

medgen 2014 · 26:417–426  
DOI 10.1007/s11825-014-0018-y  
Online publiziert: 2. Dezember 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Andreas Hehr<sup>1</sup> · Helmut Frister<sup>2</sup> · Sabine Fondel<sup>3</sup> · Susann Krauß<sup>1</sup> ·  
Christine Zuehlke<sup>3</sup> · Yorck Hellenbroich<sup>3</sup> · Ute Hehr<sup>1,4</sup> · Gabriele Gillissen-Kaesbach<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Humangenetik Regensburg, PID-Labor, Regensburg, Deutschland

<sup>2</sup> Lehrstuhl für Strafrecht und Strafprozessrecht, Juridicum, Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>3</sup> Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

<sup>4</sup> Institut für Humangenetik, im Universitätsklinikum D3, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

## Präimplantationsdiagnostik

### Internationaler Stand

Seit 1990 wird die Präimplantationsdiagnostik (PID) v. a. in Europa und den USA durchgeführt. In Europa ist sie nur in wenigen Ländern wie Österreich, Italien und der Schweiz verboten.

Im Jahr 1997 hat die Europäische Gesellschaft für Humane Reproduktion und Embryologie (ESHRE; <http://www.eshre.eu>) mit dem ESHRE-PGD-Konsortium (PGD: „preimplantation genetic diagnosis“) ein wichtiges Instrument zur standardisierten Erfassung der Behandlungszyklen maßgeblicher PID-Zentren in Europa und weiterer außereuropäischer PID-Zentren geschaffen. In kontinuierlichen Jahresberichten werden wichtige Eckdaten der Behandlungszyklen sowie die Behandlungsergebnisse, einschließlich Schwangerschaftsraten und Zahl der lebend geborenen Kinder aller Konsortiumszentren, veröffentlicht. Parallel werden Empfehlungen zur Durchführung der PID und Qualitätssicherung erarbeitet; die Einführung technischer Entwicklungen wird begleitet und ihre Umsetzung in die Routineversorgung überwacht. Hiermit ermöglicht die ESHRE einen einzigartigen und sehr umfassenden Überblick über aktuelle Behandlungszahlen und -ergebnisse sowie medizinische Indikationen für einen maßgeblichen Anteil der weltweit durchgeführten PID-Zyklen.

Im letzten Berichtszeitraum des ESHRE-PGD-Konsortiums [Datensammlung („data collection“, DC) XV] waren 124 PID-Zentren aus 40 Ländern registriert; es meldeten 63 Vollmitglieder ihre Daten zu insgesamt 6782 abgeschlossenen PGD-Zyklen [1]. Gegenwärtig sind

die Datensammlungen I–XII komplett ausgewertet und publiziert [2].

### Untersuchungsmaterial

Nachdem 1990 nahezu zeitgleich die erfolgreiche Anwendung der **Polkörperbiopsie** [3], der **Blastomerenbiopsie** [4] sowie der **Trophektodermbiopsie** [5] publiziert wurden, hat sich international die Blastomerenbiopsie durchgesetzt und ist bis heute die am häufigsten genutzte Form der PID (**Blastomerenbiopsie, BD**). Hierbei werden am Tag 3 eine oder zwei der 8 Blastomeren aus dem Zellverbund entnommen und analysiert. Aufgrund einer deutlichen Beeinträchtigung des Entwicklungspotenzials der Embryonen wurde die zunächst favorisierte routinemäßige unabhängige Untersuchung von 2 Blastomeren inzwischen verlassen [6].

Seit dem Jahr 2003 (DC VI; [7]) werden auch PID-Zyklen mithilfe der **Trophektodermbiopsie (TED)** gemeldet und machen in der letzten ESHRE-Datensammlung (DC XV, derzeit noch nicht publiziert) ca. 10% aller registrierten PID-Zyklen für monogene Erkrankungen und Translokationen aus [1]. Als Vorteil der TED wird aus reproduktionsmedizinischer Sicht die Erkennung von Embryonen mit scheinbar besonders günstigem Entwicklungspotenzial durch die Langzeitkultur angesehen, wodurch die Schwangerschaftsraten pro Transfer höher liegen als bei den beiden anderen Biopsieverfahren. Allerdings sinkt die Zahl verfügbarer und somit genetisch analysierbarer Embryonen mit zunehmender Kulturdauer signifikant, und damit steigt der Anteil an begonnenen Behandlungszyklen ohne Embryotransfer.

Unverändert ist die **Polkörperdiagnostik (PKD)** als früheste Form einer PID international kaum von Bedeutung. Im Vergleich zu den anderen Biopsieverfahren ermöglicht sie das breiteste Zeitfenster für einen Frischtransfer (Embryotransfer ohne Kryokonservierung). Aufgrund der höchsten Anzahl an verfügbaren Eizellen und somit zu untersuchenden Polkörpern ist sie technisch am aufwendigsten, ermöglicht aber auch eine höhere Rate an Transferzyklen. Aus genetischer Sicht bedeutsam ist ihre Limitation auf Erkrankungen, die allein (autosomal-dominant und X-chromosomal) oder z. T. (autosomal-rezessiv) über das maternale Erbgut determiniert werden. Im Zusammenhang mit der Mosaikproblematik am frühen Embryo (s. Abschn. „Indikationen und eingesetzte genetische Untersuchungsverfahren“) wird die PKD inzwischen auch international aktuell wieder als Alternative zur Blastomerenbiopsie erwogen.

In **Tab. 1** sind die verschiedenen Biopsiemethoden bezüglich ihrer Vor- und Nachteile miteinander verglichen.

Die Anwendung der verschiedenen Biopsiemethoden für eine PID im zeitlichen Verlauf im ESHRE-PGD-Konsortium ist in **Abb. 1** separat für die beiden verschiedenen Indikationsbereiche (s. Abschn. „Indikationen und eingesetzte genetische Untersuchungsverfahren“) dargestellt. Im Umfragezeitraum 2013 wurden für das Aneuploidiescreening inzwischen bereits fast ein Viertel aller gemeldeten Zyklen als TED durchgeführt (**Abb. 1b**), jedoch weniger als 10% aller PID-Zyklen für Hochrisikofamilien (**Abb. 1a**).

**Tab. 1** Vergleich der Vor- und Nachteile der verschiedenen Biopsiemethoden

	Vorteile	Nachteile
<b>Polkörperbiopsie</b>	Hohe Anzahl transferierbarer Embryonen	Indirekte genetische Diagnostik
	Weites Zeitfenster (Tage 2 bis 6 nach ICSI) für Transfer im aktuellen Zyklus ohne notwendige Kryokonservierung	Keine Aussage zum paternalen Erbgut
	Keine Fehler durch somatische Mosaik	Hoher technischer Aufwand aufgrund hoher Probenzahl Keine Berücksichtigung des Entwicklungspotenzials der Embryonen
<b>Blastomerenbiopsie am Tag 3</b>	Maternales und paternales Erbgut erfassbar	Sehr hohe Rate somatischer Mosaik
	Technisch gut umsetzbar	Geringere Zahl an verfügbaren Embryonen
	Zeitraumen für genetische Analyse ausreichend für Frischtransfer bis unbegrenzt bei Kryokonservierung	Negativer Einfluss der Blastomerenbiopsie auf die Schwangerschaftsraten
<b>Trophektodermbiopsie</b>	Maternales und paternales Erbgut erfassbar	Hohe Rate somatischer Mosaik
	Technisch gut umsetzbar	Geringste Anzahl verfügbarer Embryonen
	Zeitraumen für genetische Analyse unbegrenzt bei Kryokonservierung	Mehr Zyklen ohne Transfer
		überwiegend Kryokonservierung notwendig

ICSI intrazytoplasmatische Spermieninjektion.

