

Barbara Breunlich

Reproduktionsmedizin: Von der Selektion bis zur „geriatrischen Geburtshilfe“

Reproductive Medicine: From Selection to "Geriatric Obstetrics"

Zwei Tagungen zum Thema Fortpflanzungsmedizin fanden im Herbst 2015 in Österreich statt: Die Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität & Endokrinologie befasste sich mit „Reproduktionsmedizin und Genetik. Zukunft & Grenzen“ (9./10. Oktober 2015) im Wiener Josephinum; an der Universität Graz organisierte das Institut für Zivilrecht eine Tagung zum Thema „Das Recht der Fortpflanzungsmedizin 2015: Analyse und Kritik“ (27./28. November 2015).

Beide Symposien boten unter anderem einen tiefen Einblick in die durch das Fortpflanzungsmedizinrechts-Änderungsgesetz 2015 (FMedRÄG 2015) österreichweit erlaubte Methode der Präimplantationsdiagnostik (PID) und der Eizellspende. Bei den Fachvorträgen in Wien wurde besonderes Augenmerk auf die zurzeit im Wandel befindliche „klassische“ Pränataldiagnostik (PND) zur nicht-invasiven pränatalen Testung (NIPT) Ungeborener gelegt. Ferner wurden ethische und juristische Implikationen zu dieser Grenzfragen berührenden Thematik erörtert. Das erklärte Zukunftsziel im Bereich der Kinderwunschbehandlung sei es, die Eingriffe weniger belastend zu gestalten, die Erfolgsquote zu verbessern und die Chancen auf ein gesundes Kind zu erhöhen.

Zu wenig liberal?

Schon die einführenden Worte des Tagungspräsidenten Christian Egarter, Mitglied der Bioethikkommission und Leiter der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien, zur Tagung über die Zukunft und Grenzen der Reproduktionsmedizin in Wien ließen erahnen, wohin die Reise im Bereich Kinder-

wunsch gehen könnte. Während im Zuge der Novellierung des Gesetzes zahlreiche Stellungnahmen eingingen, die sich kritisch zur Ausweitung von Indikationen und Methoden zur Kinderwunscherfüllung äußerten, bedauerte Egarter, dass die Reichweite des nunmehr gültigen FMedRÄG 2015 noch mangelhaft sei. Er sei jedoch zuversichtlich, dass sich mit einem visionären Blick in die Zukunft faszinierende, genetisch-therapeutische Fortschrittsmöglichkeiten eröffnen werden. Dazu zähle etwa die bahnbrechende Methode des Genome Editing, sie sei ein bereits im Tiermodell und von chinesischen Wissenschaftlern bei menschlichen Embryonen erprobtes Verfahren, welches die Möglichkeit bieten würde, menschliches Erbgut mittels präzise arbeitender, molekularer Scheren zu verändern, schwärmte Egarter, ohne bedauerlicherweise auf die laufenden kritischen Debatten zu dieser neuen Technologie einzugehen.

Neues Fortpflanzungsmedizinengesetz bereitet Praxis Schwierigkeiten

In ihrem Eröffnungsvortrag in Wien wies die Reproduktionsmedizinerin Andrea Weghofer, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien, darauf hin, dass die Fortpflanzungsmedizin in Österreich unter anderem mit dem gesetzlich verankerten Bezahls- und Verbot bei der Eizellspende kämpfe. Die Suche nach Eizellspenderinnen sei problematisch, und es wäre wünschenswert, die Eizellspenderin – über die gesetzlich erlaubte Aufwandsentschädigung hinaus – bezahlen zu können. Nur so sei ein Ausgleich des „Missverhältnisses“ von Ei- und Samenspende zu ermöglichen,

denn im Vergleich zur Samenspende sei eine Eizellspende ein risikobehafteter Eingriff in den Körper der Frau. Kritisch sei überdies das Wirksamwerden einer Altersgrenze von 30 Jahren bei angedachten Eizellspenden im Familienkreis zu sehen. Interessentinnen für eine Eizellspende seien zumeist um die 40 Jahre alt, und daher würden sich oftmals Schwierigkeiten ergeben, Geschwister im passenden Alter für eine Spende zu finden. Ferner sei es äußerst bedauerlich, dass bei bestehenden Erbkrankheiten – wie Chorea Huntington, Brustkrebsdisposition (BRCA2-Gen), etc. – und dem Wunsch der Frau, diese keinesfalls an ihre Kinder weiterzugeben, eine Eizellspende nicht erlaubt sei.

