

Kontroversen in der Reproduktionsmedizin in Europa

Herbert Zech, Nicolas Zech

Einleitung

In allen Staaten Europas werden im Rahmen der In-vitro-Fertilisation Eizellen gewonnen, befruchtet und die entstandenen Embryonen – je nach Gesetzeslage – innerhalb der ersten sechs Tage in den Uterus übertragen.

Aufgrund unterschiedlicher Rechtslagen in Europa sind medizinisch indizierte und wissenschaftlich als klar überlegen anerkannte Techniken in dem einen Staat erlaubt, im anderen verboten, was wiederum bedeutet, dass die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer sehr unterschiedlich sind (Tab. 1).

An den Beispielen diverser Rechtssprechungen bezüglich Blastozystenkultur, Präimplantations-Diagnostik (PID) und der Eizellspende wird dargelegt, wo diese Unterschiede sind, wie sie sich für die Patienten bezüglich Erfolgsraten, finanzieller und psychischer Belastung auswirken und mit welchen medizinisch-rechtlichen Ratschlägen ein Arzt in der Schweiz das Paar betreuen kann.

Blastozystenkultur

Der entscheidende Faktor für den Erfolg einer In-vitro-Fertilisierung (IVF) mit oder ohne in-

trazytoplasmische Spermajektion (ICSI) ist die Qualität der transferierten Embryonen.

Nur maximal 40% aller befruchteten Eizellen mit zwei Vorkernen (Pronuklei – PN) erreichen das Stadium der expandierten Blastozyste am Tag fünf nach der Follikelpunktion.

Die Beurteilung der Embryoqualität ist nur über die Entwicklungsgeschwindigkeit und die Morphologie der einzelnen Embryonalstadien möglich.

In der Schweiz und in Deutschland, den beiden Ländern mit den restriktivsten Vorschriften in der Reproduktionsmedizin, dürfen sich nur maximal drei ausgewählte Eizellen im Vorkernstadium zu Embryonen entwickeln und müssen übertragen werden – gleichgültig wie gut oder schlecht deren Entwicklung abgelaufen ist. Eine Kultur über länger als zwei Tage ist sinnlos, da eine Selektion zu keinem Zeitpunkt stattfinden darf.

Die ersten drei Teilungszyklen des frühen Embryos sind abhängig von Signalen, die in der Eizelle gespeichert sind. Am dritten Tag nach der Follikelpunktion befindet sich der Embryo normalerweise im Achtzell-Stadium, die Energieträger, welche von der Eizelle stammen, nehmen ab, die Produkte der Genom-Aktivierung des Embryos zu (Abb. 1).

Die Blastozystenkultur bietet eine exzellente,

Abkürzungen

ICSI: Intrazytoplasmische Spermajektion

IVF: In-vitro-Fertilisierung

PID: Präimplantations-Diagnostik

PN: Pro-Nukleus

PCR: Polymerase Chain Reaction

Institute für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Bregenz (A), Meran (I), Niederuzwil (CH)

Korrespondenz:

Univ. Prof. Dr. Herbert Zech
Institut für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie
Römerstrasse 2
A-6900 Bregenz

zech@ivf.at

Tabelle 1. Verschiedene Rechtslagen in Europa.

