

gen lassen eine geringfügige Steigerung gonosomaler Fehlanlagen vermuten. Daher wurde pauschal gefordert, daß jedes Paar, bei dem eine Mikroinsemination erwogen wird, eine humangenetische Untersuchung und Beratung durchlaufen soll. Nach der geltenden Gebührenordnung löst dieses Vorgehen nicht unerhebliche Kosten aus (alle Kostenberechnungen bei einem Punktwert von 7,5 Pfennigen): Die spezielle humangenetische Beratung eines Paares mit Chromosomenanalyse und Bandenfärbung kostet 987 DM. Wird eine PCR-Reaktion zur weiteren Diagnostik durchgeführt, betragen die Kosten neben einer basalen Summe von 90,00 DM für die Aufbereitung je Primerpaar 37,50 DM. Die Suche nach einer Punktmutation steht gar mit 210,00 DM zu Buche, so daß leicht eine Summe von 2000 DM für die routinemäßige Untersuchung des Paares erreicht wird.

Legt man eine durchschnittliche Wahrscheinlichkeit von 7% für eine chromosomale Aberration bei infertilen Männern zugrunde (Pauer et al., 1997) und vermutet man zusätzlich eine Mikrodeletion bei weiteren 7% (Pryor et al., 1997), so kann man mit Kosten von rund 13.000 DM pro Paar mit erfaßter Störung rechnen.

Nimmt man die Basis der ICSI-Zyklen 1996 und geht man von einer Schwangerschaftsrate um 15% aus, kommt man auf eine Wiederholungsfrequenz von 3,2 mit einer Ausgangszahl von 5000 neuen Paaren pro Jahr. Die gesamten Screeningkosten betragen dann 10 Mill. DM jährlich. Bei den erwarteten 2400 Konzeptionen ergeben sich pro Konzeption rund 4.200 DM Kosten. Die Wahrscheinlichkeit, daß die Ergebnisse der lymphocytären genetischen Befunde der Eltern aber wirklich bei dem Konzeptus gefunden werden, ist aber eher niedrig. Stützt man sich auf eine ererbte Rate von 1,2% genetischer Störungen bei der pränatalen Diagnostik von 904 konsekutiv entstandenen ICSI-Schwangerschaften (Wisanto et al., 1996), betragen die Kosten der Präkonzeptionsdiagnostik pro erfaßter Störung rund 340.000 DM! Da der Vertragsarzt nach § 12 SGB V zweckmäßig und wirtschaftlich therapieren und diagnostizieren muß, kann eine routinemäßige

genetische Diagnostik im geforderten Umfang nicht vor jeder ICSI-Therapie durchgeführt werden.

Risikofälle müssen vielmehr vor einer Indikationsstellung durch gute klinische Untersuchungen beider Partner, durch Ejakulatuntersuchungen nach WHO-Regeln und durch eine eingehende Familienanamnese zunächst selektiert werden. Alle übrigen Paare sind eingehend über ein gewisses genetisches Restrisiko aufzuklären und auf die Möglichkeiten einer Pränataldiagnostik hinzuweisen, die nach persönlicher Sicht des Autors einer generellen Präkonzeptionsdiagnostik vorzuziehen ist. Die Reduktion wichtiger Untersuchungen und involvierter Einzelschicksale auf wirtschaftliche Überlegungen darf dabei nicht zynisch erscheinen, wird aber in einer Zeit begrenzter Mittel zunehmend in medizinische Entscheidungen einfließen müssen. Das ethische Dilemma für den beratenden Arzt mag dabei tragische Züge im klassischen Sinne erreichen.

Literatur

- Pauer HU et al, Hum Reprod 1997;12:1909-1912
 Pryor JL et al., N Engl J Med 1997;336:534-539
 Wisanto A et al., Hum Reprod 1996;11 (Suppl 4):121-129

Humangenetische Beratung vor assistierter Reproduktion

Ulrike Mau
 Abteilung Klinische Genetik, Wilhelmstr. 27, 72074 Tübingen

1995 hat die Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie und Fortpflanzungsmedizin der Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Empfehlungen zu Voraussetzungen, Indikationsstellung, Dokumentation und Kontrolle der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) formuliert. So soll z.B. die Aufklärung eines betroffenen Ehepaares „alle relevanten medizinischen, juristischen und sozialen Gesichtspunkte berücksichtigen“. In jedem Fall erforderlich sei eine genetische Beratung des Paares und ggfs. eine entsprechende Untersuchung.

