

Präimplantationsdiagnostik

**Medizinische Indikation
oder unzulässige Selektion?**

**Univ.-Prof. Dr. med. E. Schwinger
Institut für Humangenetik des
Universitätsklinikums Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck**

ISBN 3-89892-160-3

Herausgeber: Stabsabteilung der Friedrich-Ebert-Stiftung

Redaktion: Klaus Reiff, Britta Joerißen

Copyright 2003 by Friedrich-Ebert-Stiftung

Friedrich-Ebert-Stiftung, Godesberger Allee 149, D-53170 Bonn

Umschlag: Pellens Kommunikationsdesign GmbH, Bonn

Layout: PAPHYRUS – Schreib- und Büroservice, Bonn

Druck: Toennes Satz + Druck, Erkrath

Printed in Germany 2003

Vorwort

In Deutschland hat sich die Bio- und Gentechnologie in den vergangenen Jahren in einem sich stetig verstärkenden Maße zu einem wichtigen und zukunftsweisenden Forschungszweig entwickelt. Wie in anderen Ländern wird auch in Deutschland eine lebhaft diskutierte Debatte über das Für und Wider der Bio- und Gentechnologie geführt. In allen politischen Lagern und gesellschaftlichen Gruppen finden sich Kritiker und Befürworter dieser Forschungen. Die Wissenschaftler betreten hier Neuland, und deshalb gibt es neben euphorischen Voraussagen immer wieder auch Warnungen vor den Gefahren, die nicht unterschätzt werden dürfen.

Die Bio- und Gentechnologie ist deshalb in der Friedrich-Ebert-Stiftung im Rahmen ihrer politischen Dialogveranstaltungen zu einem thematischen Schwerpunkt geworden. Wir bieten den Akteuren in Wissenschaft, Wirtschaft und gesellschaftlichen Institutionen die Möglichkeit zu einem unmittelbaren Dialog mit den politischen Entscheidungsträgern in Parlament und Regierung. Unser Prinzip bei diesen Veranstaltungen ist die Zusammenführung von Expertenwissen, das Ziel ein effizienter und praxisorientierter Meinungsaustausch, die Vermittlung von Problemlagen und Lösungsansätzen sowie handlungsorientiertes, fachspezifisches Wissen für die Teilnehmer und eine Themenentwicklung mittels eines prozesshaften Ineinandergreifens von Dialog, Analyse und Beratung.

In Ergänzung und Erweiterung der in den Diskursen erörterten Themen veröffentlicht die Friedrich-Ebert-Stiftung eine neu ins Leben gerufene Reihe „Gutachten zur Bio- und Gentechnologie“. Autoren sind renommierte Wissenschaftler und erfahrene Praktiker der Bio- und Gentechnologie. Die erste Publikation dieser Reihe wird hiermit vorgelegt. Sie ist einem der besonders umstrittenen Bereiche gewidmet: der Präimplantationsdiagnostik (PID). Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger vom Institut für Humangenetik am Universitätsklinikum Lübeck analysiert das Für und Wider dieser Diagnostik, erläutert die medizinischen und rechtlichen Grundlagen der PID in Deutschland und zeigt zugleich Alternativen zur Präimplantationsdiagnostik auf. Die Friedrich-Ebert-Stiftung dankt dem Autor für dieses informative und die unterschiedlichen Facetten des Themas beleuchtende Gutachten, mit dessen Veröffentlichung wir einen Beitrag zur Diskussion um die Präimplantationsdiagnostik leisten wollen.

Dr. Jürgen Burckhardt
Geschäftsführendes Vorstandsmitglied der
Friedrich-Ebert-Stiftung

Inhaltsübersicht

1. Einleitung	7
1.1 Zusammenfassende Thesen	7
1.2 Gutachtenauftrag	8
1.3 Selektion: Ein alter Begriff im neuen Gewand?	9
1.4 Zielsetzung des Gutachtens	10
2. Medizinische Grundlagen der Präimplantationsdiagnostik sowie rechtliche und gesellschaftspolitische Vorgaben in Deutschland	11
2.1 Definition von Präimplantationsdiagnostik	11
2.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)	11
2.3 Chromosomendiagnostik an einzelnen embryonalen Zellen (Blastomeren)	12
2.4 Molekulargenetische Diagnostik an Blastomeren	13
2.5 Chromosomendiagnostik zur Verbesserung der Geburtenrate nach IVF (Aneuploidie-Diagnostik)	14
2.6 Hoher Beratungsbedarf der Paare vor PID	16
2.7 Embryonenschutzgesetz	16
2.8 Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik (PID) der Bundesärztekammer	18
3. Alternativen zur Präimplantationsdiagnostik	19
3.1 Pränatale Diagnostik, Verzicht auf eigene Kinder, Adoption, Untersuchung im Ausland	19
3.2 Präfertilisationsdiagnostik (PFD)	19
4. PID im Zentrum einer ethischen und medizinischen Diskussion	23
4.1 Ist-Situation in Deutschland	23
4.1.1 Argumente für PID	24
4.1.2 Argumente gegen PID	25
4.2 Ist-Situation weltweit	27
4.3 Vor- und Nachteile der Ist-Situation in Deutschland	27
5. Conclusio und Empfehlungen	29
5.1 Güterabwägung: Kinderwunsch versus Selektion	29
5.2 Notwendige organisatorische Voraussetzung für die Einführung von PID in Deutschland und Vermeidung missbräuchlicher Anwendung	30
Literatur	33

1. Einleitung

1.1 Zusammenfassende Thesen

1. Der Begriff „Selektion“ wurde durch Charles Darwin im Zusammenhang mit der von ihm konzipierten Evolutionstheorie eingeführt. Heute wird dieser Begriff mit eugenischen Maßnahmen sowie der Vernichtung von Juden, Sinti und Roma assoziiert. Die Eugeniker in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts verwendeten anstelle von „Selektion“ den deutschen Begriff der „Auslese“. Beide Begriffe sollten nicht ohne gleichzeitige Definition und mit Sorgfalt, Zurückhaltung und Berücksichtigung der damit verbundenen Assoziationen verwendet werden.
2. Der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer hat im Jahr 2000 einen Diskussionsentwurf zur Präimplantationsdiagnostik erarbeitet, in dem er unter sehr strengen Auflagen eine solche in Deutschland befürwortet. Im Jahr 2001 hat sich sowohl die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages „Recht und Ethik der modernen Medizin“ als auch der Deutsche Ärztetag in Rostock überraschenderweise gegen die Einführung dieses Verfahrens in Deutschland ausgesprochen.
3. Eine Präimplantationsdiagnostik ist nur im Rahmen einer In-vitro-Fertilisation möglich. An einzelnen Zellen des Embryos können spezifische Chromosomenstörungen oder genetisch verursachte Erkrankungen diagnostiziert werden. Bisher war die Indikation für eine In-vitro-Befruchtung ausschließlich männlich oder weiblich verursachte Unfruchtbarkeit. Wenn Präimplantationsdiagnostik durchgeführt werden soll, müsste die Indikation zur In-vitro-Befruchtung erweitert werden.
4. Es wird derzeit geprüft, ob bei einer In-vitro-Fertilisations-Behandlung – bedingt durch mütterliche oder väterliche Sterilität – der Ausschluss von zufällig entstandenen Chromosomenanomalien durch eine Präimplantationsdiagnostik die Schwangerschafts- und Geburtenrate erhöhen kann. Wenn dies der Fall sein sollte, wird man den Wunsch nach Präimplantationsdiagnostik, vor allem von älteren Paaren, die sich dieser Behandlung unterziehen, nicht verweigern können.
5. Embryonen, die aufgrund ihrer schweren fehlerhaften chromosomalen Ausstattung nicht zu einer erfolgreichen Schwangerschaft führen können, dürfen nicht nach In-vitro-Befruchtung transferiert werden. Es muss darüber hinaus dringend ethisch und juristisch untersucht werden, welchen Status solche Embryonen haben, denn eine Potentialität zur Person haben sie nicht.
6. Vor einer Präimplantationsdiagnostik muss eine intensive Beratung der ratsuchenden Paare erfolgen, die insbesondere

re auch Aussagen über die zur Zeit bestehenden relativ geringen Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Geburt gesunder Kinder und Aussagen über den hohen technischen Aufwand der Methode einbezieht. Ohne eine solche kompetente genetische Beratung darf eine Präimplantationsdiagnostik nicht durchgeführt werden.