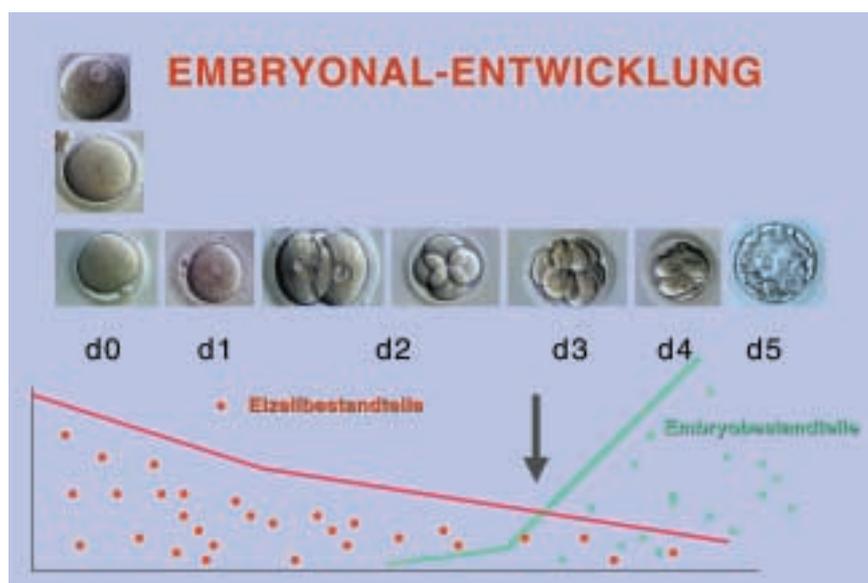
Im Ausland wird in der Fortpflanzungsmedizin vieles praktiziert, was in Deutschland streng verboten ist.

	Leihmutterschaft	Eizellspende	PID	Blastozystentransfer
Belgien	nicht verboten	ja	ja	ja
Dänemark	verboten	ja	ja	ja
Deutschland	verboten	verboten	verboten	nicht angewandt
Frankreich	verboten	ja	ja	ja
Grossbritannien	ja	ja	ja	ja
Italien	nicht verboten	ja	ja	ja
Niederlande	nicht verboten	ja	ja	ja
Österreich	verboten	verboten	verboten	ja
Spanien	verboten	ja	ja	ja
Schweden	verboten	verboten	ja	ja
Schweiz	verboten	verboten	verboten	nicht angewandt
Tschechien	verboten	ja	ja	ja

ZEIT-Grafik/Quelle: MPI für ausländisches und internationales Strafrecht, Freiburg. Stand 2001.

Abbildung 1.

Embryonalentwicklung am Tag 0 bis Tag 5 mit Abnahme der «Eizellbestandteile» und Zunahme der Produkte der Genom-Aktivierung («Embryobestandteile») (zur Reprod. freigegeben v. J. Fertil. Reprod. 2/2001).



einfache, nicht invasive Möglichkeit, die besten Embryonen für den Transfer auszuwählen. Damit können möglichst vitale Embryonen mit guter Teilungsgeschwindigkeit transferiert und jene mit Entwicklungsblock rechtzeitig erkannt werden [1].

Dieser Entwicklungsstopp kann aufgrund paternaler Effekte (Spermaqualität), maternaler Einflüsse (Eizellqualität) oder infolge zytogenetischer Probleme resultieren und scheint mit dem Timing der Aktivierung des embryonalen Genoms und/oder mit der Produktion von toxischen Super-Oxyden und freien Sauerstoff-Radikalen, welche in der In-vitro-Kultur auftreten können, einherzugehen.

Im Editorial der deutschen Fachzeitschrift «Reproduktionsmedizin» schreibt H. W. Michelmann unter: «Der programmierte Misserfolg» [2]:

Die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer sind in Deutschland und in der Schweiz, also jenen Ländern, in welchen jede Auswahl von Embryonen aufgrund morphologischer oder biochemischer Kriterien verboten ist, so unbefriedigend (IVF 22,6%; ICSI 23,5%), dass ernsthaft darüber nachgedacht werden muss, ob es noch zu verantworten ist, Kinderwunschaare zu behandeln. Diese Frage ist gerechtfertigt, wenn man erst die deutschen und schweizerischen Zahlen mit denen des Auslandes vergleicht, wo teilweise Schwangerschaftsraten von 80% und mehr pro Embryotransfer erreicht werden und wenn man sich zweitens vergegenwärtigt, dass Paare bei der ICSI-Behandlung bis zu 10000 DM aus eigener Tasche bezahlen müssen, ohne dafür eine optimale Behandlung zu erhalten.