**Tab. 2** Indikationen für die Präimplantationsdiagnostik im ESHRE-Konsortium im zeitlichen Verlauf

	DC I (1997–1998; [8])	DC XII (2009; [2])	DC XV (2012; [1])
Abgeschlossene PID-Zyklen gesamt, davon	366	6160	6782
–Karyo-PID (Anteil, %)	10	14	14
–Monogene (Anteil, %)	33	24	29
–Aneuploidie (Anteil, %)	32	58	56
Geschlechtsbestimmung (Anteil, %)	25 <sup>a</sup>	0	1
HLA (%)	k.A.	2	k.A.

ESHRE Europäische Gesellschaft für Humane Reproduktion und Embryologie, HLA Präimplantationsdiagnostik (PID) zur Selektion auf „Human-leukocyte-antigen“ (HLA)-kompatible Embryonen für ein erkranktes Geschwisterkind, Karyo-PID: PID für familiäre strukturelle Chromosomenaberrationen, k.A. keine Angabe, DC Data collection.  
<sup>a</sup>In den ersten Jahren als PID für X-chromosomal-vererbte Erkrankungen, eingesetzt bei noch fehlender Möglichkeit einer direkten Gendiagnostik.

## Indikationen und eingesetzte genetische Untersuchungsverfahren

Seit Einführung der PID in die Kinderwunschbehandlung wird im ESHRE-PGD-Konsortium ein relativ konstanter Anteil von ca. 40 % der PID-Zyklen für Hochrisikofamilien zur Abklärung des erhöhten Risikos für eine bestimmte monogene Erkrankung oder strukturelle Chromosomenaberration genutzt (Tab. 2):

Zum Nachweis familiärer **struktureller unbalancierter Chromosomenaberrationen** (nachfolgend hier Karyo-PID) wurde zunächst die Fluoreszenz-insitu-Hybridisierung (FISH) eingesetzt. Sie erforderte üblicherweise die Anwendung familienspezifischer Sondenkombinationen proximal und distal der Bruchpunkte [9]. Inzwischen wird die FISH zunehmend durch kommerziell verfügbare Array-CGH (CGH: „comparative genomic hybridization“) abgelöst, die mit opti-

mierten Einzelzellreaktionen eine robuste Diagnose auch kleinerer segmentaler chromosomaler Imbalancen ermöglicht. Als Zusatzbefund erlaubt die Array-CGH gleichzeitig Aussagen über zufällig auftretende Chromosomenfehlverteilungen (Aneuploidien).

Die PID für **monogene Erkrankungen** erfordert bisher die aufwendige Etablierung eines familienspezifischen Testsystems, das mindestens 2 eng gekoppelte informative Marker möglichst gemeinsam mit einem direkten Nachweis der Mutation und des Wildtypallels umfassen sollte. Die ausgewählten Marker sollten idealerweise nicht weiter als 500 kb von der Mutation entfernt sein und müssen eine eindeutige Diskriminierung zwischen mutiertem und Wildtypallel(en) erlauben. Sie sollten eine möglichst hohe Heterozygotenfrequenz aufweisen, um eine Fremdkontamination zuverlässig zu erkennen. Für informative Familienkonstellationen besteht grundsätzlich auch die

Möglichkeit eines ausschließlich indirekten Mutationsnachweises [10].

Länderspezifisch gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit von mithilfe der PID untersuchten monogenen Erkrankungen. In der aktuellen ESHRE-DC XV [1] waren die 3 häufigsten Indikationen in absteigender Reihenfolge zystische Fibrose, Huntington-Chorea und  $\beta$ -Thalassämien.

Über die Entwicklung höher auflösender „Single-nucleotide-polymorphism“ (SNP)-Arrays in Kombination mit biomathematisch basierten Programmen zur Haplotyprekonstruktion wurde zwischenzeitlich versucht, Array-basiert chromosomale Imbalancen und Mutationsallele für monogene Erkrankungen parallel abzubilden („karyomapping“). Seit der ersten Publikation durch Handyside et al. [11] wurde jedoch bis heute nur über wenige Behandlungszyklen hierzu berichtet.

Zukünftig erscheint die massive parallele Sequenzierung („next generation sequencing“, NGS) als geeignete Alternative zur zuverlässigen und kostengünstigen Abklärung sowohl für chromosomale Imbalancen als auch für monogene Erkrankungen [12]. Das notwendige „poolen“ der Proben und auch das erhöhte Risiko von Fremdkontaminationen durch die Präamplifikation werden besonders hohe Anforderungen an die Qualitätssicherung stellen. Aus ethischer Sicht wird bei der Routinewanwendung von NGS insbesondere auch der Umgang bei der Mitteilung von regelhaft anfallenden Zusatzbefunden an die zukünftigen Eltern zu klären sein.

Inzwischen wurden erste Daten zur Sicherheit bzw. zum Fehldiagnoserisiko der PID sowohl für FISH als auch für „Polymerase-chain-reaction“ (PCR)-basierte Anwendungen publiziert [13, 14]. Die Daten zeigen ein Fehldiagnoserisiko von deutlich unter 1 % mit zahlreichen vermeidbaren, aber auch methodisch bedingten Ursachen. Als nichtmethodisch bedingte Fehlerquellen wurden hierbei u. a. diverse Kontaminationsquellen sowie Probenverwechslungen und fehlerhafte Datenanalyse publiziert, was die Notwendigkeit einer Durchführung dieser Analysen in qualifizierten Zentren mit entsprechender personeller und gerätetechnischer Ausstattung unterstreicht sowie ein entsprechend geschultes Bewusstsein für potenzielle Fehlerquellen erfordert. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn Fehlerquellen methodisch bedingt nicht oder nicht zuverlässig erkannt werden können wie z. B. Fremdkontaminationen bei der amplifikationsbasierten Array-CGH.

International werden mehr als die Hälfte aller PID-Zyklen durchgeführt, um im Rahmen einer regulären künstlichen Befruchtung mithilfe eines **Aneuploidiescreenings** („preimplantation genetic screening“, PGS) Embryonen mit Chromosomenfehlverteilungen zu erkennen. Bei bekannter hoher Rate von Aneuploidien im frühen Embryo sollen hierdurch der Transfer von Embryonen ohne Entwicklungspotenzial und Fehlgeburten vermieden und somit die Schwangerschafts- und Geburtenraten pro Transfer erhöht werden. Nachdem ein signifi-

medgen 2014 · 26:417–426 DOI 10.1007/s11825-014-0018-y  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Hehr · H. Frister · S. Fondel · S. Krauß · C. Zuehlke · Y. Hellenbroich · U. Hehr · G. Gillessen-Kaesbach

## Präimplantationsdiagnostik

### Zusammenfassung

Für Paare mit hohem Risiko der Nachkommen für eine monogen-erbliche oder chromosomal-bedingte Erkrankung kann die Präimplantationsdiagnostik (PID) heute eine Option einer verantwortlichen Familienplanung sein. Voraussetzung für eine PID ist die Befruchtung von Eizellen im Reagenzglas (In-vitro-Fertilisation, IVF). Die Behandlungsergebnisse entsprechen weitgehend denen einer normalen Kinderwunschbehandlung mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) ohne PID. Die Grenzen und Chancen, aber auch der hohe Aufwand, sind frühzeitig und ergebnisoffen in einer interdisziplinären Beratung zu thematisieren, um dem Paar eine informierte Entscheidung und Abwägung der PID gegenüber anderen Alternativen im Rahmen der Familienplanung zu ermöglichen.

In diesem Beitrag werden der aktuelle internationale Kenntnisstand zur PID, einschließlich ihrer verschiedenen Anwendungsbereiche, sowie mögliche zukünftige Ent-

wicklungen vorgestellt. Breiten Raum nimmt der rechtliche Rahmen für die eng begrenzte Durchführung einer PID in Deutschland ein, der durch den Deutschen Bundestag mit der Verabschiedung des Gesetzes zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz, PräimpG) 2011 und der nachfolgenden Rechtsverordnung 2012 definiert wurde. Abschließend wird der derzeitige Stand der Umsetzung in Deutschland skizziert und eine nationale Koordination und Vernetzung der PID-Zentren angeregt, um zeitnah unter optimaler Nutzung der Ressourcen und Erfahrungen für ein möglichst breites Spektrum an seltenen Erkrankungen eine qualitätsgesicherte PID in Deutschland anbieten zu können.

