

Präimplantationsdiagnostik

Was ist PID?

Unter Präimplantationsdiagnostik (PID) oder auch Präimplantations-Gen-Diagnose (PGD) versteht man die genetische Untersuchung eines außerhalb des Körpers (*in vitro*, im Reagenzglas) erzeugten Embryos, bevor er in die Gebärmutter der Frau eingepflanzt wird. Ziel der Untersuchung ist es, jene Embryonen, die Träger von Defekten oder bestimmten Eigenschaften sind, von einer Transferierung in die Gebärmutter auszuschließen. Da keine Therapien vorhanden sind, stellt PID eine eugenische Maßnahme dar, die in der Selektion von Menschen im Embryonalstadium besteht.

Der erste klinische Versuch einer PID wurde von Handyside et al. 1989 in *Lancet* publiziert, zwei Jahre später berichtet seine Arbeitsgruppe in *Nature* von der Geburt eines gesunden Mädchens nach Anwendung der „Selektionsmethode“ PID. Seither steigt die Zahl der Zentren, in denen PID durchgeführt wird, laufend an. Bisher wurden weltweit etwa 500 Kinder nach einer PID geboren. Durchgeführt wird die PID derzeit u. a. in 10 EU-Staaten, in den USA.

Die Methoden

PID setzt das Verfahren der künstlichen Befruchtung (In-Vitro-Fertilisation, IVF) 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). Das praktische Problem der PID ist ihre schwache Aussagekraft in Bezug auf Chromosomenanomalien. Die mit 62 Prozent

häufigste Indikation für PID ist die Aneuploidie, also numerische „Fehler“ der Chromosomenzahl.

ad PCR): Sie ist eine Methode, die zur Untersuchung von monogamen 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 (Abberationen/Abweichungen von der normalen Chromosomenzahl oder strukturelle Abweichungen einzelner Chromosome) sowie das Geschlecht des Embryos feststellen lassen. Es handelt sich um eine grobe Methode. So zeigt sich, dass auffällige Chromosomensätze am 3. Tag feststellbar, aber am 5. Tag nicht mehr vorhanden sind. Es scheint also in diesem frühen Stadium eine Art Selbstheilung des Embryos möglich. Aufgrund von Mosaikbildungen können sich „gesunde“ und „kranke“ Chromosomensätze in den verschiedenen Zellen ein und desselben Embryos befinden. Gerade bei den häufigen Trisomien sollten die Ergebnisse einer PID deshalb sehr vorsichtig interpretiert werden.

Sonderform: Polkörperchendiagnostik

Eine Sonderform der PID stellt die sog. Polkörperchendiagnostik (PKD) dar. Diese Methode geht auf theoretische Arbeiten von Yuri Verlinsky aus dem Jahre 1990 zurück und wird inzwischen in

vielen Ländern routinemäßig angewandt. 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 Aufschluss über 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 Eizelhülle 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 zweite Teilung geschieht im Vorkernstadium, d. h. vor der Kernverschmelzung der beiden Zellen. Das Polkörperchen wird mit einer Glaspipette abgesaugt und für die Untersuchung weiterverwendet. Dazu muss allerdings die Eizelhülle (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 angewandt, um auf genetische Störungen verdächtige Eizellen vor der Implantation zu eliminieren.

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

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

dazu, nach einer PID (nach der ja auch ein fälschlich als „gesund“ eingestuft Embryo implantiert werden kann) zur Absicherung noch eine pränatale Diagnostik vorzunehmen, damit die Frau im Falle eines „Irrtums“ rechtzeitig abtreiben kann.

Welche Krankheit rechtfertigt einen „Embryonencheck“?

Darüber wird heftig debattiert. Als Einsatzgebiet der PID werden monogene Erbkrankheiten (wie z. B. die Bluterkrankheit, Mukosviskose, 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 (und wurde deshalb etwa auch von Deutschland abgelehnt), weil sie dem Diskriminierungsverbot widerspricht.

Belastungen und Risiken

Die PID ist eine junge Technik, bei der die erheblichen theoretischen Risiken nicht genau evaluiert werden können. Untersuchungen haben bis jetzt nur Verzögerungen der Zellteilung gezeigt, die im Verlauf der Entwicklung offensichtlich wieder aufgeholt werden und an sich keine nachträglichen bzw. langfristigen Auswirkungen und Schäden aufweisen können. Einschlägige Studien zu dieser Frage fehlen jedoch. 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 und umstritten. 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 zunehmend im Zusammenhang mit PID verwendet wird.

Nach wie vor ist eine akkurate Evaluierung der Risiken von ICSI mittels entsprechenden Studien ausständig. Dass die PID, zusammen mit den Verfahren der IVF und der ICSI, erhöhte Belastungen und Gefährdungen für Frau und Kind bedeuten, liegt nahe. Genaue Informationen zur langfristigen Gesundheit nach künstlicher Befruchtung sind auch aus medizinischer und ethischer Sicht jedenfalls geboten, fordern Wissenschaftler zu Recht.

Kann PID die Schwangerschaftsrate steigern?

Bislang gibt es 11 randomisierte Studien, die untersuchten, ob die IVF-Schwangerschaftsrate nach PID stiegen. Ergebnis: Es konnte kein 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. Die durchschnittliche Erfolgsrate der künstlichen reproduktiven Technologien (Baby-Take-Home-Rate) liegt bei immer noch (niedrigen) 15 bis 20 Prozent.