Die Gründe dafür liegen im Fortpflanzungsmedizinengesetz (CH) und Embryonenschutzgesetz (D) und den entsprechenden gesetzlichen Bestimmungen. Es sind die Vorgaben dieses

Gesetzes, welche die Dilemma-Situation der Reproduktionsmedizin in diesen beiden Ländern hervorrufen und den Misserfolg vorprogrammieren! Da die Auswahl der expandierten Blastozysten aus einem Pool sich entwickelnder Embryonen in der Schweiz und in Deutschland nicht möglich ist, wird man in diesen beiden Ländern auch in der Zukunft mit Schwangerschaftsraten von unter 30% leben müssen! Beim Transfer von Blastozysten am Tag fünf ist die physiologische Synchronisation zwischen dem Embryo und der uterinen Rezeptivität optimiert. Aufgrund der besseren Qualität der Embryonen kann die Zahl der zu transferierenden Embryonen verringert werden. Neben den Vorteilen der Auswahl der besten Embryonen für den Transfer bietet die Blastozystenkultur auch die Möglichkeit, eine Biopsie an mehreren Zellen im Rahmen der Präimplantations-Diagnostik am Tag drei durchzuführen, um Anomalien zu erkennen und nach weiterer Entwicklung zum Blastozystenstadium einen Transfer von unauffälligen Embryonen vornehmen zu können [3].

Die sogenannte «Dreier-Regel» in der Schweiz und in Deutschland besagt:

- Weiterkultivierung von nur drei Zygoten;
- Entstehung von maximal drei Embryonen und
- Transfer am Tag zwei oder drei.

Dies bedeutet:

- Eine Auswahl der Embryonen aus einem Pool und Blastozystenkultur sowie anschließende Präimplantations-Diagnostik ist nicht erlaubt.
- Eine signifikante Steigerung der Schwangerschaftsraten (bis Faktor 2) und der Implantationsraten (bis 50% pro Blastozyste) bei Transfer von nur einer bis zwei Blastozysten ist nicht möglich.

- Beim Transfer von einem bis zwei Embryonen im Blastozystenstadium erreicht man Schwangerschaftsraten bis zu 80%; es gibt keine Drillinge nach einem Transfer von drei Embryonen; häufig kann sogar nur ein Embryo transferiert werden. In der Zukunft wird dies der Stand der Technik sein.
- Keine Reduktion der psychischen Belastung der Patienten durch niedrige Abortraten und Verringerung der erfolglosen Therapiezyklen (und damit Kosteneindämmung).

Präimplantations-Diagnostik (PID)

Die heute verfügbare Methode der PID ermöglicht die Analyse der Polkörperchen, der Blastomeren und Trophoblastzellen und kann nicht nur die Schwangerschaftsrate verbessern, sondern in vielen Fällen auch den Schwangerschaftsabbruch vermeiden [4].

Das schweizerische Fortpflanzungsmedizingesetz erlaubt zwar keine Embryobiopsie, wohl aber die Polkörperchenbiopsie, d.h. die PID an Eizellen.

Der Hintergrund ist folgender: Bei der Reifung der Eizelle kommt es zu einer (ungleichen) Teilung, indem die Eizelle als Ganzes erhalten bleibt und jeweils einen Chromosomensatz als Polkörper ablöst. Der erste Polkörper einer Eizelle enthält den doppelten, der zweite Polkörper den einfachen mütterlichen Chromosomensatz. Daran erkennt man, ob die Reifeteilungen korrekt erfolgt sind. Der Vorteil der Polkörperchen-Analyse besteht darin, dass die Diagnostik an Eizellen *vor* der Befruchtung durchgeführt werden kann; es liegt also noch

kein Embryo vor. Der Nachteil besteht darin, dass nur Störungen, die von der Mutter ausgehen, erfasst werden. Ist das Erbgut des Vaters belastet, bringt die Polkörper-Diagnostik nichts. Ebenso wenig lassen sich Genstörungen erkennen, die bei der Kernverschmelzung auftreten.

