

Polkörperdiagnostik aus humangenetischer Sicht

Eberhard Schwinger, Lübeck

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) oder englisch „Preimplantation Genetic Diagnosis“ (PGD) ist methodisch eine spezielle Art vorgeburtlicher Diagnostik an Polkörpern oder an Zellen eines Embryos in vitro vor Transfer in den Uterus. PID kann demnach als die frühest mögliche Form einer pränatalen Diagnostik (PND) angesehen werden. Der entscheidende Unterschied zur PND ist, daß eine PID vor, während oder nach der Kernverschmelzung von Ei- und Samenzelle außerhalb des mütterlichen Körpers und damit außerhalb einer Schwangerschaft erfolgt.

Einer PID an embryonalen Zellen (Blastomeren) steht in Deutschland das Embryonenschutzgesetz vor allem im Paragraph 1 und Paragraph 8 entgegen. In Paragraph 8, Abs. 1 heißt es: *..... als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle,* Diese Formulierung hat in Deutschland zu der umfangreichen wissenschaftlichen Diskussion geführt, ab wann frühembryonale Zellen ihre Totipotenz verlieren. Diese Formulierung stellt aber auch klar, daß eine Eizelle im Vorkernstadium vor Auflösung der Kernmembranen des weiblichen und männlichen Vorkerns im juristischen Sinn kein Embryo ist. Insofern wird davon ausgegangen, daß Polkörperdiagnostik (PKD) vor dieser Auflösung der Vorkernmembranen das Embryonenschutzgesetz nicht tangiert. Diese Ansicht hat der Nationale Ethikrat in einer Stellungnahme zur Polkörperdiagnostik kürzlich bestätigt (www.ethikrat.org). In dieser Stellungnahme wird aber gleichzeitig auch darauf hingewiesen, daß Paragraph 1, Abs. 1, Satz 2 des Embryonenschutzgesetzes dahingehend interpretiert werden kann, daß ein Verbot auch für Polkörperdiagnostik angenommen werden könnte.

Polkörperdiagnostik wird in beschränktem Umfang in Deutschland durchgeführt, Präimplantationsdiagnostik nicht. Insofern ist Deutschland, ebenso wie Österreich, die Schweiz und neuerdings auch Italien, nicht nur

von dieser zukünftig sich ausweitenden pränatalen Diagnosemöglichkeit abgeschnitten, sondern auch von der Mitarbeit an der wissenschaftlichen Erforschung des frühesten menschlichen Embryonalstadiums. Bereits jetzt zeigt sich, dass wissenschaftliche Untersuchungen zur frühesten menschlichen Embryonalentwicklung, die aufgrund der Untersuchungen im Rahmen der PID weltweit durchgeführt werden, das Wissen über diese komplexen frühen embryonalen Vorgänge vermehrt. Deutschland, ein Land mit langer Tradition in Embryonenforschung, kann hierzu nicht beitragen. Nicht alle Ergebnisse, die z.B. im Mausmodell in der Embryonenforschung gewonnen werden, sind auf den Menschen übertragbar.

Präimplantationsdiagnostik und damit auch Polkörperdiagnostik kann prinzipiell in zwei unterschiedlichen Indikationsgruppen eingesetzt werden. Es können spezifische genetische oder chromosomale Risiken für das geplante Kind aufgrund der familiären Situation beurteilt werden oder eine PID kann im Rahmen einer in vitro Fertilisationsbehandlung (IVF) zur Erhöhung der Geburtenrate eingesetzt werden. Im letzteren Fall wird davon ausgegangen, dass die niedrige Schwangerschafts- und Geburtenrate nach IVF zumindest zum Teil durch zufällig in der Meiose eingetretene Verteilungsstörungen der Chromosomen verursacht wird. Diese Indikation zu einer PID wird im folgenden Beitrag von Griesinger et al. (Lübeck) behandelt, Montag et al. (Bonn) stellt das technische Vorgehen bei der PKD dar.

