

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 (5), 336-348

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

ESHRE-WORKSHOP „NEW APPROACHES FOR NON-INVASIVE EMBRYO QUALITY ASSESSMENT“, 29.–30. APRIL 2005, KOPENHAGEN

NICHTINVASIVE METHODEN ZUR BEURTEILUNG DER EIZELL- BZW. EMBRYONENQUALITÄT UND IHRE PROGNOSTISCHE WERTIGKEIT FÜR EINE SCHWANGERSCHAFT NACH IVF

1. Lichtmikroskopische Beurteilung und Scoring der Eizellen und Embryonen
2. Computerassistierte Beurteilung durch das Fertimorph®-System
3. Messung des Aminosäurestoffwechsels von Embryonen mittels HPLC
4. Korrelation zwischen Aminosäureverbrauch und Chromosomenstatus
5. Glukoseverbrauch zur Beurteilung der Embryonen
6. Das Polscope™ zur Beurteilung der Zellorganellen und der Spindel der Eizelle
7. Korrelation der Apoptoseprozesse der Granulosazellen mit der Schwangerschaftsrate
8. Standardisierte, aber dynamische Scoringssysteme für alle IVF-Zentren
9. Zeitrafferaufnahmen von sich entwickelnden Embryonen zeigen mehr
10. Neuentwickelte Kalium-Elektrode mißt die Vitalität von Embryonen
11. Konzentration von ROS (reactive oxygen species) und Schwangerschaftserfolg
12. Embryonales HLA-G als Marker für die Vitalität von Embryonen
13. Embryonale PAF-Sekretion als Marker für die Embryonenqualität

Zusammenfassung der Vorträge:

1. a) „Methoden zur Beurteilung der Eizellqualität“

M. L. Grondal, Kopenhagen, Dänemark

Es wird vermutet, daß nur 10 % aller menschlichen Oozyten das Potential besitzen, um eine intakte Schwangerschaft zu entwickeln. Eine Anzahl von Merkmalen (Marker) wird verwendet, um die Qualität der Eizellen, der Vorkernstadien und der Präimplantationsembryonen bis hin zur Blastozyste zu beurteilen.

Welche Marker oder Kombinationen von Markern sind wirklich entscheidend?

In Deutschland ist die Auswahl eines entwicklungsfähigen Embryos bereits im Vorkernstadium notwendig. Das Ziel ist die erfolgreiche Identifikation eines einzelnen Embryos mit der optimalen Chance auf Implantation und Weiterentwicklung, denn es wird die Geburt eines gesunden Einlings angestrebt, um mehrlingsbedingte Schwangerschaftskomplikationen möglichst auszuschließen. Die genaue Beurteilung der Zelle sollte erfolgen, ohne dabei den Embryo in seiner Entwicklung zu stören, also nichtinvasiv sein. Die auffälligen nichtinvasiven Befunde stimmen

dabei mit chromosomalen Störungen (Aneuploidie) überein.

Marker für eine optimale Eizellreifung in vivo

Follikelgröße, Gefäßversorgung/Durchblutung, Follikelflüssigkeit/Sauerstoffgehalt und die Cumulus-Granulosa-Zellen (Zellmuster, Zellsignale, z. B. GDF-9)

Marker für die Eizellmorphologie

Durchschnittlich sind zwei Drittel aller Eizellen morphologisch auffällig.

Eine normale Eizelle hat einen Zelldurchmesser von ca. 150 µm (inklusive *Zona pellucida*), ein klares Zytoplasma, einen kleinen perivitellinen Raum, intakte (unfragmentierte) Polkörper und eine farblose *Zona pellucida*. Abnormalitäten sind vor allem als dunkles, granuliertes Zytoplasma, Vakuolisierungen und Einschlüsse zu erkennen. Deformierungen der Zellform oder eine zu dicke oder zu dünne *Zona pellucida* sowie eine Verfärbung derselben sind ebenfalls negative Zellmarker.

Marker für die Vorkernstadien

Männlicher und weiblicher Vorkern sollten gleich groß sein. Darin sollten die Nukleoli in gleicher Zahl, Größe

und Position als Zeichen der Synchronisierung vorkommen (PN-Scoring). Ein kleiner Winkel zwischen der Vorkernachse und der Entfernung der Polkörper korreliert mit einem guten Entwicklungspotential. Der zytoplasmatische Halo erscheint als gutes Prognosemerkmal in der Phase der Vorkernbildung.

1. b) „Morphologische Marker der Embryonenqualität“

K. Lundi, Göteborg, Schweden

In Kürze wird die ESHRE eine Arbeitsgruppe gründen, um Leitlinien und Standards für die Beurteilung von Embryonen zu erstellen. Die Beurteilung von Embryonen unterliegt verschiedenen Voraussetzungen, weil jedes Labor andere Bedingungen zugrunde legt: Zeitpunkt der Beurteilung, verschiedene Kulturbedingungen (Medien, Brutschränke).

Marker für das Embryonenscoring

Die Teilungsrate (-geschwindigkeit) und damit die Anzahl der erreichten Blastomeren (Zellzahl). Dieser Marker ist unabhängig von anderen Merkmalen zur Beurteilung von Embryonen, d. h. korreliert nicht mit den folgenden Markern.

Der Fragmentationsgrad der Embryonen scheint patienten- und embryonenabhängig zu sein. Zeitrasterstudien zeigen die Dynamik der Entstehung und des Verschwindens von Zellfragmenten. Kleine Fragmentationen könnten eher eine besondere Vitalität des Embryos anzeigen.

Sichtbare Zellkerne in jeder Blastomere sind ein wichtiges Merkmal, um den intakten Embryo auszuwählen. Nicht immer kann der Zellkern einer Blastomere mikroskopisch beurteilt werden und tatsächlich zeigen zytogenetische Untersuchungen häufig fehlende Zellkerne in Blastomeren. Vielkernige Blastomeren sind nicht selten. Derartige Embryonen dürfen nicht transferiert werden, weil sie chromosomal abnormal sind.

Die wichtigsten Merkmale zur zusammenfassenden Beurteilung des Embryos sind also die Zellteilungsgeschwindigkeit (unabhängig von anderen Merkmalen) und die Gleichheit der Blastomeregröße im Embryo mit jeweils einem darstellbaren Zellkern.

2. „Computerassistierte Embryonen-Analyse“ (Vortrag mit Hands-on-Workshop)

C. Hnida, Kopenhagen, Dänemark

Embryonen können mit einem Computersystem (Fertimorph®) durchmurtet werden. Dabei werden in 30 Schritten im Abstand von 4 µm optische Schnitte durchgeführt, um diese in einer zusammengeführten 3-D-Aufnahme darzustellen. Die 3-D-Aufnahme kann anschließend ausgewertet werden, wenn das Vorkernstadium oder der Embryo bereits wieder im Brutschrank ist. Mit der Maustaste läßt sich die Zelle oder der Embryo am Bildschirm vermessen und dokumentieren. Die errechneten Daten machen Zellgröße, Kerngröße, Anzahl der Nucleoli und den Fragmentierungsgrad quantifizierbar.

3. „Aminosäurestoffwechsel im Embryo“

H. Leese, York, UK

Der sich entwickelnde Embryo besitzt einen Stoffwechsel, d. h. er verbraucht und produziert Stoffe. Aus dem definierten Kulturmedium läßt sich die veränderte Stoffkonzentration messen. Welche Stoffe können dazu beitragen, den für den Transfer besten Embryo zu ermitteln?

Vorkernstadien aus 400 Behandlungszyklen wurden 18 Stunden nach der ICSI-Behandlung für 24 Stunden einzeln in 4-µl-Tropfen kultiviert. Der Stoffwechselumsatz von 18 Aminosäuren wurde im Profil untersucht. Die Messung der Aminosäuren erfolgte mit einer HPLC (high performance liquid chromatography).