7. Vor Einführung einer Präimplantationsdiagnostik in Deutschland sollte es eine intensive Diskussion zum Embryonenschutzgesetz geben, um einen breiten Konsens dafür zu erreichen, dass Präimplantationsdiagnostik unter strengster Indikationsstellung erlaubt ist. Das Embryonenschutzgesetz sollte diesbezüglich am besten novelliert, wenigstens aber verbindlich interpretiert werden.
8. Untersuchungen mittels Präimplantationsdiagnostik dürfen bei strengster Indikationsstellung nur in wenigen spezialisierten und lizenzierten Zentren durchgeführt werden. Die unabhängige Überwachung dieser Zentren muss organisiert werden.
9. Durch pränatale Diagnostik oder Präimplantationsdiagnostik können nur spezifische Erkrankungen erkannt werden, für die Kinder aufgrund der chromosomalen oder genetischen Ausstattung der Eltern ein erhöhtes Risiko haben. Das bedeutet, dass bei den Eltern eine erkennbare Veränderung chromosomaler Bereiche oder einzelner Gene vorliegt und nachweisbar ist. Die durchgeführten Untersuchungen dienen einzig und allein dem Zweck, die daraus resultierenden erhöhten kindlichen Risiken zu erkennen. Allgemeine Aussagen zur Gesundheit des zu erwar-

tenden Kindes können nicht gemacht werden. Möglichkeiten einer Manipulation der kindlichen Anlagen müssen durch strafgesetzliche Regelung ausgeschlossen sein, auch wenn sie ohnehin zum augenblicklichen Zeitpunkt sowie in einem überschaubaren zeitlichen Zukunftsrahmen nicht erkennbar sind.

10. Eltern, die ein erhöhtes Risiko für schwere kindliche, nicht behandelbare Störungen haben, äußern häufig den verständlichen Wunsch, dass dieses Krankheitsrisiko sich im Kind nicht manifestiert. Insofern ist das Abtöten von Feten nach pränataler Diagnostik unter besonderen Bedingungen durch unsere Gesellschaft toleriert und stellt keine „unzulässige Selektion“ dar. Gleiches muss auch unter strengen Auflagen für eine Präimplantationsdiagnostik gelten.

1.2 Gutachtauftrag

Der Auftrag an den Gutachter ergibt sich aus dem Titel des Gutachtens. Es soll einerseits untersucht und dargestellt werden, inwieweit Präimplantationsdiagnostik (PID) bei Vorliegen einer strengen medizinischen Indikation durchgeführt werden darf oder ob es sich dabei um eine unzulässige Selektion handelt bzw. wie gewährleistet werden kann, dass eine unzulässige Selektion von Embryonen ausgeschlossen wird. Weiter ist zu klären, was unter „unzulässiger“ Selektion zu verstehen ist.

1.3 Selektion: Ein alter Begriff im neuen Gewand?

Der Begriff „Selektion“ ist durch den Begründer der Evolutionstheorie Charles Darwin 1859 mit seinem Buch „On the origin of species by natural selection“ bekannt gemacht und eingeführt worden. Man unterscheidet seit dieser Zeit zwischen einer natürlichen und einer artifiziellen Selektion. Eine „natürliche Selektion“ findet im Darwin'schen Sinne ständig in allen Bereichen der Natur statt, indem weniger gut an die Umweltbedingungen angepasste Organismen einen Entwicklungsnachteil haben. Der früher ebenfalls häufig verwendete Begriff der „artifiziellen Selektion“ wird vor allem im Bereich der zielgerichteten Züchtung von Pflanzen oder Tieren benutzt. Im Zeitalter des Biologismus ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde in Deutschland an Stelle des Begriffs Selektion ganz überwiegend der deutsche Begriff „Auslese“ verwendet (Bauer, Fischer, Lenz, 1923). Auslese findet ganz allgemein in Schriften der Eugenik sowohl im Sinne einer positiven als auch im Sinne einer negativen Eugenik Verwendung. Überraschenderweise taucht auch im Stichwortverzeichnis des umfangreichen Kommentars zum von den Nationalsozialisten 1934 erlassenen Gesetzes „Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ (Gütt et al., 1934) der Begriff der „Selektion“ nicht auf. Überraschend ist das deshalb, da heute dieser Begriff nicht nur mit der Vernichtung von Juden, Sinti und Roma, sondern auch mit eugenischen Maßnahmen der Nationalsozialisten während des NS-Regimes assoziiert ist.

Im Gegensatz dazu findet der Begriff der „Kontraselektion“ auch in deutschen eugenischen Schriften häufig Verwendung. Als

kontraselektiv wird von Eugenikern die Verschlechterung des „Gen-Pools“ einer Population z.B. als Folge von hygienischen und medizinischen Maßnahmen sowie der höheren Kinderzahl von sozial Schwachen, durch „Rassenvermischung“ sowie durch kriegerische Auseinandersetzungen angesehen. Diese Einflüsse sollten dazu führen, dass die natürliche Selektion aufgehoben und der „Gen-Pool“ sich verschlechtern würde.

Eine natürliche Selektion findet auch heute noch in der Natur statt. Ein gut belegtes Beispiel dafür sind pränatal auftretende, gravierende, chromosomal verursachte Entwicklungsstörungen des Menschen. Ca. 60% der eintretenden Spontanaborte nach erkannter Schwangerschaft sind durch schwerwiegende spontan und zufällig aufgetretene Chromosomenstörungen bedingt, die ein frühes embryonales oder fetales intrauterines Überleben der Fruchtanlage nicht zulassen (eigene Untersuchungen, Eiben et al. 1990). Der genannte Prozentsatz repräsentiert nur einen Teil der natürlich eintretenden Fehlgeburten. Früheste chromosomal abnorme Embryonen können nicht untersucht werden, da untersuchungsfähiges Fehlgeburtsmaterial erst ab der ca. 3. bis 4. Woche nach Konzeption zur Verfügung steht.

Diese „natürliche Selektion“ von frühesten Embryonen und Feten findet auch nach In-vitro-Fertilisation (IVF) statt und ist mit Sicherheit eine der Ursachen für die geringen Schwangerschafts- und Geburtsraten nach dieser Behandlung von Sterilität. Aus diesem Grunde werden in Ländern, in denen PID erlaubt ist, Chromosomenuntersuchungen an frühen Embryonen nach IVF durchgeführt und nur solche Embryonen in den Uterus transferiert, bei denen keine Chromosomenaberrationen nachweisbar sind.

Ultraschalluntersuchungen und Chromosomenanalysen im Rahmen einer pränatalen Diagnostik können schwere, jedoch mit extrauterinem Leben vereinbare kindliche Anomalien aufzeigen. Nach intensiver Beratung können sich die werdenden Eltern für einen induzierten Abort entscheiden. Diese Schwangerschaftsabbrüche werden häufig, vor allem von Gegnern der Pränataldiagnostik, als „Selektion“ bezeichnet.

1.4 Zielsetzung des Gutachtens

Im vorliegenden Gutachten soll geklärt werden, ob eine PID auch bei strenger Indikationsstellung als unzulässige Selektion gewertet werden muss. Ebenso wird untersucht werden, ob die PID eine sinnvolle ergänzende Untersuchung zum Erfüllen eines Kinderwunsches im Rahmen einer Sterilitätsbehandlung sein kann. Darüber hinaus soll die Möglichkeit der Missbrauchvermeidung dargestellt und kritisch untersucht werden.

2. Medizinische Grundlagen der Präimplantationsdiagnostik sowie rechtliche und gesellschaftspolitische Vorgaben in Deutschland

2.1 Definition von Präimplantationsdiagnostik

Präimplantationsdiagnostik ist eine spezielle Art vorgeburtlicher Diagnostik an Zellen eines Embryos in vitro vor Transfer in den Uterus. PID kann durchgeführt werden zur Erkennung:

1. einer spezifischen chromosomalen oder genetischen (vor allem und bezogen auf den heutigen Kenntnisstand: monogenetischen) Abnormität mit Krankheitsdisposition für das Kind. Monogenetisch verursachte Erkrankungen sind Folge dominanter oder rezessiver Genveränderungen. Monogenetisch verursachte Erkrankungen werden fast immer entsprechend den Mendel'schen Gesetzen vererbt und bedingen ein 25- bis 50-prozentiges Erkrankungsrisiko für eigene Kinder. Auch elterliche ausgeglichene Chromosomenveränderungen können zu erheblichen Risiken für Chromosomenstörungen bei eigenen Kindern führen. Eine PID ist nur sinnvoll bei Paaren, die ein hohes Risiko für eine spezifische Erkrankung bei dem zu erwartenden Kind haben. Eine molekulargenetische Diagnostik von Genveränderungen ist an Einzelzellen ebenso möglich wie eine spezifische Chromosomenuntersuchung z.B. bei Vorliegen ei-

ner elterlichen Chromosomenverschiebung (Chromosomentranslokation).