Von vielen Ehepaaren wird diese empfohlene genetische Beratung als weitere Hürde auf dem Weg zur Verwirklichung ihres Kinderwunsches angesehen („Warum genetische Beratung? In unserer Familie kommen doch gar keine Erbkrankheiten vor“). Häufig haben die betroffenen Ehepaare eine jahrelange Odyssee hinter sich mit endlosen Untersuchungen, etlichen Therapieversuchen, und immer wieder Hoffnungen, die Monat für Monat enttäuscht wurden. Die psychosozialen Auswirkungen sind oft erheblich (großer Leidensdruck, vermindertes Selbstwertgefühl, Gefühl des Ausgeliefertseins, Zurückgezogenheit, depressive Verstimmungen usw.).

Bei den betroffenen Ehepaaren werden überdurchschnittlich häufig auffällige, für das Wunschkind u.U. bedeutsame Befunde erhoben: Chromosomenaberrationen (bei Männern und Frauen!), Deletionen im AZF, Mutationen im CFTR-Gen. Über Ursachen und evtl. generationsübergreifende Bedeutung der bei etlichen Paaren vorliegenden „idiopathischen Sterilität“ können derzeit keine Aussagen gemacht werden. Über diese Sachverhalte sollten die Paare adäquat aufgeklärt werden, damit dies in den Entscheidungsprozeß für oder gegen ICSI einfließen kann.

Eine genetische Beratung erfolgt in einigen Zentren nur bei auffälligen

Befunden. In anderen Zentren ist das Beratungsgespräch fester Bestandteil der Vorbereitung zur ICSI – nicht zuletzt wegen der wachsenden Anforderungen an die Aufklärungspflicht.

In Tübingen wurde in enger Kooperation mit der Gynäkologie ein Beratungs- und Betreuungsmodell für Ehepaare mit ICSI-Indikation konzipiert. Jedes Ehepaar wird genetisch beraten. Ablauf, Inhalte und Besonderheiten der genetischen Beratung sollen vorgestellt werden.

Die Beratung wird vor bzw. in Verbindung mit der Blutentnahme durchgeführt, da genetische Untersuchungen (wie die empfohlenen) das Einverständnis des Betroffenen erfordern und entsprechend der Richtlinien des Berufsverbandes Medizinische Genetik und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik nur i. R. einer genetischen Beratung erfolgen sollten. Im Gespräch werden die häufig komplexen Sachverhalte verständlich dargelegt, Risiken, mögliche Konsequenzen und Bedeutung (auch für weitere Familienangehörige oder zukünftige Nachkommen) besprochen.

Einem vorinformierten Ehepaar kann ein auffälliger Befund erfahrungsgemäß wesentlich effektiver i. R. einer Nachberatung erläutert werden, als in einem Erstgespräch (z.B. Nachweis von Mutationen im CFTR-Gen bei Männern mit CBAVD/CUAVD).

Nicht selten werden bisher unbekannt Risikofaktoren entdeckt, die weiterer Abklärung bedürfen.

Bewußtes Ansprechen der evtl. Erfolglosigkeit der Therapie durch eine „2. Instanz“ kann die oft übersteigerte Erwartungshaltung gegenüber dem technischen Eingriff relativieren und zur realistischeren Einschätzung der eigenen Situation führen.

Hinweise auf mögliche prophylaktische Maßnahmen können dem Paar das Gefühl vermitteln, daß es aktiv etwas beitragen kann.

Das Gespräch als solches wird von vielen als ordnend, klärend empfunden. Durch Aufzeigen von Alternativen kann ein Gespräch entlastend wirken.