Chromosomale Aberrationen der Eizellen sind für einen Grossteil embryonaler oder fetaler Verluste verantwortlich [5]. Diese Aberrationen lassen sich an den Polkörperchen der Eizellen diagnostizieren.

Mit Hilfe der PID an Blastomeren kann auch eine Geschlechtsbestimmung erfolgen, diese ist dann sinnvoll, wenn z.B. geschlechtsgebundene Erbkrankheiten vorliegen. Mit Hilfe molekulargenetischer Analysen (z.B. PCR) können sowohl an Polkörperchen als auch an Blastomeren monogenetische Erkrankungen schon vor dem Embryotransfer erkannt werden.

Das Verbot der PID an Embryonen in der Schweiz führt in vielen Fällen dazu, dass betroffene Paare bereits jetzt schon – und in Zukunft mit verbesserten und vereinfachten Techniken wahrscheinlich noch häufiger – ins Ausland gehen. Die vom Bundesrat gegen die PID angeführten Argumente, die Diagnostik in dieser Phase sei ein Automatismus zwischen einem mutmasslichen genetischen Schaden und der Verwerfung ungeborenen Lebens, der in der Pränataldiagnostik keine Parallele hat, wird von vielen Leuten als Verbot nicht gerne akzeptiert, zumal das bewusste Abtöten von gesunden Embryonen im Rahmen einer Abtreibung gesetzlich erlaubt ist – und auch noch von der Krankenkasse übernommen wird! Die Argumente, dass es sich bei der PID um einen

Tabelle 2. Wann beginnt das (schützenswerte) Leben? Verschiedene Perspektiven.

Artistoteles (384–322 v. Chr.): Männlicher Embryo wird 40 Tage nach Befruchtung beseelt
Weiblicher Embryo wird 90 Tage nach Befruchtung beseelt

Eindringen eines Spermiums in Eizelle

Verschmelzung von männlichem und weiblichem Vorkern

1. Zellteilung der Zygote einige Stunden nach Befruchtung

Einnistung der Blastozyste am Tag 12–14 nach Befruchtung

Wenn keine Zwilingsbildung mehr möglich ist (max. 2 Wochen nach Befruchtung)

Wenn Herzschlag nach 4 Wochen vorhanden ist

Nach 2 Monaten ähnelt das Gesicht des Fetus immer mehr einem Primaten

Bereits 8 Wochen nach Befruchtung wurden Gehirnwellen registriert, die denen bei Träumen ähneln

Nach 3 Wochen sieht der Fetus etwa aus «wie ein Baby»

Nach etwa 4 Monaten sind individuelle Gesichtszüge wahrnehmbar

Nach ca. 24 Wochen kann ein Fetus ausserhalb der Gebärmutter überleben (unter best. Bedingungen) – vgl. akzeptierte Grenzen für Abtreibungen: nur bis ca. 20.–21. Woche

Nach ca. 24–27 Wochen wird der zerebrale Cortex vernetzt – d.h. Denken wahrscheinlich möglich ab 6. Monat

Menschwerden erst durch Geburt

reinen Test auf Leben und Tod handelt und das im Reagenzglas verfügbare Leben danach beurteilt wird, ob es perfekt ist, mag wohl rhetorisch gut klingen; von Erbkrankheiten betroffene Paare verstehen jedoch nur schwer, wenn ihnen die Diagnostik des Embryos vor der Implantation verwehrt wird, eine Abtreibung eines bereits nachgewiesenen Lebens z.B. im dritten Schwangerschaftsmonat aber erlaubt sein soll!
Die Frage, wann denn das (schützenswerte) Leben beginnt (Tab. 2), wird in diesem Zusam-

menhang völlig unzureichend berücksichtigt, ja nicht einmal andiskutiert!

Eizellspende

Indikationen zur Eizellspende:

- Prämatüre Menopause (1% aller Frauen im reproduktiven Lebensalter);
- Genetische Erkrankungen;
- Autoimmun-Erkrankungen;
- Zustand nach onkologischen Therapien.