2007 wurde im *New England Journal of Medicine* eine große Studie publiziert, die die Sinnhaftigkeit der PID aus medizinischer Sicht in Frage stellte. Entgegen der etablierten Meinungen kam die Forschergruppe von Mastenbroek et al. zum Schluss, dass die PID die Erfolgsaussichten auf eine ausgetragene Schwangerschaft keinesfalls erhöht. Unter 206 Frauen, welche sich der PID unterzogen, 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 ausselektiert 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.

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.

Rechtliche Lage

In 10 EU-Ländern erlauben die gesetzlichen Voraussetzungen, dass unter gewissen Bedingungen PID mehr oder weniger restriktiv praktiziert werden kann (Belgien, Dänemark, Frankreich, Niederlande, Norwegen, Portugal, Schweden, Spanien, Großbritannien und Deutschland). In drei Ländern ist PID verboten: Österreich, Italien und Schweiz, in zwei Ländern besteht keine gesetzliche Regelung der PID (Irland und Luxemburg).

Das österreichische *Fortpflanzungsmedizingesetz* (1992) lässt die Anwendung der PID nicht zu. Im § 9 heißt es: „Entwicklungsfähige Zellen dürfen nicht für andere Zwecke als für medizinisch unterstützte Fortpflanzung verwendet werden. Sie dürfen nur insoweit untersucht und behandelt werden, als dies nach dem Stand der medizinischen Wissenschaft und Erfahrung zur Herbeiführung einer Schwangerschaft erforderlich ist.“

Im Jahr 2004 sollte die PID in Österreich in Verbindung mit der vorbereiteten Novelle zum Gentechnikgesetz eingeführt werden, ein Vorhaben, das nach Protesten zurückgezogen wurde. Zuletzt kam die Debatte wieder 2012 in Gang, nachdem die Mehrheit der Mitglieder der Bioethikkommission am Bundeskanzleramt eine Liberalisierung des FMedG forcierte. Die Forderungen wurden von mehreren Seiten heftig kritisiert (vgl. IMABE, *Presseerklärung zu möglicher Novellierung des Fortpflanzungsmedizingesetzes*, 21.9.2012).

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 oder zugrunde gehen soll.

Die Unsittlichkeit von PID ergibt sich aus mehreren Gründen:

1. PID setzt die IVF voraus. (Zur ethischen Beurteilung der IVF siehe Imabe-Info 2/2006.)

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

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

4. PID steht nicht im Dienste einer Therapie oder einer Heilung, sondern allein im Dienste der Entscheidung über Leben oder Tod. Sie ist unmittelbares Instrument der Selektion und damit mittelbares Instrument der Tötung von Menschen. Nicht Krankheiten werden eliminiert, sondern die Kranken. Dies unterhöhlt die Demokratie, deren Basis die Menschenrechte als Grundrechte jeder Person sind.

5. De facto würde eine gesellschaftliche Akzeptanz von PID die Behinderten unter einen unerträglichen, entwürdigenden sozialen Druck setzen: Sie würden als Individuen gelten, die der etablierten Selektion entkommen sind.

Zur Verteidigung von PID werden im Grunde drei Argumente vorgebracht:

A) Utilitaristische Indikation: *Der Embryo im Reagenzglas besitzt nicht die Würde des entwickelten Menschen und ist auch nicht in gleicher Weise Träger des Rechtes auf Lebensschutz.*

Hier handelt es sich im Grunde um ein altes, aus der Abtreibungsdiskussion stammendes Argument. Man legt willkürlich einen Zeitpunkt in der kontinuierlichen Menschenentwicklung fest, um das Lebensrecht der Schwachen zu Gunsten der Stärkeren zu opfern.

B) Soziales Argument: *Wenn eine Gesellschaft die Tötung eines Behinderten bis zur Geburt zulässt (eugenische Indikation), wie es in Österreich noch der Fall ist, dann muss erst recht die Tötung des gleichen Menschen am dritten Lebenstag, nachdem feststeht, dass er*

irgendwann eine schwere Behinderung haben wird, auch legal sein.

Diese Sichtweise wäre in sich auch logisch. Sie ist aber falsch, weil die Prämisse, d. h. die eugenische Indikation unsittlich ist. Aus moralisch unhaltbaren Prämissen lassen sich keine Ansprüche ableiten. Zudem wird das Problem der „Schwangerschaft auf Probe“ nur zeitversetzt auf die „Zuzeugung auf Probe“. Beides widerspricht dem gleichen Recht auf Leben für jeden Menschen.

C) Eugenische Indikation: *Durch PID wird verhindert, dass Menschen geboren werden, die Träger von schweren, zum Teil noch unheilbaren Krankheiten sind. Damit werden sowohl Kinder, Eltern als auch die Gesellschaft vor „unzumutbaren“ Leben geschützt und Spätabtreibungen würden verhindert.*

Ob durch die Einführung der PID die Zahl der Spätabtreibungen gesenkt werden kann, ist mehr als spekulativ. Die Bandbreite von „Normalität“, die in unserer Gesellschaft künftig noch toleriert werden wird, wird durch die Möglichkeiten der PID aber deutlich schmaler. Ethisch ist es unverträglich, 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

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

Scherrer U. et al., *Systemic and Pulmonary Vascular Dysfunction in Children Conceived by Assisted Reproductive Technologies*, *Circulation* (2012); 125(15): 1890-1896

IMABE, *Presseerklärung*, 21.9.2012, www.imabe.org/index.php?id=1748

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.