2. eines unspezifischen embryonalen Risikos für chromosomale Fehlverteilungen im Rahmen einer IVF-Behandlung bei mütterlicher oder väterlicher Infertilität zur Verbesserung der Geburtenrate.

2.2 In-vitro-Fertilisation (IVF)

Eine PID ist nur im Rahmen einer IVF durchführbar. Bei IVF werden zunächst durch hormonelle Stimulation Eizellen zur Reifung gebracht, die anschließend entnommen und im Reagenzglas befruchtet werden. Wenn sich nach Befruchtung Embryonen bilden, werden diese in die Gebärmutter transferiert.

Die Stimulierung der Ovarien erfolgt so, dass etwa 8 bis 12 Eizellen heranreifen. Diese hormonelle Stimulation ist in den letzten Jahren deutlich verbessert worden, so dass die Komplikation einer Überstimulation heute selten ist. Dennoch kann es in einzelnen Fällen zu einer solchen Überstimulierung kommen.

Durch die Verbesserung der transvaginalen Ultraschalldiagnostik der Ovarien kann heute die Folikelgröße gut dargestellt und zum geeigneten Zeitpunkt der Eisprung durch entsprechende Hormongabe ausgelöst werden.

Die Entnahme der Eizellen erfolgt heute in der Regel transvaginal. Wenn die Indikation zur IVF weibliche Sterilität ist, werden ca. 100.000 Spermien pro Eizelle in ein Reagenzglas gegeben. Ist die Indikation zur IVF männliche Infertilität mit geringer Spermienqualität, wird ein Spermium nach entsprechender Vorbehandlung der Eizellen in diese durch Mikro-Injektion eingebracht. Diese Methode wird „intracytoplasmatische Spermieninjektion“ (ICSI) genannt. Ca. 20 Stunden nach Befruchtung kann geprüft werden, ob sich in der Eizelle zwei Vorkerne bilden. Ca. 72 Stunden nach Zusammenführung von Eizelle und Spermien haben sich bei normaler Entwicklung 8 Zellen des heranwachsenden Embryos gebildet.

In Deutschland dürfen bis zu drei Embryonen transferiert werden. Bei einem solchen Vorgehen besteht die Chance von ca. 25%, dass eine Schwangerschaft entsteht und eine Chance von ca. 10 bis 15%, dass es zur Geburt eines Kindes kommt (Deutsches IVF-Register, 1999). Eine ernst zu nehmende Komplikation ist, dass bei dem Transfer von drei Embryonen in einzelnen Fällen höhergradige Mehrlingsschwangerschaften entstehen. Dass in einem solchen Fall bei Ehepaaren, die lange einen unerfüllten Kinderwunsch hatten und nun zu dieser technisierten Möglichkeit der Reproduktion gegriffen haben, eine Reduzierung der höhergradigen Mehrlingsschwangerschaft durch Abtöten eines oder mehrerer Feten notwendig ist, ist medizinisch eine tragisch zu nennende Notwendigkeit und für die betroffenen Ehepaare mit Sicherheit ein außerordentlich traumatisches Ereignis. Insofern müsste es Ziel sein, weniger, vielleicht nur einen oder maximal zwei Embryonen zu transferieren. Diese Embryonen sollten nach objektiven

Kriterien (siehe 2.6) ausgewählt werden, um so trotz einer geringeren Anzahl von transferierten Embryonen die Geburtenrate nicht zu verschlechtern.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die IVF zum jetzigen Zeitpunkt relativ geringe Erfolgsaussichten bietet und auch bei komplikationslosem Verlauf, vor allem für die Frau, physisch und psychisch belastend sein kann. Hinzu kommt in der Regel ein zeitlicher und organisatorischer Aufwand. Diese grundsätzlichen und nicht unerheblichen Nachteile der IVF müssen auch in der Beratung vor einer PID (siehe 2.6) eingehend thematisiert werden.

2.3 Chromosomendiagnostik an einzelnen embryonalen Zellen (Blastomeren)

Bis in die frühen 90er Jahre war eine Chromosomendiagnostik praktisch nur nach konventioneller Chromosomenpräparation und unterschiedlichen Färbemethoden möglich. Viele diagnostische Fragestellungen konnten bis zu diesem Zeitpunkt nicht beantwortet werden. So war es bis dahin technisch unmöglich, mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen, die 44 Autosomen in ruhenden, nicht in Teilung befindlichen Zellkernen darzustellen. Erst die Verknüpfung von cytogenetischen und molekulargenetischen Techniken hat eine solche Chromosomendiagnostik auch an einzelnen, nicht in Teilung befindlichen Zellkernen ermöglicht. Das Grundprinzip dieser Techniken ist relativ einfach und einheitlich. Durch Erwärmen der Zellen auf dem Objektträger wird die im Zellkern befindliche doppelsträngige chromosomale DNA einzelsträngig. Chromosomenspezifische DNA-Abschnitte, die

mit Fluoreszenz-Farbstoffen markiert sind, werden auf die Zellkerne gegeben und nach Abkühlung binden diese an die entsprechenden homologen chromosomalen Abschnitte. Durch Waschen wird die überschüssige fluoreszenz-markierte DNA-Sonde entfernt, bleibt aber an den spezifischen Chromosomen, für die die DNA-Sequenzen homolog sind, haften. Unter dem Fluoreszenz-Mikroskop kann nun nachgesehen werden, ob z.B. zwei Chromosomen 16, repräsentiert durch zwei fluoreszierende Punkte im Zellkern, vorhanden sind oder ob drei solche Fluoreszenz-Punkte als deutlicher Hinweis auf eine Trisomie 16 die entsprechenden Chromosomen repräsentieren. Diese Technik, die „Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung“ (FISH) genannt wird, ist heute für zahlreiche Fragestellungen die wichtigste cytogenetische Untersuchungsmethode geworden.

Wenn ein Elternteil Träger einer Chromosomenverschiebung (Chromosomentranslokation) ist, hat das Ehepaar ein deutlich erhöhtes Risiko für das Eintreten von Fehlgeburten oder für die Geburt von erheblich geistig behinderten und fehlgebildeten Kindern. In einem solchen Fall sind aufwendige Vorarbeiten nötig, um die spezifischen fluoreszenz-markierten DNA-Sonden, die bei einer späteren PID eingesetzt werden können, zu generieren. Wenn zahlenmäßige Abweichungen vom normalen Chromosomensatz erkannt werden sollen, können mit der eben beschriebenen Technik Trisomien einzelner Chromosomen in Zellen erkannt werden. Die Entwicklung geht dahin, dass mittels weiterer Techniken, z.B. der „Comparative Genome Hybridisation“ (CGH) zahlenmäßige Abweichungen aller Chromosomen auch bei Untersuchung nur einer einzigen Zelle erkannt werden können. Dies wird

für die mögliche Steigerung der Geburtenrate nach IVF und PID (siehe 2.5) wahrscheinlich große Bedeutung gewinnen.

Untersuchungen bei Vorliegen spezifischer chromosomaler Risiken aufgrund balancierter Translokationen bei einem Elternteil werden zahlenmäßig nur zu sehr wenigen Analysen mittels PID führen. Auch im Rahmen der pränatalen Diagnostik ist diese Indikation relativ selten. Sollte die in 2.5 dargestellte Chromosomendiagnostik zur Erhöhung der Geburtenrate nach IVF mit oder ohne ICSI beitragen, wird dies zu einer hohen Anzahl von PID mit Chromosomendiagnostik führen.