Später Kinderwunsch und „geriatrische Geburtshilfe“

Der Vorstand der Universitätsklinik für Frauenheilkunde am Wiener AKH, Peter Husslein, führte aus, dass neben der Eizellspende das bereits in Finnland praktizierte Social Freezing eine aus seiner Sicht gute Variante sei, um die Natur zu durchbrechen. Leider sei die österreichische Gesellschaft derzeit noch nicht bereit, die Möglichkeit des Einfrierens von Eizellen zum optimalen Fertilitätszeitpunkt offen zu diskutieren. Lösungsstrategien seien jedoch dringend erforderlich, da die Fertilität der Frau mit zunehmendem Alter drastisch abnehmen würde, während gleichzeitig die Zahl der Chromosomenaberrationen und der Fehlgeburten steigen würde. Einer Frau das Social Freezing zu verweigern, komme einer Diskriminierung gleich, da Männer sehr wohl ihre Spermien einfrieren lassen können. Überdies sei es ein sehr österreichischer Weg, die Eizellspende gesetzlich zu erlauben, aber im FMedRÄG 2015 so kompliziert zu regeln, dass sie in der Realität nicht wahrgenommen werden könne. Social Freezing sei zudem – im Vergleich zur Eizellspende – mit weitaus weniger psychischen Problemen behaftet.

Ein weiteres Problemfeld im Zusammenhang mit der Verlagerung der Kinderwunscherfüllung in ein fortgeschrittenes Alter sei das gehäufte Auftre-

ten mütterlicher Begleiterkrankungen. Derzeit wäre bei bestimmten medizinischen Fachrichtungen noch kein ausreichendes Bewusstsein für die mit einem ins höhere Alter verlegten Kinderwunsch verbundenen Gefahren vorhanden. Die Natur habe die Menopause der Frau insofern „intelligent“ eingerichtet, da es der Frau noch möglich sein soll, ihr Kind in das Erwachsenenalter zu begleiten. Diese Grenze sei mit Hilfe der Reproduktionsmedizin aufgeweicht worden, daher sei es in der Zukunft durchaus möglich, dass sich eine neue Spezialisierung im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe etablieren könne: die „geriatrische Geburtshilfe“.

PID nicht für alle Kinderwunschpatientinnen empfehlenswert

Im Fall der nunmehr in Österreich zugelassenen PID wäre das Eröffnen der Möglichkeit einer PID bereits bei Kinderwunscha Paaren mit einer beziehungsweise maximal zwei Fehlgeburten wünschenswert, um Frauen vor dem ethischen Dilemma eines induzierten Abortes bewahren zu können. Die PID sei jedoch bei älteren Frauen und schlechter Ovarialreserve nur bedingt empfehlenswert, da eine PID mit einer erniedrigten Schwangerschaftsrate bei In-vitro-Fertilisation (IVF) einherginge. Jede Biopsie eines Embryos könne auch einen Schaden verursachen. Diese Erkenntnisse seien durch Studien in renommierten internationalen Fachmagazinen untermauert worden, so die Expertin Weghofer. Die PID sei zwar eine wertvolle Alternative zur PND bei Kinderwunscha Paaren mit einer belastenden Anamnese, aber das Mittel der Wahl bei Patientinnen mit einer eingeschränkten Ovarialfunktion sei die nicht-invasive pränatale Diagnostik (NIPD).