Die Stoffwechselumsätze von drei Aminosäuren (Asn, Gly, Leu) sind signifikant mit einer erhöhten Schwangerschaftsrate korreliert. Diese Ergebnisse sind unabhängig von anderen (morphologischen) Markern zur Beurteilung der Embryonen. Eine Verwendung der HPLC-Methode macht zur Zeit nur Sinn in Zentren, in denen das Gerät bereits für andere Untersuchungen vorhanden ist (hohe Anschaffungs- und Unterhaltungskosten).

4. „Korrelation von Aminosäureverbrauch und Chromosomenstatus in Embryonen“

S. Harris, Leeds, UK

Bis zu 50 % aller Embryonen sind von einer Aneuploidie betroffen, aber nur 0,6 % aller Lebendgeburten weisen Aneuploidien auf. Aneuploide Chromosomen sind häufig in der Peripherie eines Zellkerns zu finden und auf bestimmte Chromosomen beschränkt.

65 % aller Defekte gehen auf die Chromosomen 13, 18, 21 und die Geschlechtschromosomen zurück. Morphologisch abnormale, embryonale Zellen (100 %) sind zu 21 % aneuploid, zu 65 % mosaik und zu 23 % chaotisch im zytogenetischen

Befund. Entwicklungsarretierte Embryonen weisen zu zwei Dritteln chromosomale Abnormalitäten auf, sich langsam teilende Embryonen weisen in 57 % aller Fälle Chromosomenstörungen auf.

Es soll untersucht werden, ob durch spezielle Muster im Aminosäurestoffwechsel ein Hinweis auf Chromosomenstörungen gefunden werden kann. Aussagekräftige Ergebnisse konnten noch nicht präsentiert werden, doch wird wahrscheinlich keine Voraussage nur durch die Stoffwechselprofile der Aminosäuren allein erfolgen können.

5. „Aufnahme und Sekretion von Glukose, Laktat und Pyruvat zur Beurteilung der Embryonenqualität“

F. Devreker, Brüssel, Belgien

Kohlenhydrate, wie Glukose, Laktat und Pyruvat sind Energiequellen und gleichzeitig Zwischenprodukte im Stoffwechsel der Embryonalentwicklung. Vor der Kompaktierung (8- bis 16-Zell-Stadium) synthetisiert der Embryo nur wenige Proteine. Er benötigt Pyruvat, dagegen wirken hohe Glukosekonzentrationen in diesem Stadium toxisch. Nach der Kompaktierung bilden sich interzelluläre Verbindungen und es beginnt die Aufnahme von Glukose, die jetzt wichtig für die weitere Entwicklung ist. Der Übergang zum gesteigerten Glukoseverbrauch zeigt ein gutes Entwicklungspotential des Embryos an.

6. „Das Polscope zur Analyse der Eizellqualität“ (Vortrag mit Hands-on-Workshop)

U. Eichenlaub-Ritter, Bielefeld, Deutschland

Eizellen besitzen die ungewöhnliche Eigenschaft, ihren Spindelapparat selbst zu organisieren. Der Nachweis einer Spindel ist wichtig für die Beurteilung des weiteren Teilungspotentials und wichtig, um die Einstichstelle zur ICSI zu beurteilen. Die Spindellänge liegt konstant bei 11 µm in menschlichen Eizellen. *In vitro* zum MII-Stadium gereifte Eizellen

haben dabei eine deutlich schlechtere Qualität und sind im Polscope daran zu erkennen, daß sie keinen Spindelapparat ausbilden.

Das Polscope wandelt ein Kamerabild der Eizelle über zwei Polfilter um und macht die Spindeln und andere Details auf Organellenebene sichtbar. Eine weitere Anwendung ist die Beurteilung des Aufbaus der *Zona pellucida*. Die *Zona pellucida* ist mit dem Polscope in ihrem dreischichtigen Aufbau zu erkennen. Bei einer Lichtauslöschung (Retardance) im Absorptionsspektrum der inneren Schicht der *Zona pellucida* von mehr als 3 nm ist der Embryo mit einer 85%igen Schwangerschaftsrate korreliert. Die innere Schicht wird von der Eizelle selbst produziert und reflektiert offensichtlich die Stoffwechselpotenz in der Eizellreifungsphase und damit die spätere Entwicklungspotenz des Embryos.

7. „Beziehung von apoptotischen Prozessen in Granulosa-Zellen zum IVF-Erfolg“

G. Feldmann, Paris, Frankreich

Es gibt offensichtlich keine Korrelation zwischen Apoptose in Granulosa-Zellen und der Schwangerschaftsrate, auch wenn das vorgestellte Studiendesign darauf ausgerichtet war.

8. Embryoregistrierung versus Embryoscore – Verwendung eines einheitlichen Systems“

I. Agerholm, Bradstrup, Dänemark

Elf IVF-Labors in Dänemark haben sich auf die Verwendung desselben Scoringystems geeinigt. Diese Vereinheitlichung soll mehr statistische Aussagekraft in bezug auf Multicenterstudien und die Qualitätskontrolle (z. B. von Medien) bringen. In diesem offenen (dynamischen) System können neue Parameter aufgenommen und ebenso weggelassen werden, wenn diese sich als nicht vorausagefähig erweisen. Die Registrierung von nicht aussagekräftigen Para-

metern kann verlassen werden zugunsten aussagekräftiger Merkmale, die dann ein verbessertes Scoring-system bilden. Obwohl das „dynamisch“-einheitliche System schon seit 3 Jahren angestrebt wird, ist das optimale Set der Parameter noch nicht gefunden worden. Dies zeigt deutlich, wie schwierig eine abschließende Beurteilung des optimalen Embryos für den Transfer ist.

9. „Kinetische Prozesse im Präimplantationsembryo“

T. Hardarson, Göteborg, Schweden

Zeitrafferaufnahmen der frühen Embryonalentwicklung im Miniinkubator zeigen eine erstaunliche Kinetik. Diese raschen Veränderungen in der Zellmorphologie während der Entwicklung relativieren die Bemühungen um eine Vereinheitlichung des Embryoscoringsystems. Das statische Bild, das ein Embryologe beim notwendigerweise kurzen Betrachten erhält (schlechtere Kulturbedingung außerhalb des Inkubators), zeigt längst nicht den gesamten Entwicklungsprozeß. Daraus sollte der Schluß gezogen werden, daß ein Embryoscore in einem oder mehreren Intervallen erfolgen sollte.

Folgende Filmsequenzen wurden gezeigt:

1. Im MI-Stadium einer Eizelle gibt es Zytoplasmabewegungen, die einem Wirbelsturm entsprechen. Wellen, Kontraktionen und Drehbewegungen sind in unterschiedlichem Ausmaß im Zytoplasma von Eizellen (Ooplasma) zu beobachten.
2. Das Ausschleusen eines Polkörperchens erfolgt durchschnittlich innerhalb von 4 Minuten, kann sich aber auch länger hinziehen.
3. Innerhalb der Zellkerne zeigen sich auch dynamische Bewegungen der Nukleoli (Kernkörperchen), die tanzbewegungsartige Muster vollführen und manchmal fusionieren.

4. Zellteilungen zeigen dynamische Fragmentierungen unterschiedlichen Ausmaßes. Fragmente können wieder inkorporiert werden. Es gibt aber auch Zellen oder Fragmente, die aussortiert werden und nicht mehr an der weiteren Entwicklung teilnehmen.
5. Menschliche Blastozysten und Mausblastozysten zeigen unterschiedliche Strategien zum Schlüpfen. Menschliche Blastozysten pulsieren (Expansion – Kollaps – Expansion etc.) und dehnen die *Zona pellucida*, bis sie nachgibt und reißt. Mausblastozysten dehnen sich aus und bohren eine oder mehrere Ausläufer (Zytoplasmaarme) durch die *Zona pellucida* bis das Loch groß genug zum Schlüpfen ist.

10. „Was führt zum Schrumpfen von sterbenden Embryonen und was macht einen intakten Embryo aus?“

J. Trimarchi, Woods Hole, USA

Mit einer neu entwickelten Elektrodentechnik (self-referencing ion-selective electrode) ist es möglich, Kaliumströme entlang der Plasmamembran von Einzelzellen zu messen. Diese nichtinvasive Methode kann also auch bei Eizellen oder Embryonen verwendet werden, um ihr gegenwärtiges Potential zur Volumenregulation (Vitalitätsmerkmal) abzuschätzen.

