of cryopreserved ovaries in cancer patients
	W. Krause, Marburg	Spermien-Kryokonservierung - notwendige oder übertriebene Vorsorge?
Sexualität	O. Hiort, Lübeck	Intersexualität - Biologische Störungen der Geschlechtsdetermination
	K.M. Beier, Berlin	Sexualität und Partnerschaft bei ausgewählten Erkrankungen
	A. Rhode, Bonn	Assistierte Reproduktion bei Patienten mit psychiatrischer Diagnose
Fertilitätschirurgie	H.-W. Schlößer, Hannover	Mikrochirurgische Operationen im Zeitalter der ART
	J. Keckstein, Klagenfurt	Laparoskopische Sanierung der Endometriose bei Sterilität
	W. Weidner, Giessen	Fertilisierende und refertilisierende Operationen in der Andrologie
Plenarvortrag	H. Herrmann, Münster	Soziologie des Frau-Seins und des Mann-Seins
Posterausstellung und Posterparty in der Halle Münsterland		

Freitag, 09.12.2005		
Plenarvortrag	J. Gerris, Antwerpen	Single embryo transfer in Europe
Innovative Techniken der ART **Ferring Symposium**	K. Lundin, Göteburg	Early cleavage vs. embryo culture - Theory and practice
	R. Herwig, Innsbruck	Laserdoppler gesteuerte TESE
	R.C. Chian, Montreal	The oocyte meiotic arrest - In vitro maturation, state of the art
Stammzellen **Organon Symposium**	W. Engel, Göttingen	Stammzellen für die Reproduktionsmedizin
	L. Siep, Münster	Das deutsche Stammzellgesetz
	Ch. Kopetzki, Wien	Die Regelungen zur Stammzellforschung in Österreich
	R. Schweizer, St.Gallen	Die Regelungen zur Stammzellforschung in der Schweiz
Probleme der ART	M. Bonduelle, Brüssel	ICSI/TESE and offspring follow-up
	B. Horsthemke, Essen	Imprinting-Störungen bei Assistierter Reproduktion
	T. Haaf, Mainz	Genomprogrammierung in frühen Embryonen
Plenarvortrag	F. Geisthövel, Freiburg	DVR - Standortbestimmung und Ausblick
Gametenspende	H. Kentenich, Berlin	Eizellspende - Ist ein Verbot sinnvoll ?
	T. Wagenitz, Karlsruhe	Rechtliche Fragen der heterologen Insemination
	K. Seikowski, Leipzig	Psychologische Aspekte bei donogener Insemination
Plenarvortrag	M. Milinski, MPI , Plön	Evolution in Reproduktionsbiologie und –medizin – Zukunft der Grundlagenforschung
Festabend im Zwei-Löwen-Klub zu Münster		

Samstag, 10.12.2005		
Endokrinologie	A. Schüring, Münster	PCOS / Funktionelle Androgenisierung - Strategie für einen DVR-Konsensus
	K. Diedrich, Lübeck	Hormonelle Stimulation bei Assistierter Reproduktion und Einsatz von GnRH-Analoga
	T. Rabe, Heidelberg	Neuentwicklungen im Bereich der Kontrazeption
Erektile Dysfunktion	H. Sperling, Essen	Erektile Dysfunktion - Therapie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung
	D. Tschöpe, W. Quester	Erektile Dysfunktion - Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus
	H. Behre, Halle	Erektile Dysfunktion - Testosteron und PDE 5-Hemmer
Berichte	M. Thaele, Saarbrücken	Lagebericht zur Berufspolitik
	K. Zerres, Aachen	Sinn und Unsinn der Chiptechnologie
	R. Felberbaum, Kempten	Bericht vom DIR - Veränderte Kostenübernahme und Behandlungsergebnisse

1. DVR-Kongress

Münster · 07.–10.12.2005

Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V.

17. AGRBM Jahreskongress
17. DGA Jahreskongress
11. DGGEF Jahreskongress
25. DGRM Kongress
19. Jahrestreffen der Deutschen IVF-Zentren

DVR
Dachverband Reproduktions-
biologie und -medizin e.V.

Arbeitsgemeinschaft
Reproduktionsbiologie des
Menschen (AGRBM) e.V.

Arbeitskreis Andrologie der
Dermatologen (AAD)/
Arbeitskreis Dermato-
Endokrinologie (ADE) der
Deutschen Dermatologischen
Gesellschaft (DDG) e.V.

Bundesverband Reproduktions-
medizinischer Zentren (BRZ) e.V.

Deutsche Gesellschaft für
Andrologie (DGA) e.V.

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologische Endokrinologie
und Fortpflanzungsmedizin
(DGGEF) e.V.

Deutsche Gesellschaft für
Reproduktionsmedizin
(DGRM) e.V.

Deutsches IVF-Register
(DIR) in der Deutschen
Gesellschaft für Gynäkologie
und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Sektion Reproduktions-
biologie und -medizin (SRBM)
der Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie (DGE) e.V.

Tagungspräsidenten
Prof. Dr. med. L. Kiesel
Prof. Dr. med. E. Nieschlag

Kontakt und Information
DVR Kongress-Sekretariat
Dr. Schüring / Dr. Luetjens
Domagkstraße 11
48149 Münster
Tel. +49 251-835 60 98
Fax: +49 251-835 60 93
email:
DVR.Kongress2005@
uni-muenster.de

www.dvr-kongress.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ **Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D 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**