Laut Fortpflanzungsmedizingesetz ist die Eizellspende strafbar, die Samenspende erlaubt. Diese unterschiedliche, für die Frau diskriminierende Behandlung bleibt unbegründet. Biologisch gesehen sind Eizelle und Samenzelle gleichwertig. Die Verfügbarkeit von Eizellen ist allerdings ungleich schlechter, zumal pro unstimulierten Zyklus im Durchschnitt nur eine Eizelle heranreift und diese operativ entnommen werden muss. Stimulationen nur für eine Eizellspende sind mit physischen und psychischen Belastungen behaftet.

Eizellspenden im Rahmen eines sogenannten «egg-sharings», wenn also im Rahmen einer In-vitro-Fertilisierung zwei bis drei Eizellen einer Frau spendiert werden, welche z.B. aufgrund onkologischer Erkrankungen die Eierstockfunktion verloren hat, wären jedoch auch öffentlich akzeptiert. Das Gesetz verbietet aber auch dieses Vorgehen.

Was in den meisten Ländern Europas, in den USA und in Übersee erlaubt ist, ist durch restriktive Gesetze in der Schweiz, in Österreich und in Deutschland sowie in Schweden streng verboten. Dies führt – ähnlich wie beim Blastozystentransfer und bei der PID – bei betroffenen Paaren zu einem Tourismus quer durch Europa und nach Übersee.

In Anbetracht der unterschiedlichen Gesetze drängt sich die Frage auf, welches Volk, welche Nation, unter welchen Bedingungen und kulturellen Voraussetzungen denn ethisch/moralisch besser ist (Tab. 3).

Tabelle 3. Welches Volk, welche Nation ist ethisch/moralisch besser?

	CH	A	D	I	F	UK	B	USA
Eizellspende	-	-	-	+	+	+	+	+
Blastozystenkultur	-	+	-	+	+	+	+	+
Samenspende	+	-	(+)	+	+	+	+	+
Abtreibung	+	+	+	+	+	+	+	+
Todesstrafe	-	-	-	-	-	-	-	+
Euthanasie	-	-	-	-	-	-	(+)	-

Div. Gesetze

⋮
⋮
⋮

→ alles abhängig von Lobbys → ■ Demokratie ■

Quintessenz

- Nur die Auswahl von Embryonen aus einem grösseren Pool befruchteter Eizellen führt zu einer tatsächlichen Verbesserung der Schwangerschaftsraten (Blastozystenkultur).
- Die Aussagekraft der Präimplantations-Diagnostik an Polkörperchen ist deutlich reduziert im Vergleich zur Analyse des Embryos.
- Das Verbot der Eizellspende wird von vielen betroffenen Frauen (z.B. nach Radiatio, Chemotherapie oder nach operativer Entfernung der Eierstöcke im gebärfähigen Alter) als Diskriminierung angesehen.
- Eine Überarbeitung des Fortpflanzungsmedizingesetzes und Anpassung an internationale Erfahrungen wäre bereits nach dem ersten Jahr dieses neuen Gesetzes angebracht.

Literatur

- 1 Gadner DK, Lane M, Calderane I, Leeton J. Environment of the preimplantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 1996;65:349-53.
- 2 Michelmann HW. Der programmierte Misserfolg: Dilemmasituation der deutschen und schweizerischen Reproduktionsmedizin. *Reproduktionsmedizin* 2000;16:181-2.
- 3 Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation genetics. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1998;15:215-8.
- 4 Viville S, Ray P, Viville B, Handysi de A, Gerlinger P. Preimplantation genetic diagnosis: techniques and results. *Med Sci* 1996; 12:1378-88.
- 5 Baretton GB, Muller M, Wirtz A, Murken J, Arnholdt H. Numerical chromosomal aberrations in abortion tissues: comparison of conventional and interphase cytogenetics in paraffin sections and nuclear suspensions. *Pathologie* 1998;19:120-8.