Meßbare Kaliumströme aus der Zelle sprechen für aktivierte zweiporige Kaliumpumpen K2P (volumensensitiv und ATP-sensitiv) in der Zellmembran. Diese Kaliumpumpen sind speziell verantwortlich für die Fähigkeit zur Apoptose (Zellschrumpfung) und regulieren im allgemeinen das Zellvolumen.

Nekrotische Zellen schwellen an und unterliegen einem anderen Mechanismus. Zellen mit haploidem Chromosomensatz (Oozyten) können noch keiner Zellvolumen-

regulation und damit einer Apoptose unterliegen, da ihnen eine Aktivierung der Kaliumionenkanäle fehlt. Oozyten sind daher noch nach Tagen scheinbar intakt im Kulturmedium zu finden.

11. „Oxidativer Streß in der Follikelflüssigkeit“

E. Pasqualotta, Brasilien

In der Pathologie des weiblichen Genitaltraktes spielt die Gruppe der Radikale physiologisch eine Rolle. Da es sich um verschiedene Radikalmoleküle handeln kann, werden diese mit dem Begriff „reactive oxygen species (ROS)“ zusammengefaßt. Radikale sind in höherer Konzentration bei Endometriose und beim Vorliegen einer Hydrosalphinx zu finden. Auch im frühembryonalen Stoffwechsel entstehen ROS. Das gilt auch für die *In-vitro*-Kultur.

Der menschliche Stoffwechsel besitzt eine Reihe von Gegenstrategien, um die Entstehung (z. B. durch Makrophagen, Neutrophile oder aktive Granulosazellen) von ROS auszugleichen. Enzymatische Antioxidantien (Superoxid Dismutase, Catalase, Glutathion Peroxidase u. a.) und nichtenzymatische Antioxidantien (Vitamin E, C, Karotine, Taurin u. a.) wirken den ROS entgegen.

Inwieweit ROS wirklich fertilitätsmindernd wirken, ist immer noch unklar, weil es hierzu widersprüchliche Studien gibt. Es wird sogar vermutet, daß ROS in geringer Konzentration als Signalstoffe wirken. Die Untersuchungen, vor allem die Messung von ROS in der Follikelflüssigkeit als Merkmal für den Schwangerschaftserfolg, müssen in Zukunft fortgesetzt werden. Vorsichtshalber

werden einige Embryokulturmedien mit Antioxidantien versetzt, um entstehende Radikale abzufuffern. Auch, ob die Empfehlung der Einnahme von Antioxidantien (Vitamin C, Vitamin E usw.) zur Verbesserung der Fruchtbarkeit Sinn macht, müssen weitere Studien zeigen.

12. „Embryonales HLA-G als Marker für die Embryovitalität“

B. Fuzzi, Florenz, Italien

Die Implantation von Embryonen in die Gebärmutter schleimhaut ist ein komplizierter Prozeß. Sollte es Marker geben, die den Implantationserfolg voraussagen können, wäre das hilfreich, in der Auswahl des optimalen Embryos. Der embryomaternale Dialog wird unter anderem über lösliche (s: soluble) und membrangebundene Moleküle des MHC-Komplexes (major histocompatibility complex) vermittelt, der die Oberfläche von Geweben markiert.

Von den vielen untersuchten Faktoren hat sich das sHLA-G (soluble human leukocyte Class I antigen) als bester Indikator herausgestellt. Das HLA-G-Protein findet sich membranbounden auf den Extravillis der Deziduaoberfläche und wird in löslicher Form nur von aktiven, also wachsenden Embryonen in das Medium sezerniert. Ohne dieses Molekül gäbe es vermutlich keine mütterliche immunologische Toleranz gegenüber der Einnistung des Embryos; er würde also generell als fremdes Gewebe abgestoßen werden.

Mit Hilfe des ELISA-Testes können die sHLA-G-Proteine aus dem definierten Überstand des Kulturmediums nachgewiesen und in ihrer Konzentration bestimmt werden. Nur

solche Embryonen (ab dem 4-Zell-Stadium), die das sHLA-G in ausreichender Menge in das Medium sezernieren (1 ng/ml nach 72 Stunden Kultur), sind später in der Lage, zu einer intakten Schwangerschaft zu führen. Es gab allerdings keine Korrelation zwischen der Embryomorphologie und der positiven sHLA-G-Sekretion des Embryos. In Deutschland wäre auch hier keine Möglichkeit gegeben, die biochemisch erfolgreichen Embryonen auszuwählen, sondern nur die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft anzugeben.

13. „Embryonale PAF-Sekretion als Marker für die Embryovitalität“

W. Roudebush, Atlanta, USA

Ein weiterer Faktor, der unter anderem wichtig für die Implantation des Embryos zu sein scheint, ist der embryonale „platelet-activating factor“ (ePAF). Dieses Signalphospholipid (autokrine und parakrine Mediatorfunktion über den PAF-Rezeptor) kann in Kulturmedien nach der Kultur mit Embryonen nachgewiesen werden. Das ePAF wird vom Embryo in das Medium sezerniert und kann mit dem Radioimmunoassay RIA nachgewiesen werden. Embryonen, die höhere Konzentrationen des ePAF produzieren, haben auch eine größere Chance, zu einer Schwangerschaft zu führen. Ein günstiger Test (10 US \$) für das Routinelabor soll entwickelt werden.

Korrespondenzadresse:

*Dr. Roland Eid
Margaritenhospital IVF
D-73525 Schwäbisch Gmünd,
Weissensteinerstraße 33
E-Mail: roland.eid@klinikum-sgd.de*

**18. Jahrestagung der AGRBM
12. Vollversammlung der AGRBM**

5.–7. Mai 2006, Dresden

Organisation: Dr. Bernd Junkersdorf, Praxisklinik Dresden
Dr. Hans-Jürgen Held, Praxisklinik Dresden
Dr. Gudrun Keck, Universitätsfrauenklinik Dresden

Informationen: www.agrbm.de

IMPLANTATION IM AUSLAND KRYOKONSERVIERTER EMBRYONEN

Aufgrund einer aktuellen Anfrage hat der BRZ seinen Justitiar, Dr. jur. K.-H. Möller, Kanzlei Dr. Möller & Partner, Düsseldorf, um eine Stellungnahme zur Frage gebeten, ob im Ausland befruchtete und kryokonservierte Embryonen nach herrschender Rechtslage in Deutschland implantiert werden dürfen. Der BRZ dankt Dr. Möller für die freundliche Genehmigung, die Stellungnahme an dieser Stelle zu veröffentlichen:

Dürfen im Ausland befruchtete und kryokonservierte Embryonen in Deutschland implantiert werden?

1. Rechtliche Situation

§ 1 Abs. 1 Nr. 5 Embryonenschutzgesetz verbietet es, mehr Eizellen einer Frau zu befruchten, als ihr innerhalb eines Zyklus übertragen werden sollen. Schutzzweck des Gesetzes ist es, das Entstehen „überzähliger“ Embryonen zu verhindern [vgl. Keller/Günther/Kaiser, Embryonenschutzgesetz, Stuttgart 1992, § 1 Abs. 1 Nr. 5 Rn. 3].

Bei einer Befruchtung im Ausland durch ausländische Ärzte greift das Embryonenschutzgesetz nicht. Folglich kann es diesen Ärzten nach nationalem Recht gestattet sein,

Embryonen „auf Vorrat“ zu erzeugen und zu kryokonservieren. Der deutsche Arzt macht sich allerdings strafbar, wenn er als Teilnehmer einer solchen Tat im Ausland handelt, indem er z. B. eine Frau veranlaßt, im Ausland mehrere Eizellen befruchten zu lassen. Dies gilt selbst dann, wenn die Handlung im Ausland straffrei ist [Keller/Günther/Kaiser, a.a.O., vor § 1 Rn. 10].

