

Medizinische Aspekte der Präimplantationsdiagnostik

Mit der ersten Geburt eines Kindes nach In-vitro-Fertilisation im Jahre 1978 war gleichzeitig die Voraussetzung für eine Präimplantationsdiagnostik geschaffen worden. Wir verstehen darunter die Untersuchungen an einem Embryo („Embryobiopsie“) in vitro vor dem intrauterinem Transfer und damit vor der Implantation in die Gebärmutter Schleimhaut mit dem Ziel, anhand von Veränderungen des Erbgutes eine mögliche schwere Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Erstmals wurde sie 1990 von Handyside und Mitarbeiter in Zusammenhang mit der Geschlechtsbestimmung durchgeführt. Durch die Weiterentwicklung genetischer Untersuchungstechniken können heute im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik differenzierte Aussagen über Veränderungen des Erbgutes gegeben werden. Eine weitere Voraussetzung für die Opti-

mierung der Methode war die erfolgreiche Durchführung der intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI-Therapie) im Rahmen der IVF-Behandlung durch Palermo 1992. Durch dieses Verfahren konnte die Störanfälligkeit der Präimplantationsdiagnostik durch Kontaminationen (ad-

härente Spermien) beseitigt werden. Die Präimplantationsdiagnostik ist in 10 europäischen Ländern (Belgien, Dänemark, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweden, Spanien) zugelassen, des Weiteren in den Vereinigten Staaten und Australien.

Tabelle 1

Das **Embryonenschutzgesetz** (1.1.1991) verbietet die Präimplantationsdiagnostik,

- da Zellen (Blastomere) eines frühen Embryos totipotent sind (und somit wieder einen potentiellen Embryo darstellen). Die Untersuchung würde somit einen Embryo "töten" (§ 8 Abs. 1).
- da durch die Entnahme einer totipotenten Eizelle de facto der erste Schritt einer künstlichen Mehrlingsbildung ("Klonen") bewirkt wurde (§ 6).
- da mehr Eizellen befruchtet werden, als innerhalb eines Zykluses übertragen werden können (§ 1 Abs. 1, Ziffer 5).
- da ein Embryo gezeugt wird, der nicht zu seinem Erhalt dienendem Zwecke verwendet wird (§ 2, Abs. 1).

Verboten ist sie in Deutschland, Österreich, der Schweiz und Portugal. Weltweit sind derzeit ca. 250 Kinder geboren, bei denen eine Präimplantationsdiagnostik durchgeführt wurde.

In Deutschland verbietet das Embryonenschutzgesetz die Präimplantationsdiagnostik. Ein Embryo ist nach diesem Gesetz wie folgt definiert: „Ein Embryo ist die bereits befruchtete Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an. Eine jede dem Embryonen entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.“

Die verschiedenen, in Tabelle 1 vermerkten Punkte verbieten nach dem deutschen Embryonenschutzgesetz die Anwendung der Präimplantationsdiagnostik.

Die Vorgehensweise und Methodik sind in Tabelle 2 festgehalten (Tabelle 2).

Tabelle 2

Präimplantationsdiagnostik – Embryobiopsie –

Methodik

- IVF+ICSI, um Fehldiagnostik durch adhärenzte Spermien zu verhindern
- am 3. Tag Eröffnung der Zona pellucida (mechanisch, chemisch, lasertechnisch)
- Entnahme von 2 Blastomeren eines 6 - 8 Zellembryos (Dauer: 10 Min.)
- genetische Untersuchung (Dauer: 3 - 10 h)
- Transfer bzw. Verwerfung des Embryo

Nach einer In vitro Fertilisation mit einer intracytoplasmatischen Spermieninjektion wird am dritten Tag die den Embryo (6-8 Zeller) umgebende Zona pellucida eröffnet. Es werden zwei Zellen (Blastomeren) entnommen und diese einer genetischen Untersuchung unterzogen. Dabei kommt hauptsächlich die FISH- und

PCR-Technik zur Diagnostik von Chromosomen- bzw. Genveränderungen zur Anwendung. Mit Abschluss der Diagnostik kann in einem Prozentsatz von ca. 97 bis 99 % eine Erkrankung exakt diagnostiziert und entschieden werden, ob der Embryo der Frau transferiert werden kann. Absolute Indikationen für die Anwendung der Präimplantationsdiagnostik wäre bei schwerwiegenden erblichen Erkrankungen im Rahmen von monogenen Erbkrankheiten (zum Beispiel Mukoviszidose) und unblancierten oder balancierten Chromosomentranslokationen gegeben. Darüber hinaus eröffnet die Methodik das Feld auch für weitere Untersuchungen, zum Beispiel B. für die prädiktive Diagnostik von Erbkrankheiten, die erst im späteren Lebensalter auftreten oder für die IVF-Behandlung von älteren Frauen.

Es wird davon ausgegangen, dass deutschlandweit pro Jahr ca. 600 bis 1800 Paare diese Behandlung wünschen könnten. Neben der zur Zeit üblichen Pränataldiagnostik (Chorionzottenbiopsie oder Amniocentese), bei der gewonnenes Material einer genetischen Untersuchung unterzogen wird, erfolgt bei ausgeprägten genetischen Erkrankungen zumeist erst in der 16. bis 18. Woche eine Schwangerschaftsbeendigung. Diese „Schwangerschaft auf Probe“ ist eine enorme psychische und physische Belastung für die Frau. Um den Frauen dieses Leid zu ersparen, wurde das Verfahren der Präimplantationsdiagnostik entwickelt. Dieses ist jedoch auch mit Risiken verbunden, die durch die notwendig werdende IVF-Behandlung bedingt sind (Hormonstimulation, Follikelpunktion, Überstimulation, Mehrlinge). Die Erfolgsrate („baby take home-Rate“) eines Zyklus nach Präimplantationsdiagnostik beträgt ca. 15 %.

Da die Präimplantationsdiagnostik in Deutschland verboten ist, ergibt sich die Frage, ob mit anderen Methoden ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden kann. Hierbei wäre erstens die Präimplantationsdiagnostik durch eine Blastozystenbiopsie zu nennen. Bei diesem Vorgehen werden zu einem späteren Zeitpunkt (nach

dem dritten Tag) mit der gleichen Methodik die Untersuchungen durchgeführt. Nach Embryonenschutzgesetz wäre dies erlaubt, weil die embryonalen Zellen in dieser Phase nicht mehr totipotent sind. Allerdings ist die Entnahme von Blastomeren ohne Kontamination von anderen Erbmaterial durch die Kompaktifizierung der Zellen in diesem Stadium erschwert, was die Fehlerquote erhöht. Außerdem sind mit dieser Methode bisher noch keine Schwangerschaften erzielt worden.

Eine andere Alternative wäre die Polkörperdiagnostik, die erstmals von Verlinsky und Mitarbeiter 1990 durchgeführt wurde. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, dass nur genetische Störungen der Frauen erkannt werden können. Aus oben genannten Gründen besteht also derzeit keine Alternative zur Präimplantationsdiagnostik. Nur durch eine Gesetzesänderung wäre eine Präimplantationsdiagnostik möglich. Eine Zulassung der Präimplantationsdiagnostik würde eine Reihe von ethischen, sozialen, rechtlichen Fragen aufwerfen, wie zum Beispiel: Wo soll die Indikation für den Einsatz des Verfahrens liegen? Wer soll die Entscheidung zur Durchführung des Verfahrens

Tabelle 3

Ist eine Routine-Präimplantationsdiagnostik zu befürchten ?

Ein PID-Screening ist nicht sinnvoll, da

- jeder Mensch ca. 6 autosomal-rezessive erbliche Erkrankungen hat.
- die überwiegende Mehrzahl aller genetischen Erkrankungen multifaktorell vererbt werden.
- eine biologische Unsicherheit der Diagnostik (Mosaikbildung) besteht.
- die "baby take home rate" einer IVF/ICSI nur bei ca. 15 % liegt.
- der Gesamtaufwand (IVF/ICSI+PID) nicht bezahlbar wäre.

treffen? Wer entscheidet über die Auswahl der Embryonen? usw. Ängste, durch eine Präimplantationsdiagnostik das Kind nach Maß zu zeugen, sind nicht begründet, da die meisten Erkrankungen und Eigenschaften polygenetisch determiniert werden. Aus diesem Grunde besteht auch keine Gefahr, dass die Präimplantationsdiagnostik ein Screeningverfahren wird (Tabelle 3). Auch wird sie die Pränataldiagnostik nicht gänzlich verdrängen. Mit der Einführung der Präimplantationsdiagnostik würde das Methodenspektrum

zur frühzeitigen Erkennung von Erbkrankheiten erweitert werden und das aufgeklärte Paar könnte selbst nach umfangreicher Aufklärung die Vorgehensweise mitbestimmen.

Zusammenfassung anlässlich des Vortrages zur 25. Kammerversammlung der Sächsischen Landesärztekammer am 9. 11. 2001 in Dresden

Literatur beim Verfasser
Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. habil. Henry Alexander
Universitätsklinikum Leipzig,
Universitätsfrauenklinik
Philipp-Rosenthal-Straße 55, 04103 Leipzig

Im „Ärzteblatt Sachsen“, Heft 12/2001, Seite 544, hat Herr Prof. Dr. med. habil. Rolf Haupt die ethischen Aspekte der Präimplantationsdiagnostik auf der Grundlage der Meinungsbildung der Ethikkommission der Sächsischen Landesärztekammer unseren Lesern bereits vermittelt.