

Präimplantationsdiagnostik

1. Was ist PID?

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) ist ein diagnostisches Verfahren, bei dem außerhalb des Körpers (in vitro, im Reagenzglas) erzeugte menschliche Embryonen vor dem Einsetzen in die Gebärmutter der Frau auf genetische Fehler und Anomalien untersucht werden. Ziel der Untersuchung ist es, jene Embryonen auszusondern, die Träger von Defekten oder unerwünschten Merkmalen sind (Chromosomenanomalien oder genetisch erkennbare krankheitsrelevante Mutationen). Sie kann auch der Selektion von Embryonen mit erwünschten Merkmalen (Geschlecht, Organ- und Gewebespende) dienen. Die PID erfordert die Bereitstellung mehrerer Embryonen, um so genügend „Ausgangsmaterial“ zu haben. Das Verfahren ist an eine IVF gebunden.

Da keine Therapien vorhanden sind, stellt PID eine eugenische Maßnahme dar, die in der Selektion von Menschen im Embryonalstadium besteht.

1990 kam in Großbritannien erstmals ein Mädchen nach Selektion durch PID zur Welt. Seither steigt die Zahl der Zentren, in denen PID durchgeführt wird, laufend an.

2. Die Methoden

PID setzt das Verfahren der künstlichen Befruchtung (IVF, vgl. IMABE-Info Künstliche Befruchtung I+II) voraus. Kommt es zu einer Befruchtung, werden die entstandenen Embryonen mehrere Tage kultiviert. PID wird meistens am 2. oder 3. Tag der Embryonalentwicklung (4- bis 8-Zellstadium) und vor der Ausbildung der Zellkontakte (Kompaktifizierung der Blastomeren) angesetzt.

Dabei werden ein oder zwei Blastomeren vom Embryo entnommen (Embryobiopsie) und einer molekulargenetischen Untersuchung unterzogen. Im Wesentlichen stehen dafür je nach vermuteter Krankheit zwei Verfahren zur Verfügung: die Fluoreszenz-in-situ (FISH) und die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR).

ad PCR): Sie ist eine Methode, die zur Untersuchung von monogenen Erbkrankheiten eingesetzt wird. Mittels PCR werden einzelne Gene, die in einer Zelle enthalten sind, tausendfach vermehrt („amplifiziert“). Sie werden mit fluoreszierenden Farbstoffen oder mit radioaktiven Substanzen markiert und so sichtbar gemacht. Der Vergleich mit einem Kontrollgen ermöglicht es, Veränderungen im untersuchten Gen festzustellen. PCR ist hochempfindlich, was aber auch Nachteile bringt, denn die kleinste Kontamination (z. B. eine mikroskopisch kleine Hautschuppe des Forschers im Reagenzglas) verfälscht das Ergebnis. Diese Verfälschung kann nur durch Kontrollversuche festgestellt werden. Da für die Analyse nur eine oder maximal zwei embryonale Zellen zur Verfügung stehen, ist die Ausbeute der Amplifikation bei der PCR an Einzelzellen niedrig.

ad FISH): Sie ist eine genetische Untersuchungsmethode, mit der sich chromosomale Fehlverteilungen (Aberrationen/Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl oder strukturelle Abweichungen einzelner Chromosome) sowie das Geschlecht des Embryos feststellen lassen. Die mit 62 Prozent häufigste Indikation für PID ist die Aneuploidie, also numerische „Fehler“ der Chromosomenzahl.

Das praktische Problem der FIHS ist ihre schwache Aussagekraft in Bezug auf Chromosomenanomalien. So zeigt sich, dass auffällige Chromosomensätze am 3. Tag feststellbar, aber u.U. am 5. Tag nicht mehr vorhanden sind. Aufgrund von Mosaikbildungen können sich „gesunde“ und „kranke“ Chromosomensätze in den verschiedenen Zellen ein und desselben Embryos befinden. Eine 2016 publizierte Studie zeigt im Tierversuch, dass sich Embryonen zu völlig gesunden Individuen entwickelten, selbst wenn chromosomale Abweichungen im PID-Test bestanden hatten.

Sonderform: Polkörperchendiagnostik (PKD)

Eine Sonderform der PID stellt die sog. Polkörperchendiagnostik (PKD) dar. Im Unterschied zu der herkömmlichen PID wird dabei nicht das embryonale Erbgut analysiert, sondern das Erbgut der Eizelle zum Zeitpunkt des Vorkernstadiums. Die Untersuchung der Polkörperchen einer Eizelle, welche ebenfalls genetisches Material enthält, lässt einen Schluss auf die chromosomale Ausstattung des zukünftigen Embryos zu. Durch die mögliche Fehlverteilung in dieser Phase können Aneuploidien (s. o.) entstehen.