Der Gesetzgeber hat keine Regelungen für die Einfuhr von zur Fortpflanzung bestimmten Embryonen – anders als für embryonale Stammzellen gemäß Stammzellgesetz vom 28. Juni 2002, BGBl. I S. 2277 – getroffen. Das Embryonenschutzgesetz ist ein Strafgesetz. Strafrechtliche Normen haben dem verfassungsrechtlichen Bestimmtheitsgebot zu genügen. Wenn der Gesetzgeber die Einfuhr kryokonservierter Embryonen hätte verbieten wollen, hätte er einen entsprechenden Straftatbestand schaffen müssen.

Weder im Embryonenschutzgesetz noch in sonstigen gesetzlichen Normen finden sich Regelungen, wonach überzählige Embryonen zu vernichten sind [vgl. hierzu Möller/Thaele, Das Schicksal nicht transferierter („verwaister“) Embryonen, Frauenarzt 2001; 1393].

Ferner ist hervorzuheben, daß der Bundestag gelegentlich der Beratungen des Embryonenschutzgesetzes ausdrücklich vor einer Pönalisierung der sogenannten Embryospende abgesehen hat [BT-Drucks. XI, 5460; 8]:

„Ein derartiges strafrechtliches Verbot wäre nämlich zumindest in den Fällen nicht unbedenklich, in denen eine Embryospende die einzige Möglichkeit bietet, den Embryo vor einem Absterben zu bewahren.“

Bei der vorzunehmenden Bewertung des Gesamtgeschehens kann es keinen Unterschied machen, ob der Embryo im Ausland oder in Deutschland entstanden ist. Hat der Gesetzgeber mithin die „Embryo-Adoption“ für zulässig angesehen, kann erst recht der Transfer auf die biologische Mutter nicht verboten sein. Dabei ist es unerheblich, an welchem Ort der Embryo entstanden ist.

Letztlich könnten auch europarechtliche Aspekte für die Zulässigkeit eines solchen Vorhabens vorgebracht werden. Es könnte ein Verstoß gegen die Dienstleistungsfreiheit (Art. 49 EGV) darstellen, da es deutschen Paaren – indirekt – verboten würde, ärztliche Leistungen im europäischen Ausland in Anspruch zu nehmen.

2. Ergebnis

Im Ausland befruchtete und dort kryokonservierte Embryonen dürfen in Deutschland implantiert werden. Die sonstigen Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes sowie des Berufsrechts sind zu beachten.

Korrespondenzadresse:

Dr. jur. K.-H. Möller
Kanzlei Dr. Möller & Partner
Pfeifferstraße 6
D-40625 Düsseldorf

ENTSCHEIDUNG DES BUNDESSOZIALGERICHTS ZUR FRAGE EINER BEFRISTUNG DER ZULASSUNG NACH § 121A (DURCHFÜHRUNG DER MASSNAHMEN KÜNSTLICHER BEFRUCHTUNG)

Das Verfahren mit dem Aktenzeichen B 6 KA 60/03 R (Prof. Dr. K., Essen/Ärzttekammer Nordrhein) hat grundsätzlich die befristete Zulassung für unzulässig erklärt und damit hoffentlich der landab und landauf unterschiedlichen Handhabung der Gewährung dieser Zulassung ein Ende gesetzt. Der BRZ konnte seinerzeit in einer bundesweiten Umfrage die chaotische Situation verdeutlichen.

Wir gratulieren unserem Mitglied aus Essen zu diesem für sehr viele Reproduktionsmedizinische Zentren wesentlichen Erfolg. Um den Zentren bei zukünftigen bzw. laufenden Verfahren behilflich zu sein, finden Sie im folgenden vorab den Termin-Vorbericht und die Termin-Mitteilung (Ergebnis) des Bundessozialgerichts. (Eine Urteilsschrift lag bei Redaktionsschluß noch nicht vor. Hervorhebungen erfolgten durch den BRZ.)

Termin-Vorbericht (aus 52/05 BSG Online-Meldung vom 30. 09. 2005)

Streitig ist, ob eine Genehmigung zur Durchführung künstlicher Befruchtungen befristet werden darf.

Die beklagte Ärztekammer erteilte dem klagenden Arzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, der in einer Gemeinschaftspraxis tätig ist, im Januar 1994 die – bis zum 31.12.1998 befristete – Genehmigung zur Durchführung künstlicher Befruchtungen im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung für bestimmte Verfahren.

Auf den Antrag des Klägers vom Oktober 1998, ihm die Genehmigung – möglichst unbefristet – zu verlängern, erteilte die Beklagte mit dem hier streitigen Bescheid die Genehmigung befristet bis zum 31.3.2002. Später erfolgten weitere Bescheide jeweils mit Befristungen bis zum 31.3.2005 und bis zum 31.3.2008.

Das nach erfolglosem Widerspruch angerufene SG hat den Hauptantrag des Klägers auf Aufhebung der Befristung abgewiesen, aber seinem Hilfsantrag auf Neubescheidung stattgegeben, mit der Vorgabe, daß eine Befristung auf ca. sieben bis acht Jahre angemessen sei. Auf die von allen Beteiligten eingelegten Berufungen – und nach Umstellung der Klage in einen Fortsetzungsfeststellungsantrag – hat das LSG festgestellt, daß die Befristung rechtswidrig gewesen sei. Ihr stehe entgegen, daß der Kläger einen Rechtsanspruch auf die Genehmigung nach § 121a SGB V habe. Als Rechtsgrundlage für eine Befristung komme allein § 32 Abs. 1 SGB X in Betracht, der Nebenbestimmungen ermögliche, um die Erfüllung der gesetzlichen Voraussetzungen des Verwaltungsaktes sicherzustellen. Bei der Erteilung der Genehmigung an den Kläger habe es jedoch keinen Anhaltspunkt für das Fehlen einer Voraussetzung gegeben.

Mit ihrer Revision macht die Beklagte geltend, es bestehe kein Rechtsanspruch auf die Genehmigung nach § 121a SGB V. Selbst wenn aber ein solcher angenom-

men werde, sei eine Befristung zur Sicherstellung des Fortbestandes der Genehmigungsvoraussetzungen (§ 32 Abs. 1 – 2. Variante – SGB X) möglich. Wegen der häufigen Änderungen des Standes von Medizin und Technik müßten sich Reproduktionsmediziner sowohl bei ihrer persönlichen Qualifikation als auch in methodischer und apparativer Hinsicht ständig anpassen.

Termin-Mitteilung (aus 52/05)

Die Revision der beklagten Ärztekammer hat keinen Erfolg gehabt. Die Auffassung des LSG, daß die Befristung der Genehmigung zur Durchführung künstlicher Befruchtungen rechtswidrig war, trifft zu.

Eine Rechtsgrundlage, die dem Kläger erteilte Genehmigung zu befristen, bestand nicht. Die Regelung des § 32 Abs. 2 SGB X konnte dafür nicht herangezogen werden, denn die Erteilung einer solchen Genehmigung steht gemäß § 121a Abs. 3 Satz 1 iVm Satz 2 SGB V nur in Fällen einer Bewerberkonkurrenz im Ermessen der Behörde. Der daher für eine Befristung allein in Betracht kommende § 32 Abs. 1 SGB X ermöglicht die Beifügung einer Nebenbestimmung u. a. nur, wenn – was hier zur Anwendung kommen könnte – die Nebenbestimmung sicherstellen soll, daß die gesetzlichen Voraussetzungen des Verwaltungsaktes erfüllt werden. Davon war nicht auszugehen, da die Genehmigungsvoraussetzungen gegeben waren.

SG Düsseldorf – S 17 KA 13/01 –
LSG Nordrhein-Westfalen – L 11 KA 197/01–
B 6 KA 60/03 R

Weitere Informationen:

Bundesverband Reproduktionsmedizinischer
Zentren Deutschlands e. V.
Monika Uszkoreit, MA
Dudweilerstraße 58, D-66111 Saarbrücken
Tel.: 0681/37 35 51, Fax: 0681/37 35 39
E-Mail: uszkoreit@repromed.de



DGRM-MITTEILUNGEN

Sehr geehrtes Mitglied,

nach unserem letzten Rundbrief im Mai 2005 darf ich Sie im Namen des Vorstandes über die seither vom Vorstand betriebenen Aktivitäten informieren.