2.4 Molekulargenetische Diagnostik an Blastomeren

Bei der molekulargenetischen Untersuchung von Einzelzellen ist die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) grundlegende Voraussetzung für die Analyse. Hierbei werden spezifische DNA-Abschnitte des menschlichen Genoms amplifiziert und mittels unterschiedlicher Untersuchungstechniken weiter analysiert. So können z.B. Punktmutationen, DNA-Verluste (Deletionen) oder DNA-Verdopplungen (Duplikationen) in einzelnen Genen diagnostiziert werden. Voraussetzung für eine solche Untersuchung ist die Kenntnis des Gendefektes innerhalb des Genoms der Eltern. Bekannte Mutationen können an embryonalen Zellen, ebenso wie im Rahmen einer pränatalen Diagnostik, analysiert werden. In der genetischen Beratung vor pränataler Diagnostik muss sehr deutlich darauf hingewiesen werden, dass nur bereits bekannte spezifische DNA-Veränderungen analysiert werden können und z.B. multifaktoriell verursachte Krankheiten oder Fähigkei-

ten einer Untersuchung zur Zeit prinzipiell nicht zugeführt werden können. Selbstverständlich gilt dies auch für die Untersuchung einzelner Zellen im Rahmen einer PID.

Die häufigsten Indikationen für molekulargenetische Untersuchungen sind erhöhte Risiken für: Myotone Dystrophie, Chorea Huntington, Marker-X-Syndrom, Muskeldystrophie Duchenne, Spinale Muskelatrophie und Mukoviszidose. Bei diesen monogenetisch verursachten Krankheiten handelt es sich ausnahmslos um schwere, zur Zeit nicht kausal oder grundlegend behandelbare Erkrankungen. Die Frage, ob eine Liste der Krankheiten erstellt werden soll, die durch PID diagnostiziert werden dürfen, wird unterschiedlich beantwortet. In Frankreich existiert eine solche Liste und Anträge für Untersuchungen auf Krankheiten, die nicht in dieser Liste aufgenommen sind, werden von der zentralen Ethikkommission Frankreichs entschieden.

Zahlreiche Fehlermöglichkeiten einer molekulargenetischen Untersuchung von Einzelzellen machen es notwendig, dass solche Untersuchungen an hochspezialisierten Zentren durchgeführt werden. Eine häufige Fehlermöglichkeit bei der Durchführung der PCR ist die Kontamination mit Fremd-DNA z.B. aus Zellfragmenten des Untersuchers. Wenn eine solche Kontamination vorliegt, kann der Gendefekt überlagert werden und ein „falsch-normales“ Ergebnis in der Untersuchung gefunden werden. Zur Vermeidung einer solchen Kontamination sind zahlreiche Sicherheitsmaßnahmen und Kontrolluntersuchungen notwendig. Auch kann ein falsches Ergebnis dadurch erzielt werden, dass einzelne veränderte DNA-Abschnitte mittels PCR weniger gut vermehrt werden können im Vergleich zu „normalen“ DNA-

Sequenzen. Eine solche Fehlermöglichkeit (sogenanntes „Allele drop out“) muss bei derartigen Untersuchungen einkalkuliert werden.

Wenn PID auf Fälle beschränkt wird, in denen geschlechtsgebundene rezessive Erkrankungen durch die Mutter übertragen werden, ein Elternteil an einer autosomal dominanten Erkrankung leidet oder beide Elternteile verdeckte Anlageträger (autosomal rezessive Anlageträger) sind, wird die Anzahl der notwendigen molekulargenetischen PID-Untersuchungen gering bleiben. Auch in der pränatalen Diagnostik sind genetisch (nicht chromosomal) bedingte Indikationen selten. Für die Annahme, dass PID eine seltene Untersuchungsmöglichkeit bleibt, spricht die Tatsache, dass im Brüsseler PID-Zentrum in den letzten Jahren die Anzahl mit 100 bis 120 Untersuchungen pro Jahr konstant geblieben ist (Liebaers, persönliche Mitteilung). Sollte es aber zu einer unkontrollierten Ausweitung der Indikationen zur PID (siehe 4.2) z.B. im Sinne einer Untersuchung auch von disponierenden Genen für spät auftretende Erkrankungen kommen, wäre mit einer erheblichen Ausweitung der Nachfrage nach PID zu rechnen.

2.5 Chromosomendiagnostik zur Verbesserung der Geburtenrate nach IVF (Aneuploidie-Diagnostik)

IVF ist eine etablierte Methode der Reproduktionsmedizin (siehe 2.2), die sich durch einen hohen technischen Aufwand und eine relativ geringe Geburtenrate auszeichnet. Seitdem ICSI bei männlicher Infertilität zur Hauptindikation für IVF geworden ist, kommt der Steigerung der Geburtenrate nach IVF

eine noch größere Bedeutung zu. Es wurde bereits erwähnt, dass Abortursachen auch nach natürlicher Konzeption in großem Umfang Chromosomenstörungen sind (siehe 1.3). Im Gegensatz zur natürlichen Konzeption ist nach IVF die Anzahl der Embryonen bekannt, und die Anzahl der Schwangerschaften und Geburten pro transferiertem Embryo kann bestimmt werden. Es erscheint möglich, oder sogar wahrscheinlich, dass die niedrigen Schwangerschafts- und Geburtsraten nach IVF durchaus in derselben Größenordnung wie bei natürlicher Konzeption liegen.

Eine PID bei spezifischem kindlichen Risiko für eine Chromosomenstörung oder eine genetisch bedingte Erkrankung als Folge der elterlichen Anlage kann im Sinne einer vorgezogenen Pränataldiagnostik helfen, einen Schwangerschaftsabbruch zu vermeiden. Gänzlich anders ist die Situation nach IVF bei weiblicher oder männlicher Infertilität ohne ein erhöhtes spezifisches Risiko für kindliche Erkrankungen. Die nach IVF resultierende niedrige Schwangerschafts- und Geburtenrate ist mit Sicherheit mindestens zum Teil Folge der normalen biologischen Tatsache, dass ein Großteil der Embryonen eine fehlerhafte, vor allem während der mütterlichen Reifungsteilungen zufällig entstandene Chromosomenausstattung trägt, die zu einem frühesten Absterben des Embryos oder zu einer sehr frühen Fehlgeburt führt. Eine solche fehlerhafte Ausstattung wird Aneuploidie genannt. Chromosomale Fehlverteilungen kommen während der Reifungsteilungen bei der Frau deutlich häufiger vor als beim Mann (Zaragoza et al., 1994). Mit zunehmendem Alter der Frau scheint die Rate solcher fehlerhafter Teilungen während der Eizellreifung für alle Chro-

mosomen zuzunehmen. Alle Trisomien mit Ausnahme geschlechtschromosomaler Trisomien und der Trisomien 13, 18 und 21 sowie alle Monosomien (Vorliegen nur eines Chromosoms), mit Ausnahme der Monosomie X, führen zu z.T. extrem frühen Fehlgeburten.

Insofern konnte bereits 1996 die Arbeitsgruppe um Verlinsky zeigen, dass eine Aneuploidie-Diagnostik nach IVF bei Frauen über 35 Jahren die Schwangerschaftsrate verbessern konnte (Verlinsky et al., 1996). Aussagen solcher Art müssen stets kritisch hinterfragt werden und können nur durch die Durchführung von prospektiven und randomisierten Studien belegt werden. Zwischenzeitlich (August 2002) liegen zwei Studien vor, die diesen Kriterien zumindest teilweise entsprechen. So wurden in einer Studie (Munné et al., 1999) die Chromosomen 13, 18, 21 und teilweise auch 15 und 16 sowie die Geschlechtschromosomen untersucht. Bei einer relativ kleinen Anzahl von Probandinnen war die Anzahl positiver Herzaktionen pro transferiertem Embryo nicht signifikant unterschiedlich. Auf der anderen Seite war die Rate der eintretenden Fehlgeburten deutlich niedriger in der Gruppe nach Aneuploidie-Diagnostik. Auch fanden sich in dieser Gruppe mehr weitergehende Schwangerschaften. In der zweiten Studie (Gianaroli et al., 1999) fand sich nach Untersuchung fast derselben Chromosomen eine hoch signifikante Verbesserung der Implantationsrate nach Aneuploidie-Diagnostik verglichen mit der Kontrollgruppe. Auch eine noch nicht publizierte Studie in Belgien belegt eine deutlich verbesserte Implantationsrate nach Aneuploidie-Untersuchung (Liebaers, persönliche Mitteilung).

Berücksichtigt werden muss bei der Diskussion um eine Aneuploidie-Diagnostik nach IVF, dass diese Behandlung aufgrund weiblicher oder männlicher Infertilität bzw. Sterilität durchgeführt wird und eine PID ohne zusätzliche Maßnahmen angeschlossen werden kann. Diese Situation unterscheidet sich grundsätzlich von einer PID bei hohem Risiko für eine spezifische monogenetisch bedingte Erkrankung oder eine Chromosomenstörung des zu erwartenden Kindes. In diesen Fällen sind die Möglichkeiten der natürlichen Konzeption gegeben und die physischen und psychischen Belastungen, vor allem der Frau, durch die IVF-Behandlung, müssen zusätzlich in Kauf genommen werden.