Pränataldiagnostik ist im derzeitigen Stadium sicher wünschenswert, - es sollte jedoch nicht der Eindruck entstehen, daß das werdende Kind einen „Qualitätsstempel“ benötigt!

Bereits heute ist bei über 3% der Lebendgeburten (>20.000 Kinder/Jahr) eine Sterilitätstherapie in irgendeiner Form vorangegangen; die Tendenz – insbesondere für ICSI – ist steigend. Viele Fragen sind noch offen. Die Entwicklungen und Fortschritte werden rasant weitergehen, und zusätzliche Probleme (sowohl ethische als auch finanzielle) werden in den Vordergrund treten. Welchen Platz die genetische Beratung längerfristig einnehmen wird, bleibt abzuwarten. Derzeit ist jedoch eine enge Kooperation zwischen den einzelnen Fachleuten unerlässlich.

Kasuistiken aus der genetischen Beratung vor ICSI-Therapie

Beate Lemcke, Jürgen Horst
Institut für Humangenetik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster

Seit Beginn der neunziger Jahre eröffnet die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) neue Behandlungschancen für Paare mit Infertilität. Eine sorgfältige Anamnese und Stammbaumanalyse wird vor Beginn der Behandlung empfohlen (1). Zwei Beispiele von unerwarteten Risikosituationen werden demonstriert. Bei beiden pathologischen DNA-Befunden (Prämutation im FMR1-Genbereich bei einer Frau und Diagnose einer spinobulbären Muskelatrophie Typ Kennedy bei einem Mann) kann zudem ein Zusammenhang mit der Infertilität bestehen.

Bei dem Fragilen X-Syndrom handelt es sich um die häufigste Form erblicher mentaler Retardierung, die meist durch eine Expansion der polymorphen repetitiven Sequenz mit hauptsächlich CGG-Trinukleotiden im FMR1-Genbereich auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq27.3) verursacht wird. Eine Expansion der CGG-Wiederholungen auf 60–200 wird als Prämutation, auf mehr als 200 als Vollmutation bezeichnet. Die Instabilität einer Prämutation ist abhängig von ihrer Größe (2). Bei Jungen/Männern führt eine Vollmutation i.d.R. zu einer mentalen Retardierung und evtl. zu weiteren Symptomen. Bei Mädchen/Frauen ist die Ausprägung von Sym-

ptomen wegen der zufallsbedingten Inaktivierung jeweils eines X-Chromosoms pro Zelle variabler. Sie entwickeln nur zu einem Teil eine mentale Retardierung, Konzentrationsstörungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Die in unserem Institut vor geplanter ICSI-Therapie beratene Frau A. zeigte in der DNA-Analyse im FMR1-Genbereich, die wegen einer mental retardierten Cousine durchgeführt wurde, eine Prämutation (Delta=0,1kb). Literaturangaben zufolge beträgt hierdurch das Risiko für das Entstehen einer Vollmutation für einen Sohn 29%, für eine Tochter 25%. Pränataldiagnostisch ist eine Vollmutation feststellbar. Die Diagnose einer Tochter mit einer Vollmutation ließe jedoch keine sichere Entwicklungsprognose zu.

Die X-chromosomal-rezessive spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy ist assoziiert mit einer meist langsam progressiven, proximal betonten Muskelschwäche, Faszikulationen, Dysarthrie, Dysphagie und Gynäkomastie. Eine Expansion der CAG-Wiederholungen auf über 39 im Exon 1 des Androgenrezeptor-Gens ist ursächlich für diese Erkrankung. Der in unserem Institut vor geplanter ICSI-Therapie beratene Herr B. zeigt in der DNA-Analyse des Androgenrezeptor-Gens eine Expansion ebenso wie sein älterer Bruder, bei dem die Diagnose bereits bekannt war. Söhne des beratenen Ehepaares wären gesund, Töchter wären Überträgerinnen. Die o.g. Muskelatrophie könnte wieder bei Enkelsöhnen auftreten.

Literatur

- 1) Bohnet HG et al., *Frauenarzt* 1996;37:1622-1623
- 2) Turner AM et al., *Am J Med Genet* 1994; 51:458-462