1. Mitgliederentwicklung

Die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin hat derzeit 478 Mitglieder. Wir sind damit nach wie vor die größte interdisziplinäre Gesellschaft auf dem Gebiet der Reproduktionsmedizin. Die Vielfalt der vertretenen Fachrichtungen spiegelt die Interdisziplinarität der Reproduktion wider. Da eine solche Gesellschaft von der aktiven Teilnahme ihrer Mitglieder lebt, bitten wir weiter um aktive Werbung neuer Mitglieder.

2. Mitgliederversammlung der DGRM am 09.12.2005 in Münster

Am Freitag, den 09.12.2005 findet während der Jahrestagung der DGRM innerhalb des ersten DVR-Kongresses (s. Pkt. 7) die ordentliche Mitgliederversammlung statt, zu der ich Sie im Namen des Vorstandes der DGRM herzlich einladen darf.

Die Mitgliederversammlung besitzt für unsere Gesellschaft eine besondere Bedeutung, da wir den „President Elect“ der Amtsperiode 2008/2009 und den Vorstand der Amtsperiode 2006/2007 wählen werden. **Hans R. Tinneberg** als Präsident der Jahre 2006/2007 wurde bereits während der letzten Mitgliederversammlung 2003 in München gewählt.

Bitte nehmen Sie Ihr Recht auf die Gestaltung der personellen Besetzung des Vorstandes zahlreich wahr. (Tagesordnung der Mitgliederversammlung s. Anlage.)

3. Gründung einer „School of Reproductive Medicine“

Während einer außerplanmäßigen Vorstandssitzung am 08.07.2005

in Frankfurt/Main hat sich der Vorstand der DGRM zu einem informellen Gedankenaustausch über die Zukunft und Positionierung der Gesellschaft zusammengefunden. Dabei wurde auch der Gedanke einer „School of Reproductive Medicine“ entwickelt.

Die DGRM möchte damit ein hochwertiges und praktisch relevantes Weiterbildungsangebot an seine Mitglieder richten. Die Planungen für einen ersten Kurs über „Kryokonservierung von Gameten“ haben bereits begonnen; der Kurs wird nach gesonderter Einladung im Frühjahr 2006 unter Leitung von **Walter Krause** stattfinden.

4. Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (JRE)

Das Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (JRE) ist unter der Schriftleitung unseres Vorstandsmitgliedes **Hermann M. Behre** als wissenschaftliches Journal etabliert und auch offizielles Mitteilungsorgan der DGRM, des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) sowie weiterer Fachgesellschaften und Verbände. Die Mitgliedschaft in der DGRM ist mit einem kostenlosen Bezug dieser Zeitschrift verbunden. Anregungen und Beiträge werden von der Schriftleitung gerne entgegengenommen. Die hohe Qualität der Beiträge soll eine fundierte Weiterbildung und Information in allen reproduktionsmedizinischen Fragestellungen ermöglichen.

5. DGRM-Homepage – Kommunikationsplattform der Gesellschaft

Die Homepage unserer Gesellschaft wird weiterhin von der Schriftleiterin, **Monika Bals-Pratsch**, betreut.

www.repromedizin.de

Wir bitten um häufigen Zugriff!

6. DGRM-Bewerbung für den IFFS-Weltkongreß in München 2010

Die Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin wird den Weltkongreß der International Federation of Fertility Societies (IFFS) 2010 in München ausrichten.

Tagungspräsident ist **Hans R. Tinneberg**, der auch Präsident der DGRM in der kommenden Amtsperiode sein wird. Über die IFFS-Aktivitäten und die Gremienarbeit informiert der „IFFS-Newsletter“.

www.iffs-reproduction.org/news.htm#Publications

7. Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR)

Der Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR) hat nach seiner Gründung im November 2003 unter dem Vorsitz von **Franz Geithövel**, Freiburg, eine sehr aktive und erfolgreiche Gründungsphase hinter sich. Die DGRM spielt mit ihren Vertretern eine bedeutende Rolle in der Vorstands- und Gremienarbeit des DVR. Ein Arbeitspapier zur Weiter- und Fortbildung in der Reproduktionsmedizin wurde formuliert und steht nun zur Diskussion. Hierbei zeigt sich, daß Begriffe wie „andrologische“ und „gynäkologische“ Reproduktionsmedizin von einigen Vertretern des DVR unter berufspolitischen Gesichtspunkten kritisch verfolgt werden. Die DGRM sieht sich hier als interdisziplinäre Gesellschaft durchaus in einer Vermittlerrolle.

Der Vollständigkeit halber darf ich darauf hinweisen, daß **Klaus Diedrich** im Zusammenhang mit dem im letzten Rundbrief unter diesem Punkt gemachten Angaben darauf Wert legt, daß er nicht alleine eine Akademie für Reproduktionsmedizin vorgeschlagen habe und auf der außerordentlichen Mitglie-



derversammlung des BRZ im Januar 2005 die Beteiligung der Industrie abgelehnt worden sei.

8. Jahrestagung der DGRM 2006

Die Jahrestagung 2006 wird in Regensburg vom 05.–07.10.2006 stattfinden. **Monika Bals-Pratsch** wird dazu auf der Mitgliederversammlung der DGRM in Münster weitere Informationen geben. Zusätzliche Informationen sind auch auf der Homepage der DGRM abrufbar.

www.repromedizin.de

Bitte merken Sie sich diesen Termin schon einmal vor.

9. Arbeitsgemeinschaften der DGRM

Die Arbeit der drei Arbeitsgemeinschaften innerhalb der DGRM, Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsgenetik, Deutsches Netzwerk Reproduktionsassistenz (DNRa), AG der Ärztinnen in der Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (ÄRE),

wird vom Vorstand der DGRM weiterhin als eine tragende Säule einer effektiven Arbeit unserer Gesellschaft angesehen.

10. Aktualisierung der Anschriften

Eine aktualisierte Mitgliederdatei ist von großer Bedeutung für jede medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft. Ihre E-Mail-Anschrift hilft außerdem, kurzfristig und kostengünstig Informationen weiterzuleiten. Nutzen Sie hierzu unser Online-Änderungsformular auf unserer Homepage (Menüpunkt „Mitglieder“).

11. Februartagung 2006 in Hannover

Die DGRM ist Mitveranstalter der 39. Tagung über Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung und der 31. Veterinär-Humanmedizinischen Gemeinschaftstagung.

www.februartagung.de/2006

Die Beteiligung der Humanmediziner an dieser Tagung ist sehr erwünscht.

Der gesamte Vorstand der DGRM freut sich auf einen weiteren intensiven Austausch mit Ihnen und steht für Anregungen und Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. F.-M. Köhn
Präsident der DGRM

Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin e. V.

Amtierender Vorsitzender:

Prof. Dr. med. F.-M. Köhn

Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Allergologie

Technische Universität

Biedersteiner Straße 29

D-80802 München

E-Mail:

frank.koehn@lrz.tu-muenchen.de

Tagesordnung der Mitgliederversammlung der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)



Freitag, den 09.12.2005 um 12.30 Uhr

Halle Münsterland, Münster

1. Genehmigung der Tagesordnung
2. Genehmigung Protokoll der Mitgliederversammlung vom 12.09.2003
3. Bericht des Präsidenten
4. Bericht des Schriftführers
5. Bericht des Schatzmeisters
6. Bericht des Kassenprüfers und Entlastung des Vorstands
7. Wahlen
 - a) Wahl des Präsidenten für die Amtsperiode 2008/2009 (President Elect)
 - b) Vorstand
 - c) Kassenprüfer
8. Gründung einer „School of Reproductive Medicine“
9. Jahrestagung der DGRM 2006 in Regensburg
10. Ausrichtung des Weltkongresses der IFFS 2010 in München
11. Verschiedenes

BRIEFWECHSEL DES DVR UND DES BRZ MIT DEM BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT UND SOZIALE SICHERUNG

Bundesministerium für Gesundheit
und Soziale Sicherung
Herrn Ministerialrat
Friedger von Auer
Am Propsthof 78a
53121 Bonn

N/Dr. med. M. Thaele, Präsident des BRZ

N/DVR-Vorstand

10. Oktober 2005

Richtlinien 2004/23/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates; Reproduktionsmedizin

Sehr geehrter Herr Ministerialrat von Auer,

hiermit dürfen wir Ihnen unsere Gedanken und Vorstellungen zu o. g. Thematik erörtern.