Unmittelbar vor dem Eisprung (Ovulation) teilt sich die Eizelle im Rahmen der 1. Reifeteilung und schleust die Hälfte (23) ihres doppelten Chromosomensatzes (46) an die Zelloberfläche in Form des Polkörperchens aus. Dieses ist dann unter dem Mikroskop als kleine Kugel in dem Spalt zwischen Eizelle und Eizellhülle erkennbar. Nach dem Eindringen der Samen in die Eizelle erfolgt die 2. Teilung des bereits einfachen (haploiden) Chromosomensatzes der Eizelle in jeweils zwei Chromatiden, woraus das 2. Polkörperchen resultiert, das ausgeschleust wird. Diese 2. Teilung geschieht im Vorkernstadium, also vor der Kernverschmelzung der beiden Zellen. Das Polkörperchen wird mit einer Glaspipette abgesaugt und für die Untersuchung weiterverwendet. Dazu muss allerdings die Eizellhülle (Zona pellucida) durchstoßen werden.

Die PKD wird im Rahmen der IVF angewandt, um bei älteren Frauen nach mehreren erfolglosen IVF-Versuchen die „richtigen

Eizellen“ auszuwählen und die Chancen einer Einnistung zu erhöhen oder bei der Mutter nach vorherigen Fehlversuchen oder bei gewissen genetischen Prädispositionen in der Familie, um genetisch verdächtige Eizellen vor der Implantation zu eliminieren.

Eine deutliche Verbesserung der Schwangerschaftsraten lässt sich mit dieser Methode nicht erzielen, allenfalls ist es möglich, die Rate der Fehlgeburten zu vermindern. Auch in Österreich wird diese Methode von IVF-Zentren angewendet.

3. Ersetzt PID die Pränatale Diagnostik?

Die Beispiele zeigen, dass auch bei weiterer methodischer Fortentwicklung der PID davon auszugehen ist, dass sie auf Grund der eingeschränkten diagnostischen Genauigkeit und wegen der Probleme bei der Diagnostik an Einzelzellen auch in Zukunft keinen Ersatz für die pränatale Diagnostik darstellt (vgl. *IMABE-Info: Pränatale Diagnostik*). Reproduktionsmediziner raten eindringlich, auch nach einer PID zur Absicherung (es kann auch ein fälschlich als „gesund“ eingestuftes Embryo implantiert worden sein) eine pränatale Diagnostik vorzunehmen, sodass die Frau ggfalls noch eine Abtreibung vornehmen lassen kann. .

4. Welche Krankheit rechtfertigt einen „Embryonencheck“?

Als Einsatzgebiet der PID werden monogene Erbkrankheiten (wie z. B. die Bluterkrankheit, Mukosviszidose, Sichelzellanämie und Thalassämien) genannt oder numerische und strukturelle Chromosomenanomalien (etwa überzählige oder fehlende Chromosomen, wie z. B. beim Down-Syndrom, Klinefelter-Syndrom). Man kann PID auch zur prädiktiven Diagnostik von Erbkrankheiten einsetzen, die erst später im Leben auftreten werden, wie z. B. bei Chorea Huntington, einer neurodegenerativen Krankheit, die meist erst ab dem 40. Lebensjahr ausbricht.

Letztlich gibt es aber keinen gesellschaftlichen Konsens darüber, welche Krankheiten in eine Indikationsliste aufgenommen werden sollen, um PID und damit die Zustimmung zum Aussortieren betroffener Menschen zu legitimieren. Ein

Indikationsmodell („Watch-Liste“ von Krankheiten) ist praktisch undurchführbar, weil sie dem Diskriminierungsverbot widerspricht.

Weitere Einsatzgebiete der PID sind das Screening aller Embryonen, die mittels IVF gezeugt werden, auf bestimmte unerwünschte Auffälligkeiten wie z.B. Chromosomenveränderungen, auch ohne bekannte erbliche Belastung der Eltern. Damit soll die Erfolgsrate der IVF erhöht werden.

Außerdem lässt sich mittels PID das Geschlecht des Kindes bestimmen oder sog. „Retterkinder“ heraussuchen, die als Gewebespende für ein krankes Geschwisterkind passen.