Bluttest zum Aufspüren von Trisomie 13, 18 und 21

In- und ausländische Experten referierten in Wien detailliert über die unterschiedlichen Formen der embryonalen Testung in utero und in vitro. Als eine effektive Untersuchung im Bereich der NIPT gelte die Untersuchung der zellfreien fetalen

DNA im mütterlichen Blut (cf-DNA Test). Sie habe gegenüber anderen Methoden der vorgeburtlichen Diagnostik den Vorteil einer niedrigen Falsch-Positiv-Rate und eines möglichen Testergebnisses in einem frühen Schwangerschaftsstadium. Der cf-DNA Test sei primär darauf ausgerichtet, Trisomie 13, 18 und 21 aufzuspüren, nicht jedoch andere chromosomale Veränderungen beim Kind. Die Ausweitung des vorgeburtlichen Bluttests auf andere Krankheiten berge die Gefahr in sich, dass die Rate an falsch-positiven Testergebnissen steigen würde. Ein positives Testergebnis sei immer durch eine invasive Abklärung – wie einer Chorionbiopsie – zu bestätigen. Die Möglichkeiten des cf-DNA Tests würden jedoch keinesfalls die klassischen Mittel der invasiven beziehungsweise nicht-invasiven pränatalen Diagnostik gänzlich ersetzen können. Da es eine Vielzahl an unterschiedlichen vorgeburtlichen Fehlbildungen gäbe, die nicht vom Bluttest aufgefunden werden könnten, sei der Einsatz von vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchungen unerlässlich. Der Ultraschall sei eine zuverlässige Methode, kindliche Fehlbildungen zu entdecken, und eröffne die Chance, mitunter frühzeitig eine Therapie beim Kind einzuleiten.

Totale Genomanalyse – „Goldstandard“ embryonaler Testung

Der internationale Trend beim Auffinden von genetischen Defekten Ungeborener in vitro gehe zur totalen Genomanalyse des Embryos (PGS = Preimplantation Genetic Screening oder NGS = Next Generation Sequencing). Nach neuesten Erkenntnissen sei bei Frauen über 38 Jahren eine Totalsequenzierung des embryonalen Genoms indiziert, da ab diesem Alter eine hohe Gefahr bestünde, ein chromosomal geschädigtes Kind zu bekommen. Das erklärte Ziel der Zukunft sei das Herausfinden des chromosomal unauffälligen und somit „besten“ Embryos (euploide elektive Single-Embryo-Transfer). Nur mit solchen Embryonen könne ein optimales klinische „Outcome“ (höchste Wahrscheinlichkeit einer Lebendgeburt) erzielt werden.

In Österreich ist dieses umfassende Screening nicht erlaubt, vielmehr sieht das reformierte Fortpflanzungsmedizingesetz vor, dass im Zuge der PID nur jene Methode angewendet werden darf, die unbedingt erforderlich ist, um die (indikationsrelevante) Erbkrankheit festzustellen. Wie Egarter in Graz bestätigte, gibt es Methoden, die nur die genetisch indizierte Disposition untersuchen und nicht mehr Information zu Tage bringen. Dies schließt eine – laut Egarter – aber dennoch in Österreich bereits praktizierte Anwendung des NGS eigentlich aus.

Reproduktive Medizin der Zukunft ist personalisiert

Human M. Fatemi, Leiter der IVI GCC Fertility Clinic in Abu Dhabi, widmete sich eingehend der Frage, warum die Schwangerschaftsrate nach IVF über die letzten 24 Jahre lediglich um 10 Prozent gesteigert werden konnte. Ein Grund für die vielen Fehlgeburten im Rahmen von IVF-Behandlungen sei, dass man der Thematik der frühen embryo-maternalen Kommunikation (rund um den Implantationsvorgang findet ein Signalaustausch zwischen dem Embryo und der Gebärmutter-schleimhaut statt) zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt habe. Bei der gleichzeitigen Implantation mehrerer Embryonen bestünde einerseits die Gefahr von unerwünschten Mehrlingsschwangerschaften und andererseits sei es möglich, dass mehrere Embryonen unterschiedliche Signale in die Gebärmutter-schleimhaut aussenden könnten und so möglicherweise die Einnistung eines „guten“ Embryos verhindert werden würde.