Einleitung

Der Deutsche „Dachverband Reproduktionsbiologie und -medizin e.V.“ (DVR) repräsentiert die wesentlichen Fachgesellschaften, die auf dem Gebiet der assistierten menschlichen Reproduktion tätig sind, der „Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V.“ (BRZ) vertritt die berufspolitischen Interessen der Deutschen IVF-Zentren. Aus beiden Gruppierungen hat sich ein Arbeitskreis zur Umsetzung der EU-Richtlinie 2004/23/EU (nachfolgend: Mutterrichtlinie) zusammengesprochen, der auf europäischer Ebene den Austausch mit Fachkollegen organisiert und innerhalb Deutschlands den Kontakt zu den wesentlichen gesundheitspolitisch Verantwortlichen aufgenommen hat. Darüber hinaus bearbeitet dieser Arbeitskreis Gutachten zu anstehenden Fragestellungen.

Die Besonderheiten des Fachgebietes Reproduktionsmedizin im Hinblick auf die Umsetzung der Mutter-

richtlinie und ihrer technischen Anhänge sollen im folgenden dargestellt werden.

In den Erwägungen zum Erlaß der Mutterrichtlinie werden Eizellen und Samenzellen explizit unter Nr. 7 aufgeführt und sind unter Art. 3 Absatz a der Mutterrichtlinie zu subsumieren.

Die Entnahme und Verwendung von Gameten im Rahmen der sogenannten assistierten reproduktiven Techniken (ART) findet unter anderen Prämissen und Umständen statt als unter jenen, die bei der Entnahme und Transplantation sonstiger Zellen und Gewebe vorliegen. Grundsätzlich handelt es sich um die direkte Behandlung unerfüllten Kinderwunsches innerhalb einer Paargeinschaft. Ei- und Samenzellen werden gewonnen, um eine Schwangerschaft herbeizuführen. Die bei den ART-Verfahren erforderliche extrakorporale Verweildauer für Gameten und frühe Entwicklungsstadien des Embryos beträgt dabei lediglich zwei bis fünf Tage. Unter

Beachtung des Embryonenschutzgesetzes werden die entstandenen Embryonen dann in die Gebärmutter der Frau übertragen, von der die zuvor entnommenen Eizellen stammen („Embryotransfer“).

Kryokonservierung

1. In rund 20 % aller mit einer Befruchtung einhergehenden ART-Zyklen werden entstandene befruchtete Eizellen im sogenannten Vorkern (= Pronukleus)-Stadium in flüssigem Stickstoff innerhalb geschlossener Behältnisse („Straws“ oder „Vials“) kryokonserviert (Angabe laut Deutsches IVF-Register [DIR] bis einschließlich 2004). Auf diese Weise sind ohne eine erneute IVF-Therapie weitere Embryotransfers zu einem späteren Zeitpunkt möglich, wenn der aktuelle Behandlungszyklus nicht zu einer Geburt geführt hat, oder wenn nach einer Geburt ein weiteres Kind gewünscht wird.
2. In einigen Fällen eingeschränkter männlicher Fruchtbarkeit werden

Spermien oder Hodengewebe des Partners kryokonserviert, damit männliche Gameten für die Befruchtung später gewonnener Eizellen der Partnerin zur Verfügung stehen.

3. Wegen Ortsabwesenheit des Partners (z. B. ständige berufliche Reisetätigkeit) ist es gelegentlich erforderlich, Spermien zu lagern, damit diese für die Partnerspende zum Zeitpunkt der Insemination oder Eizellgewinnung zur Verfügung stehen.
4. Ein weiterer Grund zur Konservierung und Lagerung männlicher Gameten zur späteren Partnerspende besteht unter präventiver Sicht im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen, die zur dauerhaften Unfruchtbarkeit des Mannes führen können (z. B. Hodenentfernung, Chemo- und/oder Strahlentherapie bei bösartigen Erkrankungen).

Sämtliche Zellen werden für die Behandlung eines Paares eingesetzt und verlassen unter den gegebenen Umständen das behandelnde IVF-Zentrum nicht. Lediglich in Fällen eines Behandlungswechsels zu einer/einem anderen Ärztin/Arzt kann die Überführung von kryokonservierten Zellen zu einem anderen Zentrum notwendig werden. Gleichwohl werden diese Zellen ausschließlich zur Partnerbehandlung eingesetzt und sind deshalb der Definition „partner donation“ gemäß Art. 1 Absatz (b) des technischen Anhangs 1 zur Mutterrichtlinie zuzuordnen.

In den Erwägungen zum Erlaß der Mutterrichtlinie wird unter Nr. 4 ein dringender Bedarf gesehen an einheitlichen Rahmenbedingungen für die Gewährleistung hoher Qualitäts- und Sicherheitsstandards bei der Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Lagerung und Verteilung von Geweben und Zellen in der EU; desgleichen auch für die Erleichterung des Austauschs von Geweben und Zellen zugunsten der Patienten, die

eine Therapie erhalten. Es wird daher als unabdingbar betrachtet, daß Bestimmungen der EU dafür sorgen, daß Gewebe und Zellen unabhängig von ihrem Verwendungszweck von vergleichbarer Qualität und Sicherheit sind. Die Festlegung solcher Standards soll somit dazu beitragen, daß die Bevölkerung sicher sein kann, daß für menschliche Gewebe und Zellen, die in anderen Mitgliedstaaten beschafft werden, die gleichen Garantien gegeben werden wie im Herkunftsland der Patienten.

Ein Austausch von Gameten findet aber gerade im Rahmen der Partnerspende weder auf europäischer noch internationaler Ebene statt. Es ist deshalb nicht nachzuvollziehen, aus welchen Gründen der technische Anhang 1, Annex III zur Mutterrichtlinie im Rahmen der Partnerspende zwischen „direct use“ und „not direct use“ unterscheidet. Das Risiko einer Querkontamination erhöht sich im Rahmen der Partnerspende für die Empfängerin nicht dadurch, daß die Gameten ihres Partners zuvor kryokonserviert wurden. Die im technischen Anhang 1, Annex III zur Mutterrichtlinie unter 4.3 geforderte Quarantäne von mindestens 180 Tagen für die Spermienpende ist deshalb im Rahmen der Partnerspende weder sinnvoll noch praktikabel.

Spendergameten

1. Samenzellen

Eine Sonderform der Kinderwunschbehandlung stellen die intrauterine Insemination oder weitere ART-Behandlungen mit Spenderspermien dar. Diese Spenderspermien werden in Deutschland von Samenbanken bezogen, die nach den Leitlinien des „Arbeitskreises Donogene Insemination“ (s. www.donogene-insemination.de; Informationsbrochure liegt vor) arbeiten und die engen Auswahlkriterien für Samen-

spender gewährleisten. Für diese Behandlungen werden die kryokonservierten Samenzellen nach Ablauf der vorgeschriebenen Quarantänezeit ebenfalls zum anfordernden Zentrum überführt.

2. Eizellen

Die Eizellspende ist in der Bundesrepublik Deutschland unzulässig (§ 1 Abs. 1 Nr. 2 Embryonenschutzgesetz).