### Schlüsselwörter

In vitro-Fertilisation · Biopsie · Genetische Untersuchungsverfahren · Rechtliche Aspekte · Ethikkommission

## Preimplantation genetic diagnosis

### Abstract

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is currently one of the various options for a responsible approach to family planning for couples who have a high risk of transmitting a monogenic inherited disorder or structural chromosomal aberration to their prospective offspring. A prerequisite for PGD is fertilization of ova by in vitro fertilization (IVF). Pregnancy rates in PGD cycles approximate to those obtained by assisted reproductive technology (ART) with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for subfertile couples without genetic testing. Interested couples should be informed early and in detail about the laborious technical procedure and the limited success rates in order to allow informed decision-making and consideration of alternative options during family planning.

In this article the currently available international data on PGD are presented including

the different medical indications for PGD and the evaluation of novel genomic technologies. The current legal situation in Germany is discussed in more detail including the German PGD Act introduced in 2011 (Präimplantationsdiagnostikgesetz: PräimpG) and its statutory order which came into force in 2012. Finally, the current status of the implementation of PGD in Germany is described and a national coordination and networking of PGD centers is encouraged in order to be able to provide a quality assured PGD in Germany as soon as possible with optimal use of available resources and experience for a broad spectrum of rare genetic disorders.

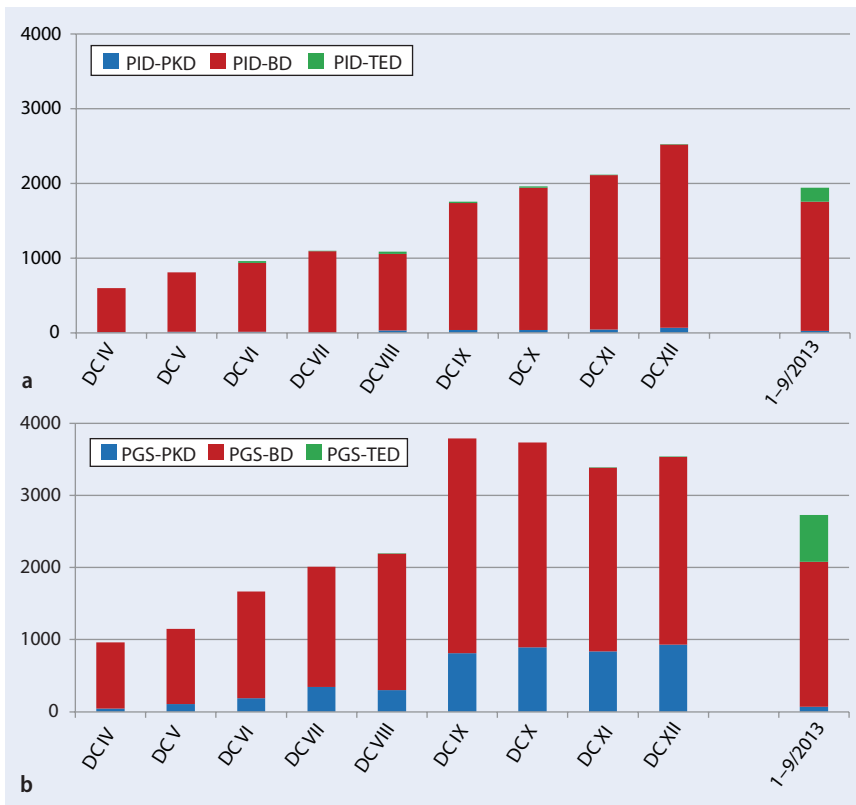
### Keywords

In vitro fertilization · Biopsy · Genetic techniques · Legal aspects · Ethics committee

kanter Nutzen für die Paare durch einen breiten Einsatz des PGS mithilfe der FISH überwiegend an Blastomeren in 11 kontrollierten randomisierten Studien im ESHRE-PGD-Konsortium nicht erkennbar war, hat sich die ESHRE 2010 in einer

Stellungnahme gegen eine routinemäßige Anwendung des PGS ausgesprochen [15].

Neben technischen Limitationen des PGS-FISH ist der ausbleibende Nutzen wahrscheinlich insbesondere auf die hohe Rate an **Mosaiken für Chromosomenfehlverteilungen im frühen Embryo** zu-



**Abb. 1** ▲ Anzahl Behandlungszyklen pro Biopsiemethode im zeitlichen Verlauf für die beiden verschiedenen Indikationsbereiche; **a** Präimplantationsdiagnostik für monogene Erkrankungen und Translokationen in Hochrisikofamilien (PID); **b** Aneuploidiescreening im Rahmen der normalen Kinderwunschbehandlung („preimplantation genetic screening“, PGS). Die publizierten „data collections“ (DC) erfassen alle abgeschlossenen PID-Zyklen bis einschließlich Dezember 2009 (DC XII). Zusätzlich wurden in einer Umfrage der Europäischen Gesellschaft für Humane Reproduktion und Embryologie (ESHRE) die begonnenen Behandlungszyklen für Januar bis einschließlich September 2013 (1-9/2013) erhoben (2013; auch [1]). BD Blastomerenbiopsie, PKD Polkörperdiagnostik, TED Trophektodermbiopsie

rückzuführen. So berichteten die Gruppen von Karen Sermon (Brüssel) und Leanda Wilton (Melbourne) über die Ergebnisse der Array-CGH aller vereinzelt Blastomeren von 14 Embryonen am Tag 3 mit jeweils mikroskopisch als sehr gut eingeschätztem Entwicklungspotenzial. Dabei wurde nur für 4 Embryonen in allen Blastomeren ein korrekter euploider Chromosomensatz aufgefunden, während zwei Drittel der Embryonen komplexe Chromosomenfehlverteilungen in allen oder einem relevanten Teil der Blastomeren aufwiesen. Diese Ergebnisse sprechen gemeinsam mit weiteren unabhängigen Studien und Metaanalysen dafür, dass chromosomale Mosaik als Teil der normalen embryonalen Entwicklung regelhaft auftreten [16, 17]. Wahrscheinlich können einzelne Blastomeren mit solchen Chromosomenfehlverteilungen im weiteren Verlauf der embryonalen Entwick-

lung mit gutem Potenzial für die Entwicklung eines euploiden Embryos selektiv abgestoßen werden [18]. Bei einer bekannten Rate von immer noch ca. 1–2% chromosomaler Mosaik in der Plazenta zum Zeitpunkt der Chorionzottenbiopsie muss erwartet werden, dass auch bei der Trophektodermbiopsie am Tag 5 noch ein relevanter Anteil der Blastozysten Chromosomenfehlverteilungen im Mosaik aufweist. Somit besteht die Gefahr, dass durch das PGS an den Tagen 3 und 5 eine Diagnose gestellt wird, die mit dem Embryo selbst nicht übereinstimmt. Das bedeutet:

(1) Der Nachweis einer Euploidie in der untersuchten Probe schließt die Entwicklung des Embryos zu einem Kind mit einer Aneuploidie konstitutionell oder als klinisch relevantes Mosaik nicht aus. Folgerichtig erscheint eine Einordnung dieser Untersuchungsmethode als Screening angemessen.

(2) Der Nachweis einer Chromosomenfehlverteilung in der untersuchten Probe kann auch Embryonen vom Transfer ausschließen, die ein gutes Entwicklungspotenzial für ein Kind ohne Chromosomenfehlverteilung gehabt hätten. Gerade für Frauen gegen Ende ihrer reproduktiven Phase mit bereits eingeschränkter Eizellreserve und begrenzter Zahl noch möglicher Behandlungszyklen wäre hier ein Nutzen des PGS im Einzelfall individuell sehr kritisch abzuwägen gegenüber der Chance, mithilfe künstlicher Befruchtung ohne PGS bei gleichem Aufwand auch schwanger zu werden. In jedem Fall ist ein PGS aber überhaupt nur sinnvoll, wenn zum Zeitpunkt der Biopsie mehrere Embryonen mit gutem Entwicklungspotenzial für eine Auswahl zur Verfügung stehen.