Ein weiterer Grund, warum Fruchtbarkeitsbehandlungen nicht erfolgreicher seien, könnte die irri-ge Annahme sein, dass das sogenannte Implantationsfenster nicht bei jeder Frau ident sei. Die reproduktionsmedizinische Behandlung sei auf die Frau individuell zuzuschneiden. Überdies sei PGS die erste Wahl und die beste Möglichkeit, um einen „korrekten“ Embryo transferieren zu können.

Medizinische Fachkräfte in Österreich würden

sich derzeit – aufgrund der Gesetzeslage – primär mit den Vor- und Nachteilen bei der Polkörperdiagnostik (POD) gegenüber der PID befassen. Die Zielsetzung dieser beiden Verfahren sei jedoch mit jener der PGS vergleichbar: die Steigerung der Lebendgeburtenrate, die Verringerung der Fehlgeburtenrate, die Erhöhung der Single-Embryo-Transfer-Rate, die Verringerung der Geburten mit Fehlbildungen und die Vermeidung von „sinnlosen Embryotransfers“.

Mosaikbildung und Zuverlässigkeit genetischer Testungen

Im Zusammenhang mit der PID/PGS wurde von Wissenschaftlern der Begriff Mosaicism (Mosaikbildung) erwähnt. Mosaik seien eine Form der Fehlverteilung von Chromosomen und für nicht aussagekräftige Testergebnisse verantwortlich.

Auf dieses Phänomen ist zukünftig vermehrtes Augenmerk zu legen, denn anders als bisher vermutet, würden die menschlichen Körperzellen kein einheitliches Erbgut in sich tragen. Schon bei der ersten Zellteilung des Embryos komme es zu einer unterschiedlichen Ausformung von Informationen in den Zellen. Der menschliche Körper beinhalte nicht „das Genom“, sondern sei ein Mosaik aus Zellen mit unterschiedlichen Genomen. Ungewiss sei, welche Auswirkungen diese Erkenntnisse auf die Zuverlässigkeit von Aussagen genetischer Testungen menschlicher Embryonen habe. Mosaikbildungen könnten zur Folge haben, dass aus Proben einzelner Körperzellen kein zuverlässiger Rückschluss auf den Ausbruch einer bestimmten Erkrankung getätigt werden könne.

Embryonale Entwicklung als Mensch oder zum Menschen?

Die Gespaltenheit der Referenten und des Wiener Auditoriums war spürbar, als der Theologe, Ethiker, Pharmazeut und Mediziner Matthias Beck (Universität Wien) den ethischen Implikationen im Zusammenhang von PID und Eizellspende nachging. Er sprach sich dafür aus, die Bedeutung

der ethischen Reflexion vor der Einführung von neuen, den Menschen nachhaltig beeinflussen den Techniken in den Fokus zu rücken. Doch bereits die Annäherung an die grundlegende Frage – wann menschliches Leben beginne – fand, wenn überhaupt, nur sehr zögernd statt. Nach Beck sei ab der Verschmelzung von Ei- und Samenzelle die menschliche Würde mit dem Embryo untrennbar verbunden. Bedenklich sei auch, dass bei der Anwendung der PID das Grundparadigma der Medizin – Diagnose, Therapie, Prophylaxe – verlassen werde, denn viele Diagnosen würden der „Therapieform Selektion“ dienen.

Zudem umriss er das ethische Problemfeld der Eizellspende, die Risiken der hormonellen Stimulation, der Eizellentnahme, die mitunter mangelhafte Aufklärung, die finanzielle Motivlage und die nicht absehbaren Folgen für das Kindeswohl. Beck halte es für äußerst bedenklich, dass die Ver zweckung des Menschen im Kontext der Reproduktionsmedizin immer weiter um sich greife.