PKD zur Erkennung spezifischer Risiken

Aus humangenetischer Sicht kann eine PKD dann sinnvoll zum Einsatz kommen, wenn die betreffende Frau Anlageträgerin für eine schwerwiegende genetisch bedingte Erkrankung ist oder bei ihr eine Chromosomentranslokation diagnostiziert wurde. Bei rezessiven Erkrankungen beispielsweise wurden meist ein oder mehrere Kinder mit der Erkrankung bereits vorher geboren, so dass aus der Familienanamnese bzw. genetischen Diagnostik, deutlich geworden

ist, dass sowohl die Frau als auch der Mann Anlageträger sind. Das Vorkommen häufiger Fehlgeburten oder von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen in Familie kann auch ein Indiz für das Vorliegen einer Chromosomentranslokation bei den Eltern sein.

Eine PKD wird häufig dann von Eltern mit spezifischem Risiko nachgefragt, wenn bei ihnen ein oder mehrere induzierte Aborte nach PND als Folge eines betroffenen Kindes vorausgegangen sind. Solche induzierten Aborte werden häufig als außerordentlich traumatisierend erlebt. Nicht selten besteht in solchen Fällen weiterer Kinderwunsch nur, wenn ein weiterer Schwangerschaftsabbruch, aufgrund der Untersuchungen im Rahmen von PKD, von vorneherein als außerordentlich unwahrscheinlich angesehen werden kann. Allgemein läßt sich formulieren, daß eine Indikation zur PKD dann gegeben sein kann, wenn ein hohes spezifisches kindliches Risiko für eine schwere nicht behandelbare Störung besteht, welche Anlass für eine PND wäre, die Eltern einen möglichen Schwangerschaftsabbruch aber nicht akzeptieren und daher eine PKD wünschen. Die Anzahl der PKD's bei spezifischem Risiko wird gering bleiben, denn monogene Erkrankungen und balancierte Chromosomentranslokationen sind selten. Eine PKD zur Untersuchung von Chromosomentranslokationen und autosomal dominanten Erkrankungen kann nur dann erfolgen, wenn die Mutter betroffen ist. Bei autosomal rezessiven und geschlechtsgebundenen Erkrankungen ist die Mutter Anlageträgerin. Von Buchholz und Clement-Sengewald (München) wird das Vorgehen bei der Untersuchung von Polkörpern bei Vorliegen einer mütterlichen Translokation dargestellt und über eigene Ergebnisse berichtet. Bei Beratung vor PKD erlebt man häufig, daß Ehepaare von dieser Möglichkeit Abstand nehmen, wenn sie über den medizinischen und organisatorischen Aufwand sowie die relativ geringen Erfolgsaussichten aufgeklärt sind. Häufig entschließen sich Eltern dann doch zu einer PND. Hehr et al. (Regensburg) sowie Tomi et al. (Lübeck) tragen in diesem Heft zu der geschil-

dernten Problematik mit der Darstellung von Kasuistiken bei.

PKD zur Erkennung unspezifischer Risiken

Eine umfangreiche Diskussion ist zu der Frage im Gange, ob eine PID und Verwerfung von Embryonen oder Eizellen mit Chromosomenstörung die Schwangerschafts- und Geburtenrate nach IVF erhöhen hilft oder nicht. Obwohl kontrollierte Studien zu dieser Frage noch nicht ausreichend vorliegen und damit diese Frage nicht sicher beantwortet werden kann, wird eine solche Diagnostik im Rahmen von IVF bereits häufig durchgeführt (siehe hierzu den Beitrag von van der Ven et al., Bonn). Wenn man bedenkt, dass deutlich mehr als 50 % der Spontanaborte nach erkannter Schwangerschaft durch spontan entstandene zufällig eingetretene Chromosomenveränderungen verursacht werden, wäre theoretisch eine Erhöhung der Schwangerschafts- und Geburtenraten durch eine chromosomale PID zu erwarten. Eckel und Wieacker (Magdeburg) diskutieren in ihrem Beitrag dieses Problem von der biologischen Grundlagenwissenschaft her und berichten über die Häufigkeit von Aneuploidien in Eizellen und Embryonen. Die Frage aber, ob in der frühesten Embryonalentwicklung auftretende Chromosomenstörungen durch nachfolgende somatische Fehlverteilungen „wieder normalisiert“, also „geheilt“ werden, ist zurzeit nicht beantwortet. Möglicherweise wird die PID zur Zeit in einem Stadium der Embryonalentwicklung durchgeführt, in dem eine verbindliche Aussage über den späteren chromosomalen Status des Embryos nur sehr eingeschränkt gegeben werden kann.