Im günstigsten Fall könnten mit einem guten PGS mithilfe der Array-CGH oder des NGS eine signifikant höhere Schwangerschafts- und Geburtenrate pro Embryotransfer gegenüber Transferzyklen ohne PGS sowie wahrscheinlich v. a. auch eine Reduktion der aneuploidiebedingten Abortrate erreicht werden. Welche Patientenkohorten hiervon profitieren könnten, konnte bisher nicht überzeugend gezeigt werden.

Aktuell wurde auf der Jahrestagung der ESHRE im Juli 2014 deshalb erneut festgestellt, dass bis heute in keiner einzigen randomisierten kontrollierten Studie auch mit Array-CGH ein Nutzen des PGS nach Blastomeren- oder Trophektodermbiopsie belegt ist. Deshalb kann weiterhin entsprechend dem ESHRE-Statement ein PGS für größere unselektierte Patientenkohorten nicht empfohlen werden.

Seltene weitere Anwendungen der PID im Ausland mit aus Sicht der Autoren des vorliegenden Beitrags sehr kritischer Bewertung sind u. a. Auswahl und Transfer „Human-leukocyte-antigen“ (HLA)-kompatibler Embryonen als spätere Retter-Geschwister [19, 20] z. B. für eine Stammzellspende aus Nabelschnurblut bereits geborener Kinder mit einer Fanconi-Anämie, eine PID für mitochondriale Erkrankungen [21, 22] sowie die über die Jahre immer seltener gemeldete Geschlechtsselektion zum „family balancing“ oder „social sexing“ ([1, 2];

■ **Tab. 2).**



**Tab. 3** Behandlungsergebnisse der abgeschlossenen Präimplantationsdiagnostik(PID)-Zyklen für Hochrisikofamilien für monogen-erbliche Erkrankungen oder familiäre Chromosomenaberrationen in den Jahren 2001 bis einschließlich 2009 [2]

PID-Zyklen mit ...	DC IV (2001)	DC V (2002)	DC VI (2003)	DC VII (2004)	DC VIII (2005)	DC IX (2006)	DC X (2007)	DC XI (2008)	DC XII (2009)
Eizellentnahme (OR)	660	868	1047	1192	1128	1876	2042	2235	2580
genetischer Testung (PID)	610	793	958	1107	1089	1768	1989	2136	2524
ET	492	603	709	837	816	1315	1488	1593	1872
Anteil (%) der Zyklen mit ET	80,7	76,0	74,0	75,6	74,9	74,4	74,8	74,6	74,2
klin. SS	110	152	185	213	227	403	472	485	581
Anteil (%) klin. SS/ET	22,4	25,2	26,1	25,4	27,8	30,6	31,7	30,4	31,0
Anteil (%) klin. SS/PID	18,0	19,2	19,3	19,2	20,8	22,8	23,7	22,7	23,0
Anteil (%) klin. SS/OR	16,7	17,5	17,7	17,9	20,1	21,5	23,1	21,7	22,5

Weitere Jahresberichte des ESHRE-PGD-Konsortiums unter <http://www.eshre.eu>.

ET Embryotransfer, *klin.* klinisch, SS Schwangerschaft.

**Tab. 4** Behandlungsergebnisse im ESHRE-PGD-Konsortium nach Aneuploidiescreening in der normalen Kinderwunschbehandlung (PGS)

PGS	DC IV (2001)	DC V (2002)	DC VI (2003)	DC VII (2004)	DC VIII (2005)	DC IX (2006)	DC X (2007)	DC XI (2008)	DC XII (2009)
OR	1075	1202	1713	2087	2275	3900	3753	3401	3551
PGS	1012	1151	1668	2011	2193	3787	3733	3384	3550
Zyklen mit ET	716	846	1283	1500	1626	2836	2638	2411	2623
% Zyklen mit ET	70,8	73,5	76,9	74,6	74,1	74,9	70,7	71,2	73,9
klin. SS	172	198	311	372	418	794	781	715	831
% klin. SS/ET	24,0	23,4	24,2	24,8	25,7	28,0	29,6	29,7	31,7
% klin. SS/PGD	17,0	17,2	18,6	18,5	19,1	21,0	20,9	21,1	23,4
% klin. SS/OR	16,0	16,5	18,2	17,8	18,4	20,4	20,8	21,0	23,4

ET Embryotransfer, OR Eizellentnahme, PGD „preimplantation genetic diagnosis“, PGS „preimplantation genetic screening“, SS Schwangerschaft.

## Behandlungsergebnisse

Ziel der PID für monogene Erkrankungen oder familiäre Chromosomenaberrationen ist die Geburt eines Kindes, das die in der Familie bereits bekannte genetisch oder chromosomal bedingte schwere und nicht kausal therapierbare Erkrankung klinisch nicht manifestieren wird. Aus dieser Sicht könnten auch Embryonen mit heterozygoter Anlageträgerschaft für eine autosomal-rezessiv oder X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung übertragen werden. Erkrankungsspezifisch müssen für die Auswahl von Embryonen für einen Transfer nach PID jedoch weitere genetische Einflussfaktoren berücksichtigt werden, wie z. B. die seltene Möglichkeit einer klinischen Manifestation bei weiblichen Anlageträgern für eine eigentlich X-chromosomal-rezessiv-vererbte Erkrankung infolge einer verschobenen X-Inaktivierung. Besonders problematisch bleibt weiterhin auch die PID für mitochondriale Erkrankungen u. a. aufgrund der bekannten Entmischungseffekte bei nachfolgenden Zelltei-

lungen, sodass für diese Familien inzwischen alternative und durchaus kontrovers zu diskutierende Ansätze wie eine Drei-Eltern-IVF mit Vorkern- oder Spindeltransfer erprobt werden [21, 22]. Hierbei werden Embryonen erzeugt, deren Zytoplasma und somit auch Mitochondrien von einer Spenderin als genetisch drittem „Elternteil“ stammen.

Entscheidende Parameter für eine erfolgreiche PID sind:

- die erfolgreiche **Kinderwunschbehandlung**, gemessen an klinischen Schwangerschaftsraten pro Eizellentnahme für *alle* begonnenen Behandlungszyklen eines PID-Zentrums, weil hier neben der Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer auch die ebenfalls belastenden Behandlungszyklen ohne Embryotransfer vollständig eingehen und
- eine sehr niedrige **PID-Fehlerrate**, also ein geringes Restrisiko für die Geburt eines Kindes mit der familienzuspezifischen monogenen Erkrankung oder unbalancierten Chromosomenaberration trotz PID hierfür.

In **Tab. 3** sind die Behandlungsergebnisse des ESHRE-PGD-Konsortiums nach PID für monogene Erkrankungen oder familiäre Chromosomenaberrationen zusammengestellt. Die klinische Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer ist mit ca. 31 % in DC XII vergleichbar mit einer Kinderwunschbehandlung ohne PID (ICSI 2009 im Deutschen IVF Register DIR 28,6 % [23]). Jedoch kann nach PID in einem von 4 PID-Zyklen (25,8 %) kein Embryo übertragen werden, während dies bei der normalen Kinderwunschbehandlung mit ICSI ohne PID selten ist (ca. 3,7 % im DIR 2009 [23]). Nur etwa nach jeder 5. Eizellentnahme für eine PID tritt eine klinische Schwangerschaft ein. Dies wiegt besonders schwer für Paare, die an sich auch ohne die Techniken der assistierten Reproduktion („assisted reproductive technology“, ART) eine Schwangerschaft erzielen könnten. Diese limitierten Erfolgchancen sind in der Beratung vor PID frühzeitig zu thematisieren, da solche frustrierten Behandlungszyklen ohne Schwangerschaft und insbesondere auch solche ohne Trans-

fer ähnlich belastend empfunden werden können wie eine „Schwangerschaft auf Probe“ mit Pränataldiagnostik.