Eizellspende im Ausland nach wie vor attraktiv

Aus der Sicht der Juristin Christiane Wendorst, Professorin für Zivilrecht an der Universität Wien, die sowohl bei der Wiener als auch der Tagung in Graz referierte, sei die Eizellspende im Ausland problembehaftet. In ihrem Wiener Vortrag wies sie darauf hin, dass die Umgehung verbleibender Restriktionen nach dem FMedRÄG 2015 und eine schnellere und günstigere Erfüllung subjektiver Wünsche die Motivlage für eine Eizellspende im Ausland bilden würden. Die in Österreich bestehenden Einschränkungen – u. a. Rahmenvorgaben für die PID, keine assistierte Fortpflanzung für alleinstehende Frauen, keine Leihmutterchaft, keine Eizellspende für Frauen ab 45 Jahre, Alter der Eizellspenderinnen zwischen 18 und 30 Jahren und Verbot des Social Freezing – würden viele Menschen mit Kinderwunsch dazu bewegen, den Schritt ins Ausland zu machen.

Faktische Hindernisse wie der Mangel an Eizellen, ein günstigeres Preis-Leistungs-Verhältnis,

falls kein Anspruch nach dem IVF-Fonds-Gesetz besteht, das Umgehen von Dokumentationsanforderungen, damit das Kind seine genetische Herkunft nicht erfahren könne sowie der Wunsch der Eltern nach Anonymität, seien nach Wendehorst ebenso Gründe für eine Kinderwunschbehandlung im Ausland.

Ihr Vortrag in Graz rückte ausgewählte Problemkonstellationen der Elternschaft bei Inanspruchnahme assistierter Fortpflanzung in den Fokus. Sie kam zu dem Schluss, dass das österreichische Abstammungsrecht in Bezug auf die Regelung der medizinisch unterstützten Fortpflanzung als weitgehend gelungen bezeichnet werden könne. Verfassungsrechtliche Bedenken könnten sowohl gegen die absolut fehlende Korrekturmöglichkeit hinsichtlich der Mutterschaft (vgl. § 143 ABGB „Abstammung von der Mutter“) als auch gegen das Zusatzanforderung einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung in § 144 Abs 2 ABGB bei lesbischen Paaren vorgebracht werden. Im Ergebnis würde jedoch die Durchsetzung des Verbots der Leihmutterschaft und des Rechts des Kindes auf Kenntnis der eigenen Abstammung eine hinreichende Rechtfertigung liefern. Diskussionswürdig sei, ob das Abstammungsrecht instrumentalisiert werden dürfe, um eine Einhaltung der Vorschriften des FMedG zu erzwingen.

Stefan Arnold, Professor für Bürgerliches Recht, Rechtsvergleichung und Internationales Privatrecht an der Karl-Franzens-Universität Graz, hielt einen herausragenden Vortrag zum Thema „Fortpflanzungstourismus und Leihmutterschaft im Spiegel des internationalen Privat- und Verfahrensrechts“. Arnold geht – im Gegensatz zum Verfassungsrechtler Christian Kopetzki – von einem Verbot der Leihmutterschaft aufgrund der geltenden österreichischen Rechtslage aus. Er brachte eine etwas andere Sicht auf die Kindeswohlproblematik ein: Der globale Adoptionsmarkt würde zugunsten der internationalen Leihmutterschaft zurückgedrängt, und diese Dynamik schmälere die Chance von Waisenkindern auf ein dem Kin-

deswohl entsprechendes Leben. Ausführlich nahm Arnold zur verfahrens- und kollisionsrechtlichen Anerkennung ausländischer Statusentscheidungen im Zusammenhang mit Bestellerelternschaft Stellung. Die österreichische Rechtsordnung laufe Gefahr, ausgehöhlt zu werden, wenn im Zuge der Anerkennung ausländischer Entscheidungen über die Annahme an Kindes statt nicht der im Außerstreitgesetz vorgesehene strenge Maßstab an die Prüfung des Kindeswohls ausländischer Gerichte angelegt werde. Arnold resümierte, dass es einer Reform des Bundesgesetzes über das Internationale Privatrecht (IPR-Gesetz) und des Abstammungsrechts bedürfe, um mit den weltweiten Herausforderungen aufgrund der Anwendung assistierter Fortpflanzung adäquat umgehen zu können.