Es ist festzustellen, dass zur Zeit weltweit daran gearbeitet wird, zu erkennen, ob es einen „benefit“ dieser Untersuchungstechnik hinsichtlich der Geburtenrate gibt und wie groß dieser ist. Sollte sich zeigen, dass durch diese zusätzliche Untersuchung eine wesentliche Steigerung der Geburtenrate erzielt werden kann, wird dies die Zahlen der durchgeführten PID drastisch erhöhen und die Diskussion um die Notwendigkeit von PID in einem neuen Licht erscheinen lassen. Vor einer abschließenden Beurteilung müssen aber prospektive Studien mehrerer Untersuchungsgruppen vorliegen.

2.6 Hoher Beratungsbedarf der Paare vor PID

Aus dem Gesagten wird eindeutig klar, dass es entscheidend ist, eine Indikation für eine PID bei spezifischer Risikosituation ausschließlich im Rahmen einer umfassenden genetischen Beratung zu stellen. Es muss immer wieder betont werden, dass die genetische Beratung weit über eine übliche Auf-

klärung vor einem medizinischen Eingriff hinausgeht. Im Rahmen einer genetischen Beratung wird das notwendige Wissen um chromosomale oder monogenetische Zusammenhänge vermittelt, damit die Ratsuchenden unter Berücksichtigung ihrer eigenen psychosozialen Situation die für sie richtige Entscheidung fällen können. Der Berater soll nicht „direktiv“ beraten, das heißt, er soll keine übergeordneten, das Paar nicht direkt betreffenden Gesichtspunkte in die Beratung einfließen lassen. Er muss seine Beratung unabhängig von seiner eigenen religiösen Einstellung oder von finanziellen Gesichtspunkten durchführen. Gefragt, darf er selbstverständlich seine eigene Überzeugung erläutern.

Die Beratung muss insbesondere auf den hohen technischen Aufwand, die zur Zeit bestehenden relativ geringen Erfolgsaussichten und auf den nicht unerheblichen finanziellen Aspekt eingehen. Die Beratung muss möglichst umfassend interdisziplinär, in jedem Fall zusammen mit dem behandelnden Gynäkologen und Reproduktionsmediziner erfolgen. Dies gilt besonders auch für eine mögliche Aneuploidie-Diagnostik.

2.7 Embryonenschutzgesetz

In Deutschland gibt es zahlreiche Stellungnahmen unterschiedlicher Gruppierungen zur PID (siehe 4.1) Beispielhaft sollen an dieser Stelle die ältesten das Thema betreffenden Vorgaben, nämlich das Embryonenschutzgesetz und der Diskussionsentwurf einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik der Bundesärztekammer, zitiert werden.

Die rechtlichen Rahmenbedingungen in Deutschland zur Durchführung von PID verbieten nach Ansicht vieler Juristen eine sol-

che nicht eindeutig, wenn nicht mehr totipotente Zellen des Embryos Verwendung finden. Aus undifferenzierten totipotenten embryonalen Zellen können sich Embryonen entwickeln. Die Totipotenz liegt nach dem 8-Zellkernstadium eines Embryos nicht mehr vor (Beier, 1999). Die Zellen nach dem 8-Zellstadium können für eine PID verwendet werden.

Das Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) ist in Deutschland seit dem 1. Januar 1991 in Kraft. Die PID besonders betreffende Vorschriften sind die folgenden:

- § 1, Abs. 2: ... wird bestraft, wer es unternimmt, eine Eizelle zu einem anderen Zweck künstlich zu befruchten, als eine Schwangerschaft der Frau herbeizuführen, von der die Eizelle stammt.
- § 6, Abs. 1: Wer künstlich bewirkt, dass ein menschlicher Embryo mit der gleichen Erbinformation wie ein anderer Embryo, ein Fötus, ein Mensch oder ein Verstorbener entsteht, wird mit Freiheitsstrafen ...
- § 6, Abs. 2: Ebenso wird bestraft, wer einen in Absatz 1 bezeichneten Embryo auf eine Frau überträgt.
- § 8, Abs. 1: ... 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, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag.
- In § 3 ist geregelt, dass verboten ist, „eine menschliche Eizelle mit einer Samenzelle künstlich zu befruchten, die nach

dem in ihr enthaltenen Geschlechtschromosom ausgewählt worden ist“ ... Dies gilt nicht, wenn die Auswahl der Samenzelle durch einen Arzt dazu dient, das Kind vor der Erkrankung an einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne oder einer ähnlich schwerwiegenden geschlechtsgebundenen Erbkrankheit zu bewahren, und die dem Kind drohende Erkrankung von der nach Landesrecht zuständigen Stelle als entsprechend schwerwiegend anerkannt worden ist.“

Hier muss angemerkt werden, dass in diesem Paragraphen des Embryonenschutzgesetzes von 1991 eine Ausnahme zur gezielten Geschlechtswahl im Sinne einer PID bei Vorliegen von hohen Risiken für schwerwiegende kindliche geschlechtsgebundene Erkrankungen vorgesehen ist. Biologisch war aber damals bereits bekannt, dass eine sichere geschlechtschromosomale Diagnostik an Spermien nur unter Abtötung der Spermien möglich ist. Die so zugelassene Ausnahme ist bis heute technisch durch Diagnostik an Spermien nicht realisierbar. Möglich ist allerdings eine geringgradige Anreicherung geschlechtschromosomal unterschiedlicher Spermien, womit die Wahrscheinlichkeit für eine Vorbestimmung des Geschlechts im Rahmen der IVF erhöht und damit die Ausnahme vom Verbot der gezielten Geschlechtswahl in gewissem Ausmaß angewendet werden könnte.

2.8 Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik (PID) der Bundesärztekammer

Ein Arbeitskreis des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer hat im Jahr 2000 einen Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur PID erarbeitet, der von der Bundesärztekammer verabschiedet wurde. In diesem Diskussionsentwurf wird bei strenger Indikationsstellung die Durchführung einer PID in besonders gelagerten Fällen von hohem Risiko für kindliche Störungen nach umfangreicher Beratung auch in Deutschland befürwortet. In diesem Diskussionsentwurf wird die PID als Screening-Methode im Rahmen von IVF-Behandlungen nicht befürwortet. Auch für spätmanifeste Erkrankungen sollte sie nach diesem Diskussionsentwurf nicht zugelassen werden. Allerdings ist die Bundesärztekammer durch einen Beschluss des Ärztetages im Frühjahr 2002 in Rostock von diesem Diskussionsentwurf abgerückt. Auf dem Ärztetag wurde beschlossen: „Der Vorstand der Bundesärztekammer setzt sich im Rahmen anstehender gesetzlicher Regelungen für ein Verbot der Präimplantationsdiagnostik ein“ (Deutsches Ärzteblatt, 2002). Begründet wurde dieser Beschluss vor allem mit der sehr niedrigen Geburtenrate nach PID sowie der Feststellung, dass die PID nicht als gesellschaftlich akzeptiertes Verfahren zur Lösung der Probleme von Eltern mit genetischer Vorbelastung angesehen werden kann. Es wird in der Begründung auf die Möglichkeit der pränatalen Diagnostik (PD) verwiesen, wenn auch eine erhebliche psychische Belastung für die betroffene Frau durch einen möglichen Schwangerschaftsabbruch gesehen wird.