Folgerichtig sinkt auch die Schwelle, zusätzliche genetische Untersuchungen am frühen Embryo z. B. zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse mithilfe des Aneuploidiescreenings als PGS anzuwenden, wenn für ein Paar ohnehin eine IVF zur Erfüllung des Kinderwunsches notwendig ist. Die Behandlungsergebnisse nach inzwischen mehr als 22.000 PGS-Behandlungszyklen hierfür im ESHRE-PGD-Konsortium bis 2012 sind in **Tab. 4** zusammengestellt. Obwohl hiermit aneuploide Embryonen vom Transfer ausgeschlossen werden sollen, liegen die erreichten Schwangerschaftsraten für die Gesamtgruppe bei etwa vergleichbarem Alter der Frauen nicht höher als in PID-Zyklen für monogene Erkrankungen oder familiäre Chromosomenaberrationen ohne Aneuploidiescreening (**Tab. 3**), weder bei der Berechnung pro Eizellentnahme (DC XII 23,4 vs. 22,5%) noch bei der Berechnung pro Embryotransfer (31,7 vs. 31%).

Zusätzlich sprechen die selektiven Daten für eine Subgruppe von Paaren mit PGS nach Eizellspende dafür, dass der biologische Vorteil der Eizellen von jüngeren Frauen auch durch ein PGS nicht ausgeglichen werden kann und auf andere Faktoren insbesondere der jüngeren Eizelle zurückgehen muss: In der DC XII wurden bei einem Alter der Frau von 41,2 Jahren nach Eizellspende und zusätzlichem Aneuploidiescreening (Alter der Eizellspenderinnen nicht angegeben) klinische Schwangerschaftsraten von 35,4% (pro OR) bzw. 39,5% (pro ET) erzielt im Vergleich zu nur 16,0 bzw. 25,7% nach PGS aufgrund erhöhtem Alter der Frau [„Advanced-maternal-age“(AMA)-Subgruppe: 41,9 Jahre; [2]].

Ob bestimmte Subgruppen der Kinderwunschaare z. B. nach wiederholtem Implantationsversagen oder habituellen Aborten im Rahmen einer ART von einem PGS profitieren, sollte vor einer breiten klinischen Anwendung deshalb zunächst in prospektiven randomisierten Studien erhoben werden.

## Juristische Rahmenbedingungen in Deutschland

Der Weg zu einer umfassenden Regelung der PID in Deutschland war lang und – ist angesichts einiger bei Abfassung dieses Beitrags weiterhin ausstehender Länderbestimmungen – noch immer nicht ganz gegangen. Anstoß für eine gesetzliche (Neu-)Regelung der PID, die bis dato mehrheitlich als ein Verstoß gegen das Embryonenschutzgesetz (ESchG, [24]) gesehen wurde, war ein Urteil des 5. Strafsenats des Bundesgerichtshofs vom 06.07.2010 (BGH, Az. 5 StR 386/09, [25]), demzufolge eine vor dem intrauterinen Transfer an mithilfe einer Blastozystenbiopsie entnommenen Trophoblastzellen vorgenommene, auf die Feststellung schwerer genetischer Schäden gerichtete PID nach dem ESchG nicht strafbar sei. Der nach intensiver politischer Debatte ins ESchG im Rahmen des am 08.12.2011 in Kraft getretenen Gesetzes zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz, PräimpG; [26]) eingefügte § 3a ist nun Dreh- und Angelpunkt der juristischen Rahmenbedingungen für eine PID in Deutschland.

## Anwendungsbereich von § 3a des Embryonenschutzgesetzes und Präimplantationsdiagnostikverordnung

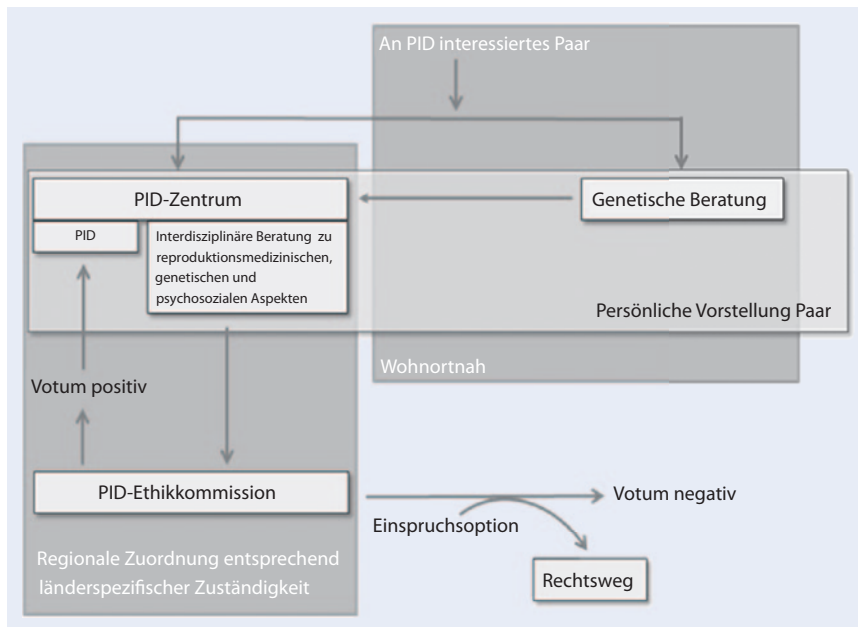
Ungeachtet der Bemühungen, mit § 3a ESchG und der Präimplantationsdiagnostikverordnung (PIDV, [27]) eine umfassende, einheitliche und v. a. eindeutige Regelung zu schaffen, besteht bereits Uneinigkeit über deren Anwendungsbereich. Eine PID kann sowohl anhand von per Trophektodermbiopsie entnommenen Trophoblastzellen als auch im Wege einer Blastomerenbiopsie erfolgen. Welche dieser verschiedenen Methoden die neue Regelung erfasst, wird unterschiedlich beurteilt.

Die Antwort auf diese Frage hängt davon ab, wie der Begriff „Zellen eines Embryos“ in § 3a ESchG zu verstehen ist. Nach der Definition des § 2 Nr. 3 PIDV [27] sind unter den Zellbegriff des § 3a ESchG ausschließlich pluripotente Zellen zu fassen. Dies veranlasste u. a. Monika Frommel zu der Auffassung, dass der

Anwendungsbereich des § 3a ESchG und damit auch die Anwendbarkeit der PIDV [27], die am 01.02.2014 in Kraft trat, samt Ausführungsbestimmungen der Länder auf eine PID per Blastomerenbiopsie beschränkt sei, wohingegen eine PID anhand von per Trophektodermbiopsie entnommenen Trophoblastzellen lediglich anhand des Missbrauchstatbestands des § 2 ESchG zu beurteilen sei. Gründe dafür seien die geringe Schutzbedürftigkeit von Trophoblastzellen sowie der Umstand, dass eine Entnahme von Trophoblastzellen zu keiner Schädigung des Embryos führe [28].