Sollte sich die Schwangerschaft und insbesondere die Geburtenrate nach IVF- und Aneuploidie-Diagnostik deutlich steigern lassen, ist mit einem erheblichen Umfang von PID's sowohl an Polkörpern als auch an Blastomeren zu rechnen. Über erste Erfahrungen mit einer Aneuploidie-Diagnostik unter Verwendung von Polkörpern berichtet in diesem Heft Grossmann et al. (Mainz).

Nachteile von PKD

Aus humangenetischer Sicht hat Präimplantationsdiagnostik an Polkörpern gegenüber einer Präimplantationsdiagnostik an früh embryonalen Zellen entscheidende Nachteile:

- Die Untersuchungen müssen unter großem Zeitdruck durchgeführt werden, da sie vor Auflösung der Vorkernmembranen und damit der Verschmelzung des weiblichen und männlichen Genoms abgeschlossen sein müssen.
- Polkörperdiagnostik ist eine indirekte Diagnostik in der durch Untersuchung der Polkörper auf die Verhältnisse in der Eizelle geschlossen wird.
- Wenn nur der erste Polkörper untersucht werden kann, ist die Sicherheit der Diagnostik eingeschränkt.
- Es können bei Polkörperdiagnostik nur mütterliche Gen-/Chromosomenveränderungen beurteilt werden.
- Da nur mütterliche Genveränderungen beurteilt werden können, werden Oozyten verworfen, die dann zu einem normalen Embryo geführt hätten, wenn bei rezessiven oder geschlechtsgebundenen rezessiven Erkrankungen im befruchteten Spermium das Wildtypallel oder ein normales X-Chromosom enthalten ist. In diesen Fällen wäre es bei rezessiven Erkrankungen zu einem gesunden heterozygoten Anlageträger und im Falle geschlechtsgebundener rezessiver Erkrankungen zu einem gesunden Mädchen, welche Überträgerin der Erkrankung ist, gekommen.

Hoher Beratungsbedarf vor PKD

Aus humangenetischer Sicht müssen Ehepaare vor PKD sowohl bei Indikation als Folge eines spezifischen Risikos als auch bei Indikation des Versuchs einer Steigerung der Schwangerschafts- und Geburtenrate im Rahmen von IVF umfänglich vor allem über die derzeit relativ geringen Erfolgsaussichten der Methode informiert werden. Wegen der reproduktionsmedizinischen und humangenetischen Problematik empfiehlt sich eine gemeinsame fachübergreifende Beratung. Wenn eine IVF wegen unerfülltem Kinderwunsch durchgeführt wird, braucht die zusätzliche notwen-

dige Beratung vor PKD nicht so umfänglich zu sein wie vor PKD bei spezifischem Risiko. Hier müssen die organisatorischen (z.B. Anreise und Aufenthalt am Ort der Untersuchung) und medizinischen Belastungen (z.B. ovarielle Stimulation) durch die notwendige zusätzliche IVF thematisiert werden. Die Beratung vor PKD im Rahmen von IVF muß beinhalten, daß zurzeit nicht klar ist, ob ein möglicher „Benefit“ durch Selektion von Eizellen mit wahrscheinlicher Chromosomenstörung nicht aufgehoben wird durch eine eventuell schlechtere Prognose der Embryonalentwicklung nach Polkörperentnahme. Nach PKD wegen monogener Erkrankung sollte zur Absicherung der Diagnostik im Falle einer Schwangerschaft den werdenden Eltern unbedingt eine PND empfohlen werden. Da PKD zurzeit noch als experimentelles Diagnoseverfahren eingestuft werden muß, sollte exemplarisch für spezielle Diagnosen das lokale klinische Ethikkomitee eingeschaltet werden.