3. Alternativen zur Präimplantationsdiagnostik

3.1 Pränatale Diagnostik, Verzicht auf eigene Kinder, Adoption, Untersuchung im Ausland

Eltern mit spezifisch erhöhtem Risiko für die Gesundheit eigener Kinder können eine pränatale Diagnostik zum Ausschluss der genetisch bedingten Störung durchführen lassen. Im Falle einer festgestellten, schweren, nicht behandelbaren kindlichen Erkrankung können die Eltern sich zum Schwangerschaftsabbruch entscheiden. Sehr häufig wird eine Risikosituation bei Ehepaaren für kindliche Chromosomenstörungen oder genetisch bedingte Erkrankungen erst retrospektiv nach der Geburt eines erkrankten Kindes erkannt. Nicht selten ergibt dann in weiteren Schwangerschaften eine durchgeführte PD in der 12. bis 13. Schwangerschaftswoche wiederum ein erkranktes Kind, und die Eltern entschließen sich zum Schwangerschaftsabbruch. Dieser wird nicht selten sehr traumatisch erlebt, so dass in solchen „Hochrisikofamilien“ die Möglichkeit eines erneuten Schwangerschaftsabbruchs nicht akzeptiert und auf weitere eigene Kinder verzichtet wird. Diese Eltern können dann eine Adoption von Kindern anstreben, die bekanntermaßen in Deutschland nicht leicht zu realisieren ist. Verzicht auf eigene Kinder oder Adoption sind sicherlich nicht für alle Paare eine wünschenswerte Alternative. Die hier geschilderten Szenarien entstammen realen humangenetischen Beratungsgesprächen. Einige Ehepaare suchen in dieser Situation eine PID im Ausland. Genaue Zahlen

über die Anzahl der im Ausland an Frauen aus Deutschland durchgeführten PID liegen nicht vor. Aus Belgien und Spanien wird aber in persönlichen Gesprächen mit dort tätigen Humangenetikern von einem nicht unerheblichen Anteil deutscher Ehepaare in den dortigen Untersuchungszentren berichtet.

3.2 Präfertilisationsdiagnostik (PFD)

Entsprechend dem Embryonenschutzgesetz ist die Befruchtung abgeschlossen, und es liegt ein Embryo vor, wenn die beiden Vorkerne, die den mütterlichen und väterlichen Chromosomensatz enthalten, durch Kernmembranauflösung verschmelzen. Dazu kommt es ca. 20 bis 30 Stunden nach Befruchtung, nach 6 bis 8 weiteren Stunden findet die erste Zellteilung des Embryos statt. Vor Vorkernverschmelzung liegt entsprechend dieser Definition noch kein Embryo vor. Vor Befruchtung der Eizelle wird während des Eisprungs der erste Polkörper ausgestoßen. Er enthält nach der ersten meiotischen Teilung den halben mütterlichen Chromosomensatz. Vor Auflösung der Vorkernmembranen wird nach der zweiten meiotischen Teilung der zweite Polkörper von der Eizelle abgeschnürt und außerhalb der Zellmembran lokalisiert. Dieser zweite Polkörper enthält nun im Regelfall die identischen Chromosomenarme, die auch in der Eizelle verblieben sind.

In Deutschland können Untersuchungen an dem ersten Polkörper durchgeführt werden, da bis zur Embryobildung genügend Zeit für notwendige Untersuchungen zur Verfügung steht. Auch Untersuchungen am zweiten Polkörper können theoretisch durchgeführt werden, da der Polkörper vor der Embryobildung entnommen werden kann. In günstigen Fällen, in denen eine schnelle Diagnostik möglich ist, kann somit auch der zweite Polkörper zur Absicherung der Untersuchungsergebnisse, die am ersten Polkörper erhoben wurden, untersucht und die Diagnostik vor der Embryonenbildung abgeschlossen werden. In Fällen, in denen die Untersuchung des zweiten Polkörpers aus technischen Gründen nicht beschleunigt werden kann, muss die Eizelle im Vorkernstadium kryokonserviert werden, um eine Embryonenbildung zu vermeiden. Eine Kryokonservierung nach Polkörperentnahme führt jedoch zu einer deutlichen Verschlechterung der an sich schon geringen Implantationsrate.

Bei diesen nicht günstigen Voraussetzungen sind in Deutschland bisher keine prospektiven Studien zur PFD publiziert worden. Bisher sind nur einige wenige PFD durchgeführt worden, ohne dass über eine größere Anzahl von Geburten nach diesen Untersuchungen berichtet wurde.

Die alleinige Untersuchung des ersten Polkörpers hat zahlreiche Nachteile gegenüber einer PID:

- Polkörper sind schlechter untersuchbar, verglichen mit embryonalen Zellen, da die DNA in Polkörpern stärker degradiert ist.
- Nur mütterliche Chromosomen und mütterliche genetische Veränderungen kön-

nen im Polkörper diagnostiziert werden. Aus dieser Untersuchung muss indirekt auf die chromosomale oder genetische Situation in der Eizelle geschlossen werden.

- Es bestehen zahlreiche Möglichkeiten von Fehldiagnosen als Folge einer Rekombination von genetischem Material.
- Es werden Eizellen verworfen, die nach Befruchtung durch eine Samenzelle, in der die betreffende Mutation nicht vorhanden ist oder im Falle von geschlechtschromosomalen Erkrankungen ein X-Chromosom trägt, die zu nicht betroffenen Embryonen geführt hätten.

Vor allem der letzte Punkt ist ein entscheidender Nachteil einer Präfertilisationsdiagnostik an Polkörpern. Wenn z.B. bei einer geschlechtsgebunden rezessiven Erkrankung oder bei Vorliegen eines Anlageträgerstatus beider Eltern für eine autosomal rezessiv verursachte Erkrankung die entsprechende Veränderung indirekt durch PFD in der Eizelle diagnostiziert wird, wird man diese Eizelle im Vorkernstadium belassen. Man nimmt dabei in Kauf, dass statistisch jede zweite Eizelle verworfen wird, die sich zu einem nicht betroffenen Embryo entwickelt hätte, wenn das befruchtende Spermium im Fall von geschlechtsgebunden rezessiv vererbten Erkrankungen ein X-Chromosom trägt oder bei autosomal rezessiven Erkrankungen das „Wildtyp-Allel“ hat.

Während allgemein PID an ein oder zwei embryonalen Zellen durchgeführt wird, wird praktisch exklusiv in einem Chicagoer Institut für diese Untersuchungen der erste und zweite Polkörper herangezogen. In diesem großen Zentrum wird an beiden Polkörpern sowohl eine spezifische Chromosomen- bzw.

Gendiagnostik als auch an diesen Zellen eine Aneuploidie-Diagnostik durchgeführt. Die von dort berichteten Resultate sind gut (ESHRE, 2001); sie werden von anderen Autoren allerdings auch kritisch hinterfragt.

Wenn in Deutschland versucht wird, Untersuchungen an Polkörpern durchzuführen, dann nur deshalb, weil durch diese Untersuchung das Embryonenschutzgesetz nicht berührt ist. Die Untersucher sind sich darüber im Klaren, dass die Analyse embryonaler Zellen, verglichen mit Untersuchungen am ersten und zweiten Polkörper, die bessere Vorgehensweise ist.

4. PID im Zentrum einer ethischen und medizinischen Diskussion

4.1 Ist-Situation in Deutschland

In Deutschland wird PID zur Zeit nicht durchgeführt. Das Embryonen-Schutzgesetz (ESchG) verbietet das Entnehmen totipotenter Zellen eines Embryos (§ 6, Abs. 1). In Deutschland ist eine lange Diskussion darüber geführt worden, ab welchem Zustand Totipotenz der einzelnen embryonalen Zellen nicht mehr anzunehmen sei. Allgemeine Ansicht ist jetzt, dass nach dem 8-Zell-Stadium die Totipotenz endet (Beier, 1999). Darüber hinaus ist in § 2, Abs. 2 ESchG bestimmt, dass der bestraft wird, der einen extracorporal erzeugten Embryo zu einem nicht seiner Erhaltung dienenden Zweck verwendet (siehe 2.7). Entsprechend dem ESchG dürfte auch in Deutschland eine PID an nicht mehr totipotenten embryonalen Zellen durchgeführt werden. Allerdings müsste ein betroffener Embryo transferiert werden. Eine sich entwickelnde Schwangerschaft könnte dann aber mit oder ohne Pränataldiagnostik nach Beratungs- oder medizinischer Indikation straffrei abgebrochen werden. Die Unsinnigkeit eines solchen Vorgehens liegt auf der Hand. Offen ist auch die Frage, ob der Transfer eines „betroffenen“ Embryos von einer Frau hingenommen werden muss oder nicht.

Als erste offizielle Institution hat eine Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz unter Leitung des damaligen Justizministers Caesar 1998 und 1999 die Problema-

tik PID intensiv diskutiert. In einem Thesenpapier (Bericht der Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz vom 20. Juni 1999) empfiehlt diese Bioethik-Kommission bei strenger Indikationsstellung auch in Deutschland die Zulässigkeit von PID. Zu einer ähnlichen Aussage kommt der in 2.8 zitierte Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik der Bundesärztekammer.