Aus den Gesetzesmaterialien ergibt sich indes, dass der Verordnungsgeber Pluripotenz als Gegensatz zur Totipotenz verstanden wissen wollte und zum vermeintlich eindeutigen Ausschluss von totipotenten Zellen aus dem Anwendungsbereich des § 3a ESchG die Pluripotenz als Abgrenzungskriterium wählte (*BR-Drucks.* 717/12, S. 16, [29]). Zudem betrifft der Regelungsauftrag des § 3a Abs. 3 S. 3 ESchG, auf dessen Grundlage die PIDV [27] erlassen wurde, ausschließlich die in den Nr. 1–4 aufgezählten Gegenstände, d. h. die Zulassung der Zentren, in denen eine PID durchgeführt werden darf (Nr. 1), die Einrichtung der Ethikkommission sowie die Genehmigung der Durchführung einer PID durch eine solche (Nr. 2) und ebenso die Meldung an und Dokumentation der PID durch die vorgesehene Zentralstelle (Nr. 3 u. 4). Nicht „in Auftrag gegeben“ wurde demgegenüber die Konkretisierung des Anwendungsbereichs der neuen Regelung. Dieser wird weiterhin „nur“ von § 3a ESchG bestimmt, der die PID als „genetische Untersuchung von Zellen eines Embryos in vitro vor seinem intrauterinen Transfer“ beschreibt. Erfasst werden von diesem Wortlaut alle zu dem Zellverband des Embryos gehörenden Zellen, also auch die das Trophektoderm der Blastozyste bildenden Trophoblastzellen.

Aus deren geringer Schutzbedürftigkeit sowie dem Umstand, dass eine Entnahme von Trophoblastzellen zu keiner Schädigung des Embryos führt, ergibt sich ebenfalls kein Argument für die Unanwendbarkeit des § 3a ESchG auf eine PID anhand von Trophoblastzellen. Schließlich dient das ESchG entgegen seiner missver-



**Abb. 2** ▲ Konkretes Vorgehen für interessierte Paare entsprechend dem Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik und der Präimplantationsdiagnostikverordnung. *PID* Präimplantationsdiagnostik

ständlichen Bezeichnung nicht in erster Linie dem Schutz des einzelnen Embryos vor dessen Vernichtung oder Verletzung seiner körperlichen Integrität. Vielmehr liegt der Hauptzweck des ESchG darin, einer Instrumentalisierung des menschlichen Lebens entgegenzuwirken, u. a., indem es eine unbegrenzte Forschung an extrakorporal-erzeugten Embryonen und eine uneingeschränkte Selektion anhand von genetischen Merkmalen verhindert. Da eine solche Selektion aber auch durch eine Untersuchung von Trophoblastzellen möglich ist, müssen diese Zellen ebenfalls von dem Zellbegriff nach § 3a ESchG erfasst werden. Daher lassen im Ergebnis weder Sinn und Zweck des Gesetzes noch dessen Wortlaut respektive die gesetzliche Systematik einen Ausschluss von der Trophektodermbiopsie aus dem Anwendungsbereich des § 3a ESchG zu (ausführlich: Frister „Zum Anwendungsbereich des § 3a ESchG“ in [30]).

Ein anderes Verständnis des Zellbegriffs würde zudem zu der Annahme führen, Gesetz- und Verordnungsgeber hätten mit viel Aufwand die PID per Blastomerenbiopsie geregelt, obwohl diese Methode – im Vergleich zur Trophektodermbiopsie – erwiesenermaßen für den Embryo das Risiko einer Schädigung beinhaltet und somit vermutlich in abseh-

barer Zeit erheblich an Relevanz verlieren wird.

### Gesetzliches Verbot und Rechtfertigungsgründe

Damit enthält § 3a Abs. 1 ESchG einen Straftatbestand, der alle Formen der PID, die zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vorgenommen werden, mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bedroht. Die PID ist jedoch nicht strafbar, wenn die Voraussetzungen des § 3a Abs. 2 ESchG vorliegen, der 2 Rechtfertigungsgründe enthält. Gemäß § 3a Abs. 2 S. 1 ESchG handelt nicht rechtswidrig, wer eine PID vornimmt, weil „auf Grund der genetischen Disposition der Frau, von der die Eizelle stammt, oder des Mannes, von dem die Spermazelle stammt, oder von beiden für deren Nachkommen das hohe Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit“ besteht. Das Gesetz fordert also hier eine konkrete medizinische Indikation. Demgegenüber lässt § 3a Abs. 2 S. 2 ESchG es scheinbar genügen, wenn die genetische Untersuchung „zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos ..., die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird“, vorgenommen wird. Doch sollte man sich vom

Wortlaut des Gesetzes nicht beirren lassen und annehmen, dass Satz 2 den Weg für ein generelles Screening ebnet. Vielmehr ist der Tatbestand dieses Rechtfertigungsgrundes dem Willen des Gesetzgebers entsprechend – nur in bestimmten Ausnahmefällen eine PID zu zulassen – dergestalt zu reduzieren, dass es auch für die Anwendung des Satzes 2 konkreter Anhaltspunkte für eine derartige Schädigung bedarf. In Betracht kommen dafür u. a. bereits erlittene Tot- oder Fehlgeburten oder nichterblich-bedingte Chromosomenstörungen, denn bei erblich bedingten Chromosomenstörungen käme bereits Satz 1 zur Anwendung. Darüber hinaus ist für die Rechtfertigung stets eine schriftliche Einwilligung der Frau, von der die Eizelle stammt, erforderlich sowie eine Durchführung der Untersuchung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik. Vor Erteilung der Einwilligung ist die Frau über die medizinischen, psychischen und sozialen Folgen der von ihr gewünschten PID aufzuklären und zu beraten (§ 3a Abs. 3. S. 1 Nr. 1 ESchG).

### Verfahrenserfordernisse

Bei Einhaltung der soeben genannten materiellen Voraussetzungen ist eine PID nicht strafbar, aber auch nicht in jedem Fall erlaubt. Es existieren schließlich noch Verfahrensvoraussetzungen, deren Nichteinhaltung eine Ordnungswidrigkeit gemäß § 3a Abs. 4 ESchG darstellt und mit einer Geldbuße in Höhe von bis zu 50.000 Euro geahndet werden kann.

### Zulassung als Zentrum für Präimplantationsdiagnostik

Zu diesen Verfahrenserfordernissen gehört u. a., dass die PID aus Gründen der Qualitätssicherung in einem speziell dafür zugelassenen Zentrum vorgenommen wird (§ 3a Abs. 3 S. 1 Nr. 3 ESchG). Die Voraussetzungen für die Zulassung eines solchen Zentrums ergeben sich aus § 3 PIDV [27]. Dessen Qualifikationsanforderungen betreffen insbesondere den reproduktionsmedizinischen und den genetischen Bereich der Einrichtung (§ 3 Abs. 2 S. 1 Nr. 4, 5 PIDV) sowie das dort tätige Personal (§ 3 Abs. 2 S. 1 Nr. 2 PIDV; [27]). Daneben muss das Zentrum über

**Tab. 5** Aktueller Stand der länderspezifischen Umsetzung des Gesetzes zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik und der Präimplantationsdiagnostikverordnung

Bundesland	PID-Zentren	Für das PID-Zentrum zuständige Ethikkommission
Hamburg, Brandenburg, Bremen, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Schleswig-Holstein	Je ein PID-Zentrum in Lübeck und Hamburg zugelassen	Gemeinsame PID-Ethikkommission Nord bereits konstituiert mit Geschäftsstelle an der Ärztekammer Hamburg
Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen, Thüringen	k.A.	Gemeinsame PID-Ethikkommission wird derzeit eingerichtet
Berlin, eigene Regelung durch Berliner Senat beschlossen	k.A.	Eigene PID-Ethikkommission geplant mit Geschäftsstelle am Landesamt für Gesundheit und Soziales
Nordrhein-Westfalen, Regelung in eigenem PID-Gesetz (PIDG NRW)	Zulassung von 2 PID-Zentren geplant	Eigene PID-Ethikkommission geplant mit Geschäftsstelle an der Ärztekammer Nordrhein
Bayern, Regelung durch eigene bayerische PID-Verordnung (BayAGPIDV)	Zulassung mehrerer PID-Zentren geplant, voraussichtlich Ende 2014/Anfang 2015	Eigene PID-Ethikkommission geplant mit Geschäftsstelle am Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege
k.A. keine Angabe, PID Präimplantationsdiagnostik.		

geeignete interne und externe Qualitätssicherungsmaßnahmen (§ 3 Abs. 2 S. 1 Nr. 1 PIDV, [27]) verfügen. Welche Behörde für die Prüfung des Antrags und die Erteilung der entsprechenden Zulassung zuständig ist, ist wiederum in den Ausführungsbestimmungen der einzelnen Länder geregelt.