Arbeitsbereiche

Bei der ART-Behandlung ergeben sich im engeren Sinne fünf unterschiedliche Bereiche:

- Eizellen-Entnahme: ultraschallkontrollierte Punktion und Absaugen von Eibläschen unter bestmöglichen hygienischen Bedingungen [1];
- Andrologie-Laborplatz: Aufbereitung von Spermien zur Insemination oder zur *In-vitro*-Befruchtung;
- ART-Labor: Entgegennahme der Eizellen, Zusammenbringen der Gameten, Verfolgung der Befruchtung und frühen Entwicklungsschritte des/der Embryos/Embryonen, Vorbereitung der Übertragung des/der Embryos/Embryonen;
- Kryokonservierung: Tiefgefrieren, Lagerung und Auftauen von Gameten, befruchteter Eizellen im Vorkernstadium und/oder ggf. ausnahmsweise Embryonen;
- Embryotransfer: Transfer entstandener Embryonen in die Gebärmutter unter bestmöglichen hygienischen Bedingungen [1].

Ihrer Natur nach ist die Gewinnung von Spermien unter sterilen Bedingungen *per se* nicht möglich. Auch während der Eizellgewinnung und beim Embryotransfer muß der weibliche Genitaltrakt ohne Desin-

fektion passiert werden, weil desinfizierende Substanzen selbst in niedrigsten Konzentrationen sowohl für die Eizelle als auch für den Embryo extrem toxisch sind. Insofern ist ein aseptisches Vorgehen im Bereich der ARTs weder zu verwirklichen noch notwendig [1].

Andererseits wird bei allen Arbeiten in den Laborbereichen auf Kontaminationsvermeidung selbstverständlich größtmöglicher Wert gelegt: das Laborpersonal wird im Umgang mit Gameten/Embryonen speziell geschult und trägt während der Tätigkeiten Schutzkleidung, Kopfbedeckung sowie Gesichtsmasken und puderfreie Handschuhe; sämtliche Kulturmedien sind mit Antibiotika versetzt; es werden nur sterile Einmalartikel zur Kultur und für alle Handhabungen verwendet; besonders kritische Teilschritte wie z. B. das ICSI-Verfahren werden in geschützten Systemen (z. B. unter Abdeckung mit gewärmtem sterilem Mineralöl) durchgeführt.

Besondere Bedeutung bei allen Labortechniken kommt der Aufrechterhaltung der Temperatur- und Gasphasenkonstanz in der Umgebung der Eizellen und Embryonen zu. Menschliche Eizellen sind extrem empfindlich gegenüber Schwankungen in ihren Umgebungsbedingungen. Abnorme Verteilungen der Chromosomen auf die Zellen des sich entwickelnden Embryos können durch Schwankungen in der Temperatur oder des Säuregrades des Kulturmediums induziert werden [2–7]. Keine der internationalen Leitlinien [8–11] für den Umgang mit menschlichen Gameten und Embryonen fordert deshalb den Einsatz von aufwendigen Techniken oder permanentes Arbeiten in einer Werkbank mit Laminar-air-flow mit den daraus resultierenden Luftströmungen und Abkühlungen, sondern lediglich strikte Kontrolle der Umgebungsbedingungen (Temperatur und Gasphase) und geeignete Maßnahmen zur Vermeidung von Kontaminationen. Da nach Abschluß der im

Vergleich zu anderen Gewebekulturen sehr kurzen Kulturperiode (zwei bis fünf Tage) die entstandenen Embryonen der Frau, die sich mit ihrem Partner ein eigenes gemeinsames Kind wünscht, übertragen werden, besteht bei der hier beschriebenen und in Deutschland geübten Vorgehensweise ein zu vernachlässigendes Risiko für eine iatrogen verursachte Infektion, belegt durch die jährliche Auswertung der Komplikationsraten in Deutschland [12].

Der Entwurf des zweiten technischen Anhangs zur Mutterrichtlinie vom 29.03.2005 schreibt – soweit Zellen und Gewebe der Umgebung während der Bearbeitung ausgesetzt sind und nachfolgend keinem mikrobiellen Inaktivierungsprozeß unterzogen werden – grundsätzlich eine Luftqualität der Klasse A vor, die in der Regel durch eine Werkbank mit Laminar-air-flow erreicht werden soll. Die zur Zeit gängige Vorgehensweise im Rahmen der ART besteht darin, den Laborbereich von anderen Bereichen im IVF-Zentrum räumlich zu trennen, denn Temperaturschwankungen und Verdunstungseffekte während der Handhabung von Gameten und Embryonen müssen unbedingt vermieden werden, da die Stabilität der Umgebungsbedingungen wesentlichen Einfluß auf deren Entwicklungsfähigkeit [3, 13–17] hat.

Der gleiche Entwurf bietet auch explizit die Möglichkeit von Ausnahmen zur grundsätzlich geforderten Luftqualität der Klasse A an, wenn die bearbeiteten Zellen oder Gewebe nicht für die einer Transplantation vergleichbare Verfahren vorgesehen sind, die Ergebnisse der angewandten Methoden durch diese Bedingungen verschlechtert werden oder aber es technisch unmöglich ist, den erforderlichen Arbeitsschritt in einer Umgebung mit Luftqualität Klasse A durchzuführen. In der überarbeiteten Version des Entwurfs vom 16.09.2005 ist die allgemeine Forderung nach einer Luft-

qualität der Klasse A für die ART nicht mehr vorgesehen. Dies wird durch unseren Arbeitskreis sehr begrüßt, da ansonsten die erzielbare Schwangerschaftsrate mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit enorm beeinträchtigt werden könnte, wenn nicht sogar unerwartete Gefährdungen für den Nachwuchs resultieren könnten. Einige Techniken, wie zum Beispiel das ICSI-Verfahren, sind darüber hinaus in einer laufenden Werkbank mit Laminar-air-flow (Klasse-A-Bedingungen) wegen der mit dem Betrieb einhergehenden Vibrationen überhaupt nicht durchführbar. Das würde bedeuten, daß Paaren mit stark eingeschränkter männlicher Fruchtbarkeit nicht mehr geholfen werden könnte, wenn die Forderung Anwendung fände. Daher befürwortet unsere Arbeitsgruppe ausdrücklich die Inanspruchnahme des Ausnahmestatus für ART-Einrichtungen bezüglich der Anforderungen an die Luftqualität auch für Deutschland.

Die Umsetzung der technischen Anhänge I und II zur Mutterrichtlinie in der ursprünglichen Fassung hätte erhebliche bauliche, apparative und administrative Kosten für IVF-Zentren, die ihrer Größe nach als kleine und mittlere Unternehmen (KMU) zu bezeichnen sind, zur Folge gehabt. Die britische Aufsichtsbehörde für die ART-Verfahren, „Human Fertilisation and Embryology Authority“ (HFEA), schätzt die entstehenden Investitionen pro IVF-Zentrum in bauliche Maßnahmen und apparative Einrichtungen auf 200.000 £ (295.000 EUR). Über die Folgekosten für Unterhalt und gesteigerte Administration lassen sich derzeit keine validen Angaben machen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine aus der Umsetzung der technischen Anhänge I und II zur Mutterrichtlinie in der vorliegenden Fassung resultierende Anhebung der Qualität und Sicherheit für die behandelten Paare nicht belegt ist.

European Assisted Conception Consortium (EACC)

Auf Initiative der britischen ART-Aufsichtsbehörde HFEA hin hat sich innerhalb der europäischen Fachgesellschaft „European Society for Human Reproduction and Embryology“ (ESHRE) das EU-Konsortium EACC gebildet. Dieses Konsortium setzt sich aus Vertretern der Mitgliedsländer jeweils für die Gebiete Reproduktionsmedizin, Embryologie und Gesundheitspolitik zusammen. Aufgabe des Konsortiums ist es, die Vorstellungen zur Umsetzung der Richtlinie aus Sicht der nationalen Aufsichtsbehörden und der betroffenen ART-Einrichtungen auf europäischer Ebene zu bündeln und Empfehlungen gegenüber der EU-Kommission zu erarbeiten.