Im Mai 2000 fand in Berlin ein Symposium zu Fragen der „Fortpflanzungsmedizin in Deutschland“ statt, welches von der damaligen Gesundheitsministerin Fischer initiiert worden war (Fortpflanzungsmedizin in Deutschland, 2000). Auf diesem Symposium wurden Fragen zur PID äußerst kontrovers diskutiert.

Die Enquete-Kommission des Deutschen Bundestages „Recht und Ethik der modernen Medizin“ hat im Jahr 2002 (Drucksache 14/9020 des Deutschen Bundestages) nach einer umfangreichen Diskussion um Vor- und Nachteile der PID diese Untersuchungstechnik für Deutschland mehrheitlich abgelehnt. Während die Minderheit dieser Kommission empfiehlt, eine PID für hilfesuchende Paare mit einem nachweisbar hohen genetischen Risiko unter strengen Beschränkungen zuzulassen, spricht sich die Mehrheit der Kommission dafür aus, PID in Deutschland nicht zu erlauben und das Embryonenschutzgesetz diesbezüglich zu prä-

zisieren. Als Hauptargument dieser mehrheitlichen Gruppe wird die Unmöglichkeit einer präzisen Indikationsbeschränkung für die Anwendung von PID genannt. Ganz ähnlich begründet Regine Kolley, die sich seit den Anfängen an der Diskussion um PID beteiligt, ihre ablehnende Haltung gegenüber dieser Technik (Kolley, 2000).

Auch in Frankreich war vor Genehmigung von PID in einem sehr engen Rahmen die Sorge vor Indikationsausweitung das Hauptargument gegen die Einführung dieser Technik. Durch eine strenge Indikationsregelung, die strikte Begrenzung der Zahl der untersuchenden Zentren sowie strenge Kontrollregelungen wurde dieser Sorge Rechnung getragen. Sollten in Deutschland ähnliche Regelungen nicht auch möglich sein?

Derzeit (August 2002) befasst sich der nationale Ethikrat mit der Frage, ob PID in Deutschland möglich sein soll oder nicht. Zahlreiche ablehnende Stellungnahmen von Behindertenverbänden, Evangelischer und Katholischer Kirche, sowie politischen und gesellschaftlichen Gruppierungen wurden zu diesem Thema veröffentlicht. Überraschenderweise sprach sich auch der Ärztetag 2002 in Rostock auf Antrag des Vorstandes der Bundesärztekammer für ein Verbot der PID in Deutschland aus (Deutsches Ärzteblatt 2002, B. 1399). Als Ablehnungsgründe werden in dieser Empfehlung neben der Ablehnung einer Selektion auch die geringen Erfolgsaussichten der Methode genannt.

Die Diskussion in Deutschland um PID ist beispiellos und in ihrer Intensität beeindruckend. Sie zeigt, wie stark das Interesse der Öffentlichkeit an Fragen ist, die den Beginn und das Ende des Lebens berühren. Eine noch so intensive Diskussion darf aber lang-

fristig nicht von der Notwendigkeit einer Entscheidungsfindung ablenken. Es bleibt festzuhalten, dass derzeit ablehnende Stellungnahmen zu einer Einführung von PID überwiegen. Betroffene, die sich für die Einführung von PID einsetzen, versuchen, ihre Interessen zu artikulieren. Es sind dies aber zahlenmäßig wenige (siehe 2.4). Sie sind auch nicht straff organisiert und verfügen über keine wirksame Unterstützung.

4.1.1 Argumente für PID

Aus Beratungssituationen ist bekannt, dass einige wenige Elternpaare, die aufgrund einer Chromosomenstörung oder einer Genveränderung ein erhöhtes Risiko für ein fehlgebildetes oder später erkrankendes Kind haben, dringend eine PID wünschen. In der Regel haben die Ehepaare bereits ein erkranktes Kind oder Fehlgeburten erlebt. Eine interne französische Erhebung belegt, dass von 260 Fällen 67% der nachfragenden Paare bereits eine oder mehrere Schwangerschaften hinter sich haben. 28% haben mindestens ein erkranktes Kind und 48% mindestens einen Schwangerschaftsabbruch wegen spezifischer Erkrankung des Kindes durchlebt (Daten vorgetragen auf dem deutsch-französischen Expertengespräch über PID der Friedrich-Ebert-Stiftung, am 04.10.02 in Berlin).

Die Wiederholungswahrscheinlichkeiten für das erneute Auftreten der kindlichen Störung liegen in Abhängigkeit von der elterlichen Veränderung zwischen 25 und 50% (siehe 2.1). Da einige Ehepaare einen Schwangerschaftsabbruch generell ablehnen oder einen solchen als Trauma erlebt haben, ist einsehbar, dass von diesen PID gewünscht wird. Häufig haben diese Ehepaare wenig Verständnis für die Situation in Deutschland.

Nach vorsichtigen Schätzungen sind es deutlich unter 300 Ehepaare pro Jahr, die bei strenger Indikationsstellung in Deutschland eine PID wegen spezifisch erhöhter eigener Risiken anstreben würden. Zahlreiche Ehepaare mit solch erhöhten Risiken haben in dieser Situation PID im europäischen Ausland, vor allem in Belgien und Spanien gesucht. Genaue Angaben darüber, wie viele PID im Ausland für Deutsche durchgeführt werden, liegen aber nicht vor. Die hohen Kosten und die Sprachschwierigkeiten werden von betroffenen Paaren als sehr nachteilig geschildert.

Wenn durch Chromosomendiagnostik mittels PID die Schwangerschafts- und Geburtenrate nach IVF tatsächlich deutlich gesteigert werden kann (siehe 2.5), wird man langfristig IVF ohne diese zusätzliche Untersuchung Ehepaaren nicht mehr anbieten können. Bei dem hohen technischen Aufwand und den damit verbundenen psychischen Belastungen, vor allem der Frau, und den nicht unerheblichen Kosten der Methode muss jede juristisch mögliche und ethisch vertretbare Maßnahme, die zur Steigerung der Geburtenrate führt, im Interesse des Ehepaares gesucht werden. So lange die Indikation zur IVF spezielle Formen der weiblichen Sterilität waren, blieb die Zahl der Untersuchungen relativ klein. Eine völlig neue Größenordnung hat IVF jetzt erreicht, nachdem die Hauptindikation ICSI bei männlicher Infertilität geworden ist. Vorsichtige Schätzungen gehen dahin, dass bereits heute jede 100. Geburt (persönliche Mitteilung Prof. Dr. Diedrich) in der Bundesrepublik nach ICSI und IVF erfolgt. Diese Zahl macht deutlich, welche Bedeutung Maßnahmen haben, die die Geburtenraten nach einer solchen assistierten Befruchtung erhöhen.

Es erhebt sich aber auch generell die Frage, ob eine Diagnostik auf frühfetale Chromosomenstörungen überhaupt im Gegensatz zum ESchG steht oder nicht. Unter 2.5 wurde ausgeführt, dass außer Trisomien oder Monosomien der Geschlechtschromosomen und Trisomien der Chromosomen 13, 18 und 21 alle zahlenmäßigen Veränderungen der Chromosomen zu z.T. sehr frühen Spontanaborten führen. Juristen müssen die Frage prüfen, ob das ESchG berührt ist, wenn nach PID solche Embryonen nicht transferiert werden, die aufgrund ihrer chromosomalen Ausstattung mit Sicherheit nicht zu einer länger andauernden Schwangerschaft bzw. zur Geburt eines lebenden Kindes führen können und noch nicht einmal „Potentialität“ zu länger andauerndem menschlichem Leben innerhalb des Mutterleibes haben.

4.1.2 Argumente gegen PID

Ein Hauptargument gegen PID ist, dass der befruchteten Eizelle die Qualität menschlichen Lebens auch unabhängig von der Nidation zukommt und damit auch der früheste Embryo geschützt werden muss. Es gibt aus biologischer und auch aus ethischer Sicht überhaupt keinen Grund anzunehmen, dass es sich bei einer befruchteten Eizelle nicht um „potentielles“ menschliches Leben handelt. Dass dieses „potentielle“ menschliche Leben aufgrund biologischer Fehler sehr gefährdet ist unterzugehen, bleibt unberührt. Auf den „Wertungswiderspruch“, dass selbstverständlich auch ein heranwachsendes Kind, das im Rahmen der pränatalen Diagnostik nach Feststellung eines schwerwiegenden Befundes aus medizinischer Indikation abgetötet wird, weiterentwickeltes „potentielles“ menschliches Leben darstellt, ist immer wieder hingewiesen worden.