### Votum der Ethikkommissionen

Besondere Bedeutung ist darüber hinaus dem Erfordernis eines zustimmenden Votums einer interdisziplinär zusammengesetzten Ethikkommission nach § 3a Abs. 3 S. 1 Nr. 2 ESchG beizumessen. Diese prüft die Einhaltung der bereits genannten Voraussetzungen des Absatzes 2. Die näheren Bestimmungen zur Einrichtung, Zusammensetzung, Verfahrensweise und Finanzierung dieser Ethikkommissionen finden sich ebenfalls in der PIDV [27] und den jeweiligen Regelungen der Länder.

Anlass zu Bedenken gibt in diesem Zusammenhang der in § 6 Abs. 4 S. 1 PIDV statuierte Beurteilungsmaßstab, wonach bei der Prüfung der Voraussetzungen des § 3a Abs. 2 ESchG die „im konkreten Einzelfall maßgeblichen psychischen, sozialen und ethischen Gesichtspunkte“ zu berücksichtigen sind. Schließlich ergibt sich die Rechtfertigung nach § 3a Abs. 2 ESchG bereits unmittelbar aus dem hohen Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit bzw. einer Tot- oder Fehlgeburt, ohne dass es – anders als bei einem Schwangerschaftsabbruch nach Maßgabe des § 218a Abs. 2 des Strafgesetzbuches (StGB, [31]) – einer Zumutbarkeitsprüfung bedürfte. Auf eine solche läuft § 6 Abs. 4 S. 1 PIDV [27], seiner Formulierung

nach zu urteilen, jedoch hinaus. Die Regelung vermittelt damit den Eindruck, die Zustimmung der Ethikkommission könnte trotz Vorliegen der Voraussetzungen nach § 3a Abs. 2 ESchG wegen der im konkreten Einzelfall zumutbaren Belastung versagt werden. Ähnliches gilt für die Regelung des § 6 Abs. 2 Nr. 4 PIDV [27], demzufolge die Antragsberechtigte von der Ethikkommission im Rahmen der Antragsprüfung mündlich angehört werden kann. Denn zu welchem Zweck sollte die Anhörung der Antragstellerin angestrebt werden, wenn nicht um zu ermitteln, aus welchen Gründen diese eine PID wünscht? Alle anderen zulässigkeitsrelevanten Aspekte sollten sich schließlich aus den vorzulegenden medizinischen Befunden und ärztlichen Beurteilungen ergeben (zu den Voraussetzungen für einen Antrag auf Durchführung im Einzelnen: § 5 PIDV, [27]). Es steht zu befürchten, dass diese Regelungen der PIDV in der Praxis zu Missverständnissen hinsichtlich des von den Ethikkommissionen anzulegenden Beurteilungsmaßstabs führen werden. Rechtlich sind sie dafür aber ohne Bedeutung, weil sich der Regelungsauftrag des § 3a Abs. 3 S. 3 ESchG – wie schon im Zusammenhang mit der Bestimmung des Zellbegriffs dargelegt – ausschließlich auf die Regelung des Verfahrens (§ 3a Abs. 3 S. 3 Nr. 1–4 ESchG) bezieht und der Verordnungsgeber somit zu einer Ausweitung des Entscheidungsspielraums seitens der Ethikkommission gar nicht berechtigt ist. Die Zustimmung der Ethikkommission hängt nach wie vor ausschließlich von der Erfüllung der Voraussetzungen des § 3a Abs. 2 ESchG ab.

Die Entscheidung der Ethikkommission ist ein Verwaltungsakt im Sinne des § 35 S. 1 des Verwaltungsverfahrensgesetzes (VwVfG, BR-Drucks. 717/12, S. 30, [29]), was zur Folge hat, dass im Fall einer Versagung der Zustimmung der Verwaltungsrechtsweg beschritten werden kann. Der bei Vorliegen der Voraussetzungen des § 3a Abs. 2 ESchG bestehende Anspruch auf Erteilung eines zustimmenden Votums kann dann erforderlichenfalls im Wege des Widerspruchs, jedenfalls aber per Verpflichtungsklage nach § 42 Abs. 1 VwGO [32] geltend gemacht werden. Zudem ist bei gegebener Eilbedürftigkeit je nach Einzelfall auf Antrag der Erlass einer einstweiligen Anordnung nach § 123 VwGO denkbar.

### Verantwortliche Umsetzung in Deutschland und Ausblick

Die juristischen Rahmenbedingungen für eine auf Ausnahmefälle begrenzte Zulassung der PID sind also weitestgehend geschaffen und ebnet trotz teils missverständlicher Formulierungen den Weg für einen geregelten Umgang mit dieser Art der genetischen Untersuchungen. Ob sich allerdings trotz der Delegation einiger Regelungen im Bereich der Zulassung von PID-Zentren und der Einrichtung der Ethikkommission auf die Länder eine, wie ursprünglich beabsichtigt, bundesweit einheitliche Praxis erzielen lässt, bleibt abzuwarten. Jedenfalls wird neben der weiterhin zulässigen PKD eine genetische Untersuchung auch an Trophektodermzellen des Embryos in Deutschland ausschließlich an einem zugelassenen



nen PID-Zentrum und nach zustimmendem Votum der zuständigen PID-Ethikkommission auf Einzelantrag des Paares möglich sein. Diese sehr strenge Regelung setzt bereits die formalen Zugangsvoraussetzungen für das einzelne Paar sehr hoch an. Welche medizinischen Fragestellungen konkret dann von den PID-Ethikkommissionen zustimmend bewertet werden, bleibt abzuwarten. In jedem Fall schafft die gesetzliche Regelung in Deutschland Rechtssicherheit für die Paare selbst und auch die involvierten medizinischen Fachdisziplinen, einschließlich des Rechtswegs im Fall eines ablehnenden Votums der PID-Ethikkommission. Konkret ergibt sich für interessierte Paare in Deutschland der in **Abb. 2** dargestellte Algorithmus.

Problematisch ist die sehr hohe **finanzielle Belastung** der Paare, denn eine Regelung zur Kostenübernahme durch gesetzliche oder private Krankenkassen gibt es bisher nicht. Hierbei fallen nicht nur Kosten für die Kinderwunschbehandlung

und die genetische Diagnostik an; zusätzlich ist auch das Antragsverfahren an die Ethikkommission kostenpflichtig. Diese hohe Kostenbelastung trifft gerade Paare, die ohnehin schon eine überdurchschnittliche und vielschichtige Belastung durch ihr eigenes Erleben und ihre Erfahrungen mit der familienspezifischen Erkrankung tragen. Wünschenswert wäre hier eine pragmatische Lösung ohne zusätzliche formale Hürden, z. B. in Form mindestens einer Gleichstellung mit den aktuellen Regelungen zur anteiligen Kostenübernahme für Kinderwunschpaare generell.

Aktuell wurden auf Länderebene die Einrichtung von PID-Ethikkommissionen und die Zulassung von PID-Zentren unterschiedlich geregelt oder bereits realisiert (**Tab. 5**), sodass für Ende 2014/Anfang 2015 mit einer praktischen Umsetzung gerechnet werden kann. Alle zugelassenen PID-Zentren sind der Zentralstelle am Paul-Ehrlich-Institut durch die Länderbehörden zu melden (<http://www.pei.de>), dort sind am 30.09.2014 nur die

beiden PID-Zentren in Hamburg und Lübeck gemeldet.

Ausgesprochen wünschenswert ist, dass die Entscheidungen der verschiedenen PID-Ethikkommissionen zu vergleichbaren Fragestellungen nicht zu weit auseinanderliegen. Hierzu kann eine gute Zusammenarbeit mit regelmäßigem Austausch zwischen den Kommissionen beitragen.