Zwei Mitglieder unseres Arbeitskreises (**Dipl.-Biol. Vera Baukloh, Dr. med. Ulrich Hilland**) sind als deutsche Vertreter benannt und haben am ersten Treffen am 20. Juni 2005 in Kopenhagen anlässlich der ESHRE-Jahrestagung teilgenommen. Dort zeigte sich, daß die deutsche Vertretung nicht nur optimal vorbereitet war, sondern daß ihre Vorstellungen von den Mitgliedern des Konsortiums aufgegriffen wurden und wesentlicher Bestandteil der Stellungnahme des Konsortiums im Rahmen der offenen Konsultation zum Entwurf des technischen Anhangs II vom 29.03.2005 wurde.

Wir hoffen, Ihnen hiermit ausführlich unsere Ansichten zu den Themen dargestellt zu haben. Wenn weiterer Diskussionsbedarf besteht, steht Ihnen gerne Herr Dr. Hilland zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen


Dipl.-Biol. Vera Baukloh


Dr. med. Ulrich Hilland

Mitglieder des DVR-BRZ-Arbeitskreises „EU-Richtlinie ART/Umsetzungsgesetz“:

Dipl.-Biol. Vera Baukloh
Dipl.-Biol. Verona Blumenauer
Dr. med. Dipl.-Biochem. Onno Burman
Dr. med. Friedrich Gagsteiger
Prof. Dr. med. Franz Geisthövel
Dr. med. Ulrich Hilland
PD Dr. rer. nat. Markus Montag
Dipl.-Biol. Alexandra Ochsner
Dr. med. Georg Wilke

Literaturangaben zur Arbeit im ART-Labor:

- Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlungen zu Infektionsrisiken bei Verfahren der assistierten Reproduktion. Frauenarzt 2002; 43: 87–94.
- Balaban B, Urman B. Embryo culture as a diagnostic tool. Reprod Biomed Online 2003; 7 (Comp 1): 107–18.
- Wang WH, Meng L, Hackett RJ, Oldenbourg R, Keefe DL. Limited recovery of meiotic spindles in living human oocytes after cooling-rewarming observed using polarized light microscopy. Hum Reprod 2001; 16: 2374–8.
- McConnell J. Mitochondrial DNA turnover occurs during preimplantation development and can be modulated by environmental factors. Reprod Biomed Online 2004; 9: 418–24.
- Roshangar L, Soleimani Rad J, Khaki A. Light and electron microscopic evaluation of the effect of electromagnetic field on oocyte maturation (P-19). Twin-Meeting Alpha-Andrology 2003, Antwerpen/Belgien, 24.–27.09.03, Reproductive Biomedicine Online 2003; 7 (Suppl 1): 24.
- Wrenzycki D, Herrmann L, Keskinetepe L, Martins A Jr, Sirisathien S, Brackett B, Niemann H. Effects of culture system and protein supplementation on mRNA expression in pre-implantation bovine embryos. Hum Reprod 2001; 16: 893–901.
- Loneragan P. Effect of culture environment on embryo quality and gene expression experience from animal studies. Reprod Biomed Online 2003; 7: 657–63.
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and The Society for Assisted Reproductive Technology: Revised guidelines for human embryology and andrology laboratories. Fertil Steril 2004; 82: 1736–53.
- Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen e.V. Leitlinien für die Einrichtung und Führung eines ART-Labors, www.agrbm.de
- Association of Clinical Embryologists' Guidelines: Accreditation Standards and Guidelines for IVF Laboratories, 1–20.
- Gianaroli L, Plachot M, Van Kooij R, Al-Hasani S, Dawson K, DeVos A, Magli MC, Mandelbaum J, Selva J, Van Inzen W. ESHRE guidelines for good practice in IVF laboratories. Committee of the Special Interest Group on Embryology of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 2000; 15: 2241–6.
- D.I.R. Deutsches IVF-Register: Jahrbuch 2003, Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bismarckallee 8–12, D-23795 Bad Segeberg, www.deutsches-ivf-register.de
- Almeida PA, Botton VN. The effect of temperature fluctuations on the cytoskeletal organization and chromosomal constitution of the human oocyte. Zygote 1995; 3: 357–65.
- Pickering SJ, Braude PR, Johnson MH, Cant A, Currie J. Transient cooling to room temperature can cause irreversible disruption of the meiotic spindle in the human oocyte. Fertil Steril 1990; 54: 102–8.
- Wang WH, Meng L, Hackett RJ, Oldenbourg R, Keefe DL. Rigorous thermal control during intracytoplasmic sperm injection stabilizes the meiotic spindle and improves fertilization and pregnancy rates. Fertil Steril 2002; 77: 1274–7.
- Liebermann J, Graham J, Han T, Carter J, Tucker M. Temperature fluctuation of microdroplet in IVF (Oral 12). Abstracts: Third Biennial Alpha Conference, 08.–11.09.2001, New York City/USA. Reprod Biomed Online 2001, 3 (Suppl 1).
- Barrett C, Wang S, Powers R. Maintaining temperature in IVF culture dishes: do aluminum warming blocks reduce the rate of cooling? Fertil Steril 2001; 76 (Suppl 1): 228–9.

Weiters:

- Pook TB. Gamete and embryo culture systems. Annual Review of Preimplantation Embryology, Cancun, Mexico, 08.–10.10.01; 1–7.
- Cohen J, Gilligan A, Schimmel T, Cecchi M, Wiemer K. Environmental factors affecting development of embryos. Annual Review of Preimplantation Embryology, Cancun, Mexico, 08.–10.10.01; 33–40.
- Eichenlaub-Ritter U, Shen Y, Tinneberg HR. Manipulation of the oocyte: possible damage to the spindle apparatus. Reprod Biomed Online 2002; 5: 117–24.
- Phillips KP, Leveille MC, Claman P, Baltz JM. Intracellular pH regulation in human preimplantation embryos. Hum Reprod 2000; 15: 896–904.



OEGRM-MITTEILUNGEN

Die Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie hielt vom 27.–29. Oktober 2005 im Kongreßzentrum in Klagenfurt ihre 21. Jahrestagung ab. Ein Kongreßtagungsbericht folgt in der nächsten Ausgabe des JRE.

Weitere Aktivitäten der Gesellschaft:

1. Österreichischer Intensivkurs Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

<http://www.congressinfo.net/oegrm>

2. Teilnahme der Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie an der Winterschule in Schruns im März 2006 mit Spezialreferaten

ha.concin@medinfo.at

3. Aktivitäten im Rahmen der österreichischen EU-Präsidentschaft und im Zusammenhang mit dem Jahr der Frau, Teilnahme an Informationsveranstaltungen zur Frauengesundheit

office@brunner-coaching.at

4. **Andrologie-Seminar**

Die Vorbereitungen sind bereits getroffen. Interessierte wenden sich bitte an:

Univ.-Prof. Dr. Hans Pusch
Tel.: +43/(0)316/81 14 27
h.pusch@aon.at

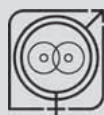
5. **Genetik-Seminar**

Nach den erfolgreichen ersten Seminaren und auf Wunsch vieler Teilnehmer und neuer Interessenten plant unsere Gesellschaft gemeinsam mit **Univ.-Prof. Dr. Markus Hengstschläger** im Jahr 2006 ein neues Genetikseminar. Anmeldeformalitäten und Kontaktaufnahme mit:

Univ.-Prof. Dr. Markus Hengstschläger
Tel.: +43/(0)1/40 400-7847
markus.hengstschlaeger@meduniwien.ac.at

Wir wünschen einen guten Ausklang des Jahres 2005 und hoffen auf weitere gemeinsame Aktivitäten und erfolgreiches Arbeiten für unsere Patientinnen und Patienten.

Univ.-Doz. Dr. Dietmar Spitzer
Sekretär



Univ.- Prof. Dr. Herbert Zech
Präsident

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

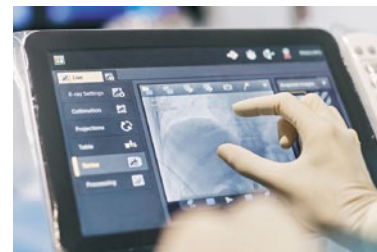
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

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

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

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)