Behindertenverbände begründen ihre ablehnende Haltung der PID gegenüber mit dem Argument, dass bei Einführung dieser Methode eine weitere behindertenfeindliche Einstellung in der Bundesrepublik Deutschland gefördert würde. Dieses Argument, das in gleicher Weise auch gegen PD immer wieder genannt wurde und wird, ist nicht überzeugend. Es sollte das Recht einzelner Familien sein, schwere angeborene, nicht behandelbare Erkrankungen von Kindern nicht zu wünschen. Auf der anderen Seite muss geborenen Kindern mit eben solchen Störungen alle mögliche Hilfe und Zuwendung des Einzelnen und der Gesellschaft zuteil werden. Es sind gerade Eltern, die bereits betroffene Kinder haben, die PD oder PID nachfragen, weil sie befürchten, bei einem weiteren erkrankten Kind nicht mehr genügend für das lebende, betroffene Kind sorgen zu können. Die Einstellung behinderten Menschen gegenüber hat sich in der Bundesrepublik Deutschland in den letzten Jahrzehnten nachhaltig verbessert. Dass die jetzigen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen ungünstiger sind als in früheren Jahren, betrifft leider viele Bereiche der sozialen Versorgung. Die Einführung von PID würde die Einstellung behinderten Menschen gegenüber meiner Meinung nach nicht verschlechtern.

Das Argument, dass nach Einführung von PID Embryonen entstehen, die dann zur Embryonen- oder Stammzellforschung verwendet werden könnten, wird von Gegnern der Methode oft genannt. Die Frage, was mit nicht mehr transferierbaren Embryonen nach PID geschehen soll, muss vor Einführung einer PID in Deutschland geklärt werden, und Regelungen hierzu müssen gefunden werden (siehe 5.2).

Das schwerwiegende Argument gegen PID, dass die Entscheidung, menschliches Leben zu verwerfen, möglicherweise auch bei weniger gravierenden zu erwartenden Störungen leichter getroffen wird, wenn der Embryo im Gegensatz zur Pränataldiagnostik außerhalb des Mutterleibes vorliegt, ist sehr ernst zu nehmen. Hierfür ist im Fall der Einführung von PID in Deutschland Missbrauch unbedingt zu verhindern und festzulegen, unter welchen Bedingungen das Paar und insbesondere die Frau einen Embryotransfer ablehnen darf. Das Hauptargument gegen die Einführung der PID ist aber, dass durch Ausweitung der Methoden immer mehr Krankheiten und vor allem auch immer mehr Eigenschaften charakterisiert werden können, wodurch eine Art Menschenzüchtung ermöglicht würde. Dass durch PID ein „gläserner Mensch“ oder eine Art „Menschenzüchtung“ ermöglicht würde, entbehrt zur Zeit jeder wissenschaftlichen Grundlage. Wie schon mehrfach ausgeführt, muss Konsens erzielt werden, welche spezifischen Risiken Voraussetzung für die Einleitung einer PID sind. Hier besteht erheblicher Regelungsbedarf (siehe 5.2).

Ein Argument gegen PID ist auch das der Geschlechtsselektion. Verglichen mit den dargestellten Untersuchungsmethoden ist die Bestimmung des embryonalen Geschlechts an einzelnen Blastomeren sehr einfach. Vor allem in Ländern, in denen die Geburt von Knaben stärker gewünscht wird als die Geburt von Mädchen, erscheint die Möglichkeit, dass PID zu einer solchen Geschlechtsselektion „benutzt“ wird, gegeben. Ein Missbrauch pränataler Diagnosemöglichkeiten zur Geschlechtsdiskriminierung ist in Deutschland nicht bekannt. Ein Verbot einer Geschlechtsdiagnostik mittels PID, abgesehen

von der Diagnose geschlechtsgebundener rezessiver Erkrankungen, erscheint leicht realisierbar.

4.2 Ist-Situation weltweit

Über PID wird zur Zeit aus Zentren in Australien, Belgien, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Korea, den Niederlanden, Spanien, Schweden, Taiwan und den USA berichtet. Auch in Dänemark und Norwegen ist PID erlaubt, in Deutschland, Irland, Österreich, Portugal und der Schweiz hingegen verboten. Die weltweite Dokumentation über die Erfolge und Misserfolge der Methodik ist lückenhaft und beruht auf freiwilligen, eher zufälligen Mitteilungen. So wurde das von der „European Society of Human Reproduction“ (ESHRE) eingesetzte PID-Konsortium Steering Committee 2001 über ca. 3.000 registrierte Zyklen mit einer Schwangerschaftsrate von 24% und 700 geborenen Kindern nach PID berichtet. Nur die Hälfte dieser Kinder wurde in einem Follow-up-Programm weiter untersucht. Die Kinder wiesen eine Fehlbildungsrate von 4,9% auf, was vergleichbar ist mit der Fehlbildungsrate nach natürlicher Konzeption. Liebaers berichtete auf der 13. Jahrestagung der Gesellschaft für Humangenetik im Oktober 2002 in Leipzig über eine noch nicht publizierte Übersicht von ESHRE, in der ca. 1000 Kinder nach PID untersucht wurden. Auch hier fand sich keine Erhöhung der Fehlbildungsrate, aber eine Fehldiagnosenrate von 3%.

Aus den genannten biologischen Gründen (2.5) ist die Geburtenrate sowohl nach PID als auch nach IVF gering. Da zu erwarten ist, dass in Ländern, in denen PID erlaubt ist, auch eine Aneuploidie-Diagnostik durchge-

führt werden wird (Geraedts et al., 2001), wird dies weltweit, wie bereits erwähnt, die Anzahl der PID-Untersuchungen drastisch vermehren. Auch kann, wie es sich vor allem in den USA abzeichnet, die Ausweitung der Indikation zur PID auf die Untersuchung von disponierenden Genen, z.B. für Krebserkrankungen oder spät manifestierende neurologische Erkrankungen, zu einer erheblichen Zunahme von PID führen.

4.3 Vor- und Nachteile der Ist-Situation in Deutschland

Die Gegner einer PID in Deutschland sehen im hiesigen Land das Embryonenschutzgesetz als einen gewünschten Wall gegen die Einführung dieser neuen Technik und der damit verbundenen Problematik der Indikationsausweitung. Hinzu kommt, dass PID auch weltweit zur Zeit immer noch als ein experimentelles Untersuchungsstadium anzusehen ist. Kritiker der Methode weisen darauf hin, dass Deutschland in der günstigen Situation ist, sich in diesem experimentellen Stadium an der Entwicklung und Anwendung der PID-Technik nicht beteiligen zu müssen. Auch verhindert nach Ansicht vieler das bestehende Embryonenschutzgesetz die Gefahr, dass in IVF-Programmen nicht mehr benötigte Embryonen zu Forschungszwecken herangezogen werden. Eine Modifizierung des Embryonenschutzgesetzes mit dem Ziel, PID auch in Deutschland beschränkt zuzulassen, würde nach Ansicht der Kritiker gleichzeitig die Gefahr beinhalten, überzählige Embryonen zuzulassen, die dann eventuell Forschungszwecken zugeführt werden könnten.

Diesen geschilderten vermeintlichen Vorteilen stehen deutliche Nachteile des Ist-Zu-

standes in Deutschland gegenüber. Das bestehende PID-Verbot ist für einzelne ratsuchende Paare, wie aus genetischer Beratung bekannt, ein Grund, PID im Ausland zu suchen. Die dafür in Kauf genommenen psychischen, organisatorischen und finanziellen Belastungen sind nicht unerheblich. Selbstverständlich führen auch die PID begleitenden Forschungsprogramme zu einem vermehrten Wissen um die frühesten Entwicklungsstufen menschlicher Embryonen. Forscher in Deutschland sind von diesem Forschungsfortschritt abgekoppelt. Dies ist besonders bedauerlich, da die Embryologie in Deutschland im Rahmen der Anatomie und Entwicklungspathologie in der Vergangenheit ein hohes wissenschaftliches Renommee innehatte und weltweit führend bearbeitet wurde. Sollten sich, wie in 2.5 dargestellt, nach Aneuploidie-Diagnostik erheblich die Geburtenzahlen nach IVF mit oder ohne ICSI steigern, muss die Frage diskutiert werden, ob IVF in Deutschland mit objektiv schlechteren Erfolgsaussichten als im Ausland überhaupt noch angeboