

GENTECHNIKBUCH: 7. KAPITEL

GENETISCHE ANALYSEN IM RAHMEN EINER PRÄIMPLANTATIONS DIAGNOSTIK (PID)

(beschlossen von der Gentechnikkommission am 29. Jänner 2016)

I. Einleitung

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) umfasst zellbiologische und molekulargenetische Untersuchungen zur Erkennung von Erbkrankheiten und Anomalien der Chromosomen, die der Entscheidung darüber dienen, ob ein durch *In-vitro*-Fertilisation erzeugter Embryo in die Gebärmutter eingepflanzt werden soll oder nicht. In Österreich ist die Durchführung einer PID nur in den in §2a FMedG geregelten Fällen gesetzlich erlaubt. Eine PID darf daher nicht undifferenziert im Sinn eines „Screenings“ angewandt werden.

Die Präimplantationsdiagnostik ist eine genetische Analyse im Sinn des § 4 Z 23 GTG. Entsprechend den Unterscheidungen in § 65 Abs. 1 GTG handelt es sich hierbei um eine zulassungspflichtige genetische Analyse, die der Feststellung einer Prädisposition für eine genetisch bedingte Erkrankung dient.

Gemäß § 2a Abs. 5 FMedG bedürfen Einrichtungen, in denen im Rahmen der Präimplantationsdiagnostik genetische Analysen durchgeführt werden, insbesondere für die von ihnen in Aussicht genommenen Untersuchungsmethoden, den Untersuchungsinhalt und den Untersuchungsumfang, einer Zulassung gem. § 68 Abs. 3 GTG unter Einbindung des Wissenschaftlichen Ausschuss für Genanalyse und Gentherapie (WAGG) gem. § 88 Abs. 2 Z 2a GTG.

II. Untersuchungen gemäß § 2a Abs. 1 Z 1 und 2 FMedG:

Gemäß § 2a Abs. 1 Z 1 FMedG ist eine Präimplantationsdiagnostik nach zumindest drei gescheiterten Versuchen einer medizinisch unterstützten Fortpflanzung zulässig, wenn Grund zur Annahme besteht, dass dies auf die genetische Disposition der entwicklungsfähigen Zellen zurückzuführen ist. In solchen Fällen soll eine PID zur Erhöhung der Erfolgsrate der künstlichen Befruchtung beitragen.

Mit § 2a Abs. 1 Z 2 FMedG ist eine Präimplantationsdiagnostik auch im Falle von zumindest drei im Rahmen natürlicher Schwangerschaften erfolgten spontanen Fehl- oder Totgeburten zulässig.

Eine Fehlgeburt liegt vor, wenn bei einer Leibesfrucht weder die Atmung eingesetzt hat, noch irgendein anderes Lebenszeichen wie Herzschlag, Pulsation der Nabelschnur oder deutliche Bewegung willkürlicher Muskeln erkennbar ist und weiters die Leibesfrucht ein Geburtsgewicht von weniger als 500 Gramm aufweist. Eine Totgeburt ist anzunehmen, wenn bei der Leibesfrucht ebenfalls keines der oben angeführten Zeichen erkennbar ist, diese aber ein Geburtsgewicht von mindestens 500 Gramm aufweist (§ 8 Hebammengesetz).

Eine PID nach § 2a Abs. 1 Z 1 und Z 2 FMedG darf dann durchgeführt werden, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ursache für die wiederholt erfolglose *In Vitro* Fertilisation (IVF) bzw. die rezidivierenden Spontanaborte in der genetischen Disposition des Kindes liegt. So gilt heute als erwiesen, dass bestimmte beim Embryo vorliegende Chromosomenanomalien – vor allem numerische Chromosomenaberrationen - eine häufige Ursache für spontane Fehl- oder Totgeburten darstellen.

Zahlenmäßige oder strukturelle Veränderungen der Chromosomen werden auch als numerische bzw. strukturelle Chromosomenaberrationen bezeichnet.

Numerische Chromosomenaberrationen basieren auf einer größtenteils während der Entstehung der Keimzellen stattfindenden Fehlverteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen. Es liegen einzelne Chromosomen oder der gesamte Chromosomensatz in fehlerhafter Anzahl vor (Aneuploidie).

Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen durch Umlagerungen oder Zugewinn/Verlust von chromosomalem Material innerhalb eines Chromosoms (intrachromosomal) oder zwischen zwei verschiedenen Chromosomen (interchromosomal). Zu strukturellen Chromosomenaberrationen zählen Austausch (Translokation), umgekehrte Positionierung (Inversion), Verdopplung (Duplikation) oder Verlust (Deletion) von Chromosomenstücken, Einbau eines Chromosomenfragments in ein anderes Chromosom (Insertion), sowie die Bildung von Iso- oder Ringchromosomen.

Bei sogenannten „balancierten“ strukturellen Chromosomenaberrationen bleibt die Gesamtheit des Chromosomenmaterials in der Zelle erhalten und ist lediglich anders verteilt. In den meisten Fällen haben solche Umlagerungen keine klinischen Konsequenzen für die betroffenen Personen.

Bei „unbalancierten“ strukturellen Chromosomenaberrationen kommt es jedoch durch die Duplikation oder Deletion (Verlust) von Chromosomensegmenten in der Regel zu klinischen Auffälligkeiten. Beispiele dafür sind Fehlbildungs- oder Dysmorphie-Syndrome, die häufig mit der klinischen Manifestation einer erblich bedingten Hirnschädigung assoziiert sind. Je nach Größe und Lokalisation der translozierten Segmente und deren genetischem Inhalt können unbalancierte Karyotypen zu spontanen Früh- und Spätaborten, Totgeburten oder Kindern mit Dysmorphie-Syndromen führen.

Im Rahmen einer PID dürfen molekulargenetische oder (molekular)zytogenetische Untersuchungen durchgeführt werden, um Aneuploidien und Polyploidien, sowie unbalancierte strukturelle Chromosomenaberrationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit für spontane Fehl- und Totgeburten oder für die Erfolglosigkeit der Herbeiführung einer Schwangerschaft im Rahmen einer IVF ursächlich sind, zu diagnostizieren.

Bei einer solchen Analyse darf das Geschlecht nicht gezielt bestimmt werden. Die zielgerichtete Bestimmung des Geschlechts durch PID sowie die Mitteilung über das Geschlecht ist nur dann zulässig, wenn im Zuge der PID eine Erbkrankheit untersucht wird, die geschlechtsabhängig ist (vgl. § 2a Abs. 4 FMedG).

III. Erbkrankheiten gem. § 2a Abs. 1 Z 3 und Abs. 2 FMedG:

Die PID ist auch zulässig zur Untersuchung bestimmter Erbkrankheiten. Zu einer „Erbkrankheit“ im engeren Sinn zählen jene Erkrankungen, die durch Mutationen in spezifischen Genen ausgelöst werden, durch Vererbung von den Eltern oder einem Elternteil auf die Nachkommen weitergegeben werden können und bekannten Erbgängen folgen.

Erbkrankheiten, auf die mittels PID untersucht werden darf, sind meist monogen erbliche Erkrankungen, werden also durch Mutationen in einem einzelnen spezifischen Gen ausgelöst.

Weiters darf auch auf strukturelle Chromosomenveränderungen untersucht werden, die – ähnlich wie monogene Erbkrankheiten – bei balanciertem Vorliegen bei einem der Eltern gegebenenfalls so an die nächste Generation weitergegeben werden können, dass sie beim Kind unbalanciert vorliegen und eine Krankheit verursachen.

Balancierte Chromosomenaberrationen der Eltern können auch eine Ursache für erhöhte spontane Abortraten sein.

Für die Durchführung einer PID auf eine Erbkrankheit muss nach dem aktuellen Stand der Medizin eine entsprechende genetische Disposition bzw. ein Überträgerstatus der biologischen Eltern *in-spe* für diese Erbkrankheit vorliegen. Die vorliegende genetische Disposition kann dabei je nach Erbgang auf einer Veranlagung beider Eltern oder aber auch nur eines Elternteils beruhen.

Auf Grund dieser genetischen Disposition der Eltern muss eine ernste Gefahr gegeben sein, dass es zu einer Fehl- oder Totgeburt oder zu einer Erbkrankheit des Kindes gem. § 2a Abs. 2 FMedG kommt, damit eine PID zulässig ist.

Im Rahmen einer PID dürfen nur solche Erbkrankheiten gem. § 2a Abs. 2 FMedG untersucht werden, die zu einer schwerwiegenden Erkrankung des Kindes entweder während der Schwangerschaft oder nach der Geburt führen.

Es dürfen daher im Rahmen einer PID all jene monogenen Erbkrankheiten untersucht werden, deren Manifestation entweder bereits pränatal erfolgt oder altersmäßig in den Fachbereich für Kinder- und Jugendheilkunde fällt, und die die folgenden, in § 2a Abs. 2 FMedG festgelegten Bedingungen erfüllen:

- das Kind kann nur durch den ständigen Einsatz moderner Medizintechnik oder anderer die Lebensführung stark beeinträchtigender medizinischer/pflegerischer Hilfsmittel am Leben erhalten werden
oder
- leidet an schwersten Hirnschädigungen
oder
- leidet dauerhaft an nicht behandelbaren schwersten Schmerzen
und
- es gibt keine ursächliche Behandlung der Erkrankung

Der ständige Einsatz moderner Medizintechnik bzw. der ständige Einsatz anderer, seine Lebensführung stark beeinträchtigender medizinischer oder pflegerischer Hilfsmittel muss erforderlich sein, um das Kind am Leben zu erhalten. Darunter fällt die invasive Versorgung (beispielsweise mittels Katheter, Tubus oder Gefäßzugängen) sowie die ärztliche und pflegerische Intensivversorgung in einer Krankenanstalt, aber auch eine ambulante Intensivpflege oder 24-Stunden-Pflege. Gleichbedeutend mit diesen Fällen ist auch jede andere notwendige lebenserhaltende Maßnahme, die zwar nicht ununterbrochen, aber doch regelmäßig durchgeführt werden muss, und die Lebensführung des Kindes stark beeinträchtigt, wie z.B. lebenslange Bluttransfusionen, antiinfektiöse Prophylaxe und Therapie, oder Nierenersatztherapie.