5. Belastungen und Risiken

Die PID ist eine junge Technik, bei der die erheblichen theoretischen Risiken nicht genau evaluiert werden können. Einschlägige Studien zu dieser Frage fehlen. Daher ist die Frage, ob die Kinder, die nach einem solchen invasiven Eingriff (Biopsie) geboren werden, Schädigungen aufweisen, die sich auf den präimplantativen Eingriff zurückführen lassen, ungeklärt. Ausgeschlossen ist dies jedenfalls nicht.

Zu den Biopsierisiken kommen noch die Risiken der IVF für das Kind und für die Frau, sowie ganz besonders jene der Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), die vornehmlich im Zusammenhang mit PID verwendet wird. Sie bedeuten erhöhte Belastungen und Gefährdungen für Frau und Kind. Eine in *Fertility&Sterility* 2016 publizierte Studie zeigt, dass das ICSI-Verfahren im Vergleich zur IVF ein beinahe vierfach erhöhtes Risiko für Komplikationen aufweist (vgl. *IMABE-Info „Künstliche Befruchtung I/2017“*). Genaue Informationen zur langfristigen Gesundheit nach künstlicher Befruchtung und PID sind auch aus medizinischer und ethischer Sicht geboten.

6. Kann PID die Schwangerschaftsrate steigern?

Laut der *Europäischen Gesellschaft für Humanreproduktion und Embryologie* (ESHRE) bewegen sich die Schwangerschaftsraten pro Embryotransfer nach PID in der gleichen Größenordnung wie nach IVF ohne PID.

Bislang gibt es 11 randomisierte Studien, die untersuchten, ob die IVF-Schwangerschaftsrate nach PID stiegen. Ergebnis: Es konnte kein positiver Zusammenhang belegt werden. Dennoch wird das Screening mit PID inzwischen

routinemäßig bei IVF angeboten, was innerhalb der Reproduktionsmedizin zu scharfer Kritik führte. Harper und Brown (*Reproductive BioMedicine* 2012) deuten an, dass kommerzielle Erwägungen eine Rolle bei der Förderung von Techniken spielen könnten.

Auch fehlt bis heute der wissenschaftliche Nachweis, wonach der Gencheck und die Selektion von Embryonen tatsächlich die Chance auf eine Schwangerschaft nach drei Fehlgeburten erhöht. Dennoch wird PID dann als quasi Hoffnungsanker für Frauen angeboten, wie dies seit der Novellierung des Fortpflanzungsmedizingesetzes 2015 (FMedRÄG) auch in Österreich erlaubt ist.

2007 wurde im *New England Journal of Medicine* eine umfangreiche Studie publiziert, die die Sinnhaftigkeit der PID aus medizinischer Sicht in Frage stellte. Entgegen den etablierten Meinungen kam die Forschergruppe von Mastenbroek et al. zum Schluss, dass die PID die Erfolgsaussichten auf eine ausgetragene Schwangerschaft nicht erhöht. Unter 206 Frauen, die bei ihren Embryonen eine PID vornehmen ließen, kam es in 49 Fällen zu einer Lebendgeburt (24%); in der anderen Gruppe von 202 Frauen ohne PID wurden 71 Lebendgeburten beobachtet (35%), dies entspricht einem Unterschied von 11% Lebendgeburten mehr zu Gunsten der Gruppe ohne PID. Obwohl in der PID-Gruppe etwa 60% der Embryonen eine Abnormalität aufwiesen und vor der Implantation ausgesiebt wurden, lässt sich annehmen, dass ähnliche Abnormalitätsraten auch in der anderen Gruppe anzutreffen wären. Erstaunlicherweise war die Missbildungsrate unter den Lebendgeburten in beiden Gruppen annähernd gleich. Die Autoren führten die schlechteren Ergebnisse bei der PID Gruppe auf eine Interferenz zwischen der künstlichen Selektion „in vitro“ mit den natürlichen Selektionsprozessen „in vivo“ zurück. Wie die Autoren vermerken, senkt die PID signifikant die Wahrscheinlichkeit einer angehenden Schwangerschaft bzw. Lebendgeburt; die Resultate widersprechen jedenfalls der verbreiteten Praxis, die PID als Adjuvans der IVF-Methode zu betrachten.

7. Rechtliche Lage

Die PID wurde im letzten Jahrzehnt in fast allen europäischen Ländern legalisiert. In Großbritannien, Frankreich oder Belgien wird diese Methode bereits seit über 20 Jahren angewendet. In Deutschland ist die PID seit 2014 erlaubt, in der Schweiz seit 2016. In der EU gibt es nur noch Litauen ein gesetzliches Verbot, in Irland und Luxemburg fehlt eine Regelung. In beiden Ländern wird die PID aber nicht praktiziert. Ein Spezialfall ist Italien. Im Gesetz sind sowohl die PID wie auch die Untersuchung des Embryos auf Chromosomenanomalien (Aneuploidie-Screening) verboten, jedoch haben Gerichtsurteile diese Verbote als Verletzung der Persönlichkeitsrechte deklariert.

Das Österreichische FMedRÄG von 2015 lässt die Anwendung der Präimplantationsdiagnostik (§ 2a) zu, u.a.:

a) nach dreifacher Fehlgeburt nach IVF sowie nach dreifacher ärztlich bestätigter Fehl- oder Totgeburt und der Vermutung, dass die Ursache in einer genetischen Disposition des Kindes liegt;

b) bei genetischer Disposition zumindest eines Elternteils zur Übertragung einer schweren Erbkrankheit.

Unter „ Erbkrankheit “ wird definiert, dass das Kind nur durch den ständigen Einsatz moderner Medizintechnik oder den ständigen Einsatz anderer am Leben erhalten werden, dass seine Lebensführung stark beeinträchtigt ist oder dass es schwerste Hirnschädigungen aufweist oder auf Dauer an nicht wirksam behandelbaren schwersten Schmerzen leiden wird und darüber hinaus die Ursache dieser Krankheit nicht behandelt werden kann.

Unklar ist, was man unter einer „starken“ Beeinträchtigung, oder „nicht behandelbaren“ Schmerzen versteht und welche Krankheiten darunter fallen. Eine Geschlechtsbestimmung ist nur zulässig, wenn die Erbkrankheit geschlechtsabhängig ist.

8. Ethische Bewertung

Eine ethische Beschreibung der Präimplantationsdiagnostik könnte wie folgt lauten: Aus einem durch In-vitro-Fertilisation gezeugten menschlichen Embryo werden ein oder zwei Zellen entnommen, um nach einer verbrauchenden Diagnostik dieser Zellen je nach Untersuchungsergebnis zu entscheiden, ob der

Embryo weiter leben, d. h. implantiert werden kann, oder aber zugrunde gehen bzw. vernichtet werden soll.

Die ethische Ablehnung der PID ergibt sich aus mehreren Gründen:

a) PID stellt Diagnosen, gibt Risikowerte an, bietet aber keine Therapien. Die „Therapie“ lautet Selektion und Vernichtung. Sie ist ethisch unannehmbar, weil sie ein reines Instrument der Selektion des frühen Embryos ist. In letzter Konsequenz handelt es sich um eine moderne Spielart von Eugenik. Nicht Krankheiten werden eliminiert, sondern die Kranken.

b) PID ist nicht bloß eine vorgezogene Pränataldiagnostik. Sie kalkuliert die Erzeugung mehrerer Menschen ein, einzig mit dem Ziel, sie selektieren zu können. Dies stellt eine weitere Degradierung des Embryos zum Objekt dar, seiner Verwendung als bloßes Mittel zum Zweck.

c) Die angeblich beschränkte Zulassung der PID auf schwere Einzelfälle täuscht: Beschränkungen durch den Staat sind praktisch undurchführbar. Im Gegenteil: Eine Ausweitung der Indikation wird zur Regel, wie dies die Erfahrung in vielen Ländern zeigt.

PID öffnet einer schwer kontrollierbaren Menschenselektion Tür und Tor. Die Grenze zwischen Defekt und Mangel an erwünschten Eigenschaften wird immer sehr unscharf bzw. kulturell- und modebedingt bleiben. Das Indikationsmodell ist praktisch undurchführbar, die Watch-Liste wird je nach Stand der Technik weiter ausgedehnt.

d) Es wächst ein Anspruchsdenken auf ein Null-Fehler-Baby. De facto setzt die gesellschaftliche Akzeptanz von PID Menschen mit Behinderung einem entwürdigenden sozialen Druck aus: Sie gelten als Individuen, die der etablierten Selektion entkommen sind.

e) Mit Hilfe von PID ist es theoretisch sogar möglich, Embryonen auf Normalmerkmale zu testen (Designerbaby), nur um Menschen nach Maß zu schaffen (Stichwort: „Rettungsgeschwister“). Dies verstößt gegen die Menschenwürde.

f) PID setzt die IVF voraus. (Zur ethischen Beurteilung der IVF siehe Imabe-Info „*Künstliche Befruchtung – Ethische 2017*“).

g) In Österreich ist der Schwangerschaftsabbruch aufgrund der embryopathischen Indikation straffrei, im Falle eines behinderten Kindes ist der Fetozid bis zur Geburt möglich. Diese Regelung stellt eine klare Diskriminierung von Behinderten dar. PID-Befürworter argumentieren, dass eine frühzeitige Selektion im Reagenzglas für die Frau weniger belastend sei als eine spätere Abtreibung. Hier werden aus faktischen Ungerechtigkeiten falsche Schlüsse gezogen. Das Problem einer „Schwangerschaft auf Probe“ soll mittels PID zeitversetzt auf eine „Zeugung auf Probe“ vorverlegt werden. Beides widerspricht dem gleichen Recht auf Leben für jeden Menschen.

Aus einem Gesetz, das ein klares Unrecht gegenüber dem Ungeborenen und seinem Recht auf Leben beinhaltet, dann die Selektion von Embryonen als rechtmäßig abzuleiten, scheint mehr als fragwürdig. Ob im Reagenzglas oder im Mutterleib – es widerspricht klar der Würde des Menschen, dass andere bestimmen, welcher Mensch anderen Menschen „zumutbar“ ist und welcher nicht.

h) Wer PID nach mehreren Fehlgeburten aufgrund ungeklärter Ursache, wie es das FmedRÄG vorsieht, zulässt, bahnt den Weg, dass sie damit als Routineverfahren der In-vitro-Fertilisation wird und Sicherheiten auf ein „gesundes“ Kind vorspiegelt. Ein Screening bei Fehlgeburten ohne bekannte Ursache führt dazu, nach allem Möglichen zu suchen und Informationen einzuholen, die weit über die vom Gesetzgeber zugleich eingeforderten Grenzen gehen. Hier besteht ein offener Widerspruch zwischen scheinbarer Intention der Beschränkung und Wirkung der normativen Formulierung.

In diesem Zusammenhang ist auch eine breite Debatte über nicht offen gelegte ökonomische Interessen gefordert: Die Ermöglichung der Qualitätskontrollen von Embryonen im Zuge der künstlichen Befruchtung ist ein lukrativer Markt für reproduktionsmedizinische Zentren (Kosten für PID-Test: rund 4.000 Euro). Es erstaunt, dass in der Debatte vornehmlich jene zu Wort kommen, die selbst an diesen Verfahren Geld verdienen. Auch hier liegt ein klarer Interessenskonflikt vor

9. Fazit

Es zählt zu den fundamentalen Schutzpflichten des Staates, schon die Erzeugung von Embryonen zu verbieten, die in diskriminierender Weise „aussortiert“ werden sollen. Wer dieses Prinzip zugunsten einer fragwürdigen Eugenik aufgibt, unterhöhlt die Grundlagen der Demokratie.

Ethisch ist es unvertretbar, dass Menschen einem abstrakten Gesundheitsideal zum Opfer fallen. Zur Würde des Menschen zählt das Prinzip seiner Unverfügbarkeit. Dieses steht über jedem Nutzenkalkül.

Quellen:

IMABE, Präimplantationsdiagnostik – Fakten und Daten, www.imabe.org/fileadmin/downloads/dokumente/PID_Fakten_und_Daten_IMABE.pdf

Zernicka-Goetz, M. Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential, *Nature Communications* 7, Article number: 11165 (2016) doi:10.1038/ncomms11165

Barbash-Hazan S. et al., Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential, *Fertil Steril* (2009); 92(3): 890-896

Brown R., Harper J., The clinical benefit and safety of current and future assisted reproductive technology, *Reproductive BioMedicine Online* (2012); 25(2): 108-117

Mastenbroek S. et al., In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening, *N Engl J Med* (2007); 357: 9-17

Impressum:

Herausgeber, Verleger, Hersteller: IMABE

Redaktion: S. Kummer

Landstraßer Hauptstraße 4/13, A-1030 Wien

Tel. +43-1-7153592, Fax: +43-1-7153592-4

E-Mail: postbox@imabe.org

Web: www.imabe.org

Alle bis jetzt erschienenen IMABE-Infos sind auf unserer Homepage kostenlos abrufbar.