Auch zwischen den genetischen Partnern der zugelassenen PID-Zentren sollte eine gute und transparente Zusammenarbeit angestrebt werden, um

- PID-Anfragen und insbesondere auch die Etablierung von Testsystemen für sehr seltene monogen-erbliche Erkrankungen bereits vor Antragstellung der Paare an die Ethikkommissionen abzustimmen, um anfragenden Paaren in Deutschland ein möglichst breites Spektrum an Diagnostik zur Verfügung stellen zu können,

## Hier steht eine Anzeige.

- systematisch nicht nur entsprechend dem PID-Gesetz, sondern v. a. auch mit dem Ziel einer Optimierung der Behandlungsergebnisse prospektiv, alle begonnenen Behandlungszyklen mit ihren Ergebnissen zu erfassen, z. B. durch Einbindung in das deutschlandweit breit eingesetzte *RecDate*-System der Reproduktionsmediziner,
- standardisiert Daten zur Entwicklung der Kinder nach PID an Trophektoderm zu sammeln, die auch international bisher nicht verfügbar sind.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. rer. nat. A. Hehr

Zentrum für Humangenetik Regensburg  
PID-Labor  
Luitpoldstr. 4, 93047 Regensburg  
pid@humangenetik-regensburg.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** A. Hehr, H. Frister, S. Fondel, S. Krauß, C. Zuehlke, Y. Hellenbroich, U. Hehr, und G. Gillissen-Kaesbach geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

### Literatur

1. Traeger-Synodinos J, Coonen E, De Rycke M, Moutou C, SenGupta S, Goossens V (2014) O-042 Data from the ESHRE PGD Consortium: ESHRE annual meeting, 29.06–02.07.2014, München
2. Moutou C, Goossens V, Coonen E, Rycke M de, Kokkali G, Renwick P, Sengupta SB, Vesela K, Traeger-Synodinos J (2014) ESHRE PGD Consortium data collection XII: cycles from January to December 2009 with pregnancy follow-up to October 2010. *Hum Reprod* 29(5):880–903
3. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM (1990) Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 5(7):826–829
4. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM (1990) Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 344(6268):768–770
5. Dokras A, Sargent IL, Gardner RL, Barlow DH (1991). Human trophectoderm biopsy and secretion of chorionic gonadotropin. *Hum Reprod* 6(10):1453–1459
6. Vos A de, Staessen C, De Rycke M, Verpoest W, Haentjens P, Devroey P, Liebaers I, Van de Velde H (2009) Impact of cleavage-stage embryo biopsy in view of PGD on human blastocyst implantation: a prospective cohort of single embryo transfers. *Hum Reprod* 24(12):2988–2996
7. Sermon KD, Michiels A, Harton G, Moutou C, Reppling S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K, Viville S, Wilton L, Harper JC (2007) ESHRE PGD Consortium data collection VI: cycles from January to December 2003 with pregnancy follow-up to 2004. *Hum Reprod* 22(2):323–336
8. Geraedts J, Handyside A, Harper J, Liebaers I, Sermon K, Staessen C, Thornhill A, Vanderfaeillie A, Viville S (1999) ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Hum Reprod* 14(12):3138–3148
9. Harton GL, Harper JC, Coonen E, Pehlivan T, Vesela K, Wilton L (2011) ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. *Hum Reprod* 26(1):25–32
10. Harton GL, de Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Harper JC (2011) ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 26(1):33–40
11. Handyside AH, Harton GL, Mariani B, Thornhill AR, Affara N, Shaw M, Griffin DK (2010) Karyomapping: a universal method for genome wide analysis of genetic disease based on mapping cross-overs between parental haplotypes. *J Med Genet* 47(10):651–658
12. Treff NR, Fedick A, Tao X, Devkota B, Taylor D, Scott RT (2013) Evaluation of targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic diagnosis of monogenic disease. *Fertil Steril* 99(5):1377–1384
13. Geraedts JP (2010) Does additional hybridization also improve preimplantation genetic screening results? *Expert Rev Mol Diagn* 10(8):981–985
14. Wilton L, Thornhill A, Traeger-Synodinos J, Sermon KD, Harper JC (2009) The causes of misdiagnosis and adverse outcomes in PGD. *Hum Reprod* 24(5):1221–1228
15. Harper J, Coonen E, Rycke M de, Fiorentino F, Geraedts J, Goossens V, Harton G, Moutou C, Pehlivan-Budak T, Renwick P, Sengupta S, Traeger-Synodinos J, Vesela K (2010) What next for preimplantation genetic screening (PGS)? A position statement from the ESHRE PGD Consortium Steering Committee. *Hum Reprod* 25(4):821–823
16. van Echten-Arends J, Mastenbroek S, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Heinemann MJ, van der Veen F, Repping S (2011) Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: a systematic review. *Hum Reprod Update* 17(5):620–627
17. Mertzaniidou A, Wilton L, Cheng J, Spits C, Vanneste E, Moreau Y, Vermeesch JR, Sermon K (2013) Microarray analysis reveals abnormal chromosomal complements in over 70 % of 14 normally developing human embryos. *Hum Reprod* 28 (1): 256–264.
18. Bazrgar M, Gourabi H, Valojerdi MR, Yazdi PE, Baharvand H (2013) Self-correction of chromosomal abnormalities in human preimplantation embryos and embryonic stem cells. *Stem Cells Dev* 22(17):2449–2456
19. Edwards RG (2004) Ethics of PGD: thoughts on the consequences of typing HLA in embryos. *Reprod Biomed Online* 9(2):222–224
20. Fiorentino F, Biricik A, Karadayi H, Berkil H, Karlikaya G, Sertyel S, Podini D, Baldi M, Magli MC, Gianaroli L, Kahraman S (2004) Development and clinical application of a strategy for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders combined with HLA matching. *Mol Hum Reprod* 10(6):445–460
21. Smeets HJ (2013) Preventing the transmission of mitochondrial DNA disorders: selecting the good guys or kicking out the bad guys. *Reprod Biomed Online* 27(6):599–610
22. Jacobs LJ, Wert G de, Geraedts JP, Coo IF de, Smeets HJ (2006) The transmission of OXPHOS disease and methods to prevent this. *Hum Reprod Update* 12(2):119–136
23. Deutsches IVF Register (DIR) (2010) Jahrbuch 2009. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7(6):470–497
24. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG), G. v. 13.12 (1990) BGBl. I S. 2746; zuletzt geändert durch Artikel 1 G. v. 21.11.2011. BGBl. I S. 2228; Geltung ab 01.01.1991
25. Urteil des 5. Strafsenats des BGH vom 06.07.2010 (Az.: 5 StR 386/09)
26. Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikgesetz – PräimpG) G. v. 21.11 (2011) BGBl. I S. 2228; Geltung ab 08.12.2011
27. Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV) V. v. 21.02.2013. BGBl. I S. 323; Geltung ab 01.02.2014
28. Frommel M (2013) Die Neuregelung der Präimplantationsdiagnostik durch § 3a Embryonenschutzgesetz. *JZ* 2013:488–495
29. Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV). BR Drs-Nr: 717/12, 14.11.2012
30. Frister H (2014) Zum Anwendungsbereich des § 3a ESchG. In: Dencker F, Galke G, Voßkuhle A (Hrsg) Festschrift für Klaus Tolksdorf. Zum 65. Geburtstag. Heymanns, Köln, S 223–234
31. Strafgesetzbuch (StGB), Ausfertigungsdatum 15.05.1871, Strafgesetzbuch in der Fassung der Bekanntmachung vom 13. November 1998. BGBl. I S. 3322, das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 23. April 2014 (BGBl. I S. 410) geändert worden ist
32. Verwaltungsgerichtsordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 19.03.1991 (BGBl. I S. 686) zuletzt geändert durch Gesetz vom 08.07.2014. BGBl. I S. 890 m. W. v. 16.07.2014