Schwerste Hirnschädigungen liegen vor, wenn das Kind zwar allein lebensfähig ist, aber gravierend beeinträchtigt ist. Es sind dies derartige Schädigungen des Gehirns, die schwerste funktionelle Störungen zur Folge haben. Dadurch können die eigene Versorgung, Kontinenz, Kommunikation und Beweglichkeit hochgradig beeinträchtigt sein.

Schwerste Schmerzen liegen vor, wenn das Schmerzgefühl beherrschend, dauerhaft und nicht ausreichend behandelbar ist.

Zusätzlich darf in all diesen Fällen keine effektive ursächliche Behandlungsmöglichkeit bestehen.

Weiters darf im Rahmen einer PID nur auf solche den oben genannten Bedingungen entsprechende monogene Erbkrankheiten und balancierte strukturelle Chromosomenaberrationen untersucht werden, für die in einem anerkannten peer-reviewed Fachjournal zumindest ein eindeutig nachgewiesener Fall beschrieben wurde.

IV. Nachrangigkeit der PID gegenüber der Polkörperdiagnostik (PKD):

Eine Präimplantationsdiagnostik hat zu unterbleiben, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine nicht-genetische Untersuchung (z. B. Beobachtung der Zellteilung) die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit in ähnlicher Weise erhöht oder wenn eine genetische Untersuchung der Eizelle allein (Polkörperdiagnostik, z. B. bei nur über die Mutter vererbaren Erkrankungen) zur Verhinderung einer Erbkrankheit ausreicht.

In diesem Sinne besteht grundsätzlich ein Vorrang einer nicht-genetischen Untersuchung vor einer genetischen Untersuchung, einer Untersuchung von Keimzellen vor einer Untersuchung entwicklungsfähiger Zellen, einer Untersuchung vor Abschluss des Befruchtungsvorgangs vor einer Untersuchung nach diesem Zeitpunkt und einer Blastozystenbiopsie (Biopsie von Trophoektodermzellen als weniger invasive Untersuchungsmethode) vor einer Blastomerbiopsie.

Polkörper sind Nebenprodukte, die bei der Teilung der Eizelle entstehen. Die Polkörperdiagnostik wird vor Abschluss der Befruchtung, nämlich vor Verschmelzung des weiblichen und männlichen Vorkernes, durchgeführt und ist eine Untersuchungsmethode zur indirekten genetischen Analyse von Eizellen. Diese „präimplantative“ Untersuchung unterliegt nicht den Bestimmungen des FMedG, da es sich hierbei nicht um die Untersuchung totipotenter Zellen handelt.

Präimplantationsdiagnostik darf demnach nur dann zur Anwendung kommen, wenn für den Embryo weniger invasive Untersuchungsmethoden (z. B. Polkörperdiagnostik) nicht ausreichen, um eine Schwangerschaft herbeizuführen, eine Fehl- oder Totgeburt zu verhindern oder eine Erbkrankheit gem. § 2a Abs. 2 FMedG zu vermeiden.

Eine PID hat daher zu unterbleiben, wenn mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Polkörperdiagnostik (PKD) zur Feststellung bzw. zum Ausschluss der Disposition für die Entstehung einer Erbkrankheit ausreicht.

So ist bei mütterlichen strukturellen Chromosomenveränderungen (z.B. Translokationen) oder bei Vorliegen einer mütterlichen pathogenen Mutation in Abhängigkeit von der Erfahrung und der gerätemäßigen Ausstattung der jeweiligen Einrichtung und in Abhängigkeit von der zu untersuchenden Mutation der Polkörperdiagnostik gegenüber der PID Vorzug zu geben.

Wenn nicht mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, dass zur Feststellung einer Disposition für die Entstehung einer Erbkrankheit eine PKD ausreicht, kann eine PID durchgeführt werden. Dies ist von den durchführenden Personen im Vorfeld sorgsam abzuschätzen.

Literatur:

1. Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG), BGBl Nr. 275/1992 idF BGBl I Nr. 35/2015
2. Gentechnikgesetz (GTG), BGBl Nr. 510/1994 idF BGBl. I Nr. 92/2015
3. Erläuterungen zum FMedRÄG 2015, ErläutRV 445 BlgNR 25. GP 4.
4. Jan Murken, Tiemo Grimm, Elke Holinski-Feder, Klaus Zerres, Taschenlehrbuch Humangenetik. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 8.Auflage 2011.
5. E.D. Alberman & M.R. Creasy, Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. J Med Gen 1977; 14:313-315.
6. T.Y. Choj, H.M. Lee, W.K. Park, S.Y. Jeong, H.S. Moon, Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases. Obstet Gynecol Sci 2014; 57(6):518-525.