Kritische Schlussbemerkung zum Genome Editing

Anfang Februar 2016 hat die Britische Zulassungsbehörde für menschliche Befruchtung und Embryologie einem Antrag des Londoner *Francis Crick Institutes* zu Veränderungen am Genom von Embryonen stattgegeben. Das Forscherteam – unter der Leitung von Kathy Niakan – wolle untersuchen, weshalb die künstliche Befruchtung von kinderlosen Paaren oftmals im Mutterleib scheitert, und wie man dem begegnen könne. Zuvor schon wurde aus China bekannt, dass der Eingriff in die humane Keimbahn via „Gen-Schere“ kein Tabu mehr sei.

Das sog. Gene Editing hat weitreichende Anwendungen in der Grundlagen- und klinischen Forschung und in der Modifikation von Körperzellen. Mit der genetischen Veränderung von Embryonen bzw. der Keimzellen könnten, so die Verheißung, schwere Erbkrankheiten durch Korrektur der Erbinformation therapiert – oder aber auch bestimmte menschliche Eigenschaften gesteigert bzw. verbessert („enhanced“) werden. Voraussetzung ist in allen Fällen die In-vitro-Fertilisation (IVF), die ja erst den Zugriff auf den Embryo als Objekt möglich macht.

Im Hinblick auf dieses vorgezeichnete Szenario genmanipulierter Menschen befremdete

die Aussage des Medizin- und Verfassungsrechtlers Christian Kopetzki (Institut für Staats- und Verwaltungsrecht der Rechtswissenschaftlichen Fakultät, Universität Wien). Er sehe keinen genuine Zusammenhang zwischen der IVF und der Gentechnik. Einem ausgewiesenen Experten wie Kopetzki ist die gegenseitige Abhängigkeit von IVF und Genome Editing natürlich bewusst. Warum er dennoch keinen Zusammenhang erkennen wollte, irritierte auf der Rechtstagung in Graz.

Mit einer solchen Aussage wird nicht nur jede seriöse Diskussion über die Konsequenzen einer derartigen „Therapie“ im Reagenzglas im Keim erstickt, sondern auch völlig ausgeblendet, was längst Gegenstand internationaler Debatten ist.

Denn tatsächlich diskutieren derzeit Wissenschaftler, Politiker und Ethiker weltweit über die technische Möglichkeit und ethische Bewertung der punktgenauen Veränderung im menschlichen Erbgut durch die CRISPR-Technik (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Sie wurde vom Fachmagazin „Science“ zum wissenschaftlichen Durchbruch des Jahres 2015 gekürt. Wie so oft wurden auch hier zuerst Fakten geschaffen, um dann darüber eine letztlich von Pragmatik geleitete „Ethik“-Diskussion zu führen. Fraglich ist, wie man dem Umstand begegnen kann, dass der Heranführung von Forschern an die Übernahme von umfassender Verantwortung als wissenschaftliches Qualitätskriterium kein mit Nachdruck verliehener Stellenwert beigemessen wird.

Komplett offen sind die Risiken der noch nicht ausgereiften Sicherheit der Methode für das Individuum, die irreversiblen Folgen der Erbgut-Manipulation, die auch an die nächsten Generationen weitergegeben werden und die Möglichkeit eines Gen-„Tuning“, also der Aufbesserung des Genoms des menschlichen Erbgutes, das auch das soziale Gefälle verschärfen kann.

Wenn das relativ billige CRISPR-Verfahren tatsächlich eingesetzt wird, hätte dies weitgehende Auswirkungen auf die Reproduktionsmedizin und ihre rechtliche Regelung. Insbesondere in

Bezug auf den im FMedG vorherrschenden Subsidiaritätsgedanken und der Aussicht auf eine Methode, welche die Verwerfung von erbgutgeschädigten Embryonen im Rahmen einer PID möglicherweise verhindern könnte, sind differenziertere Auseinandersetzung mit Zukunftsfragen der assistierten Fortpflanzung und Gentechnik dringend erforderlich.

Dr. iur. Barbara Breunlich
Institut für Ehe und Familie (IEF)
Spiegelgasse 3/8, A-1010 Wien
barbara.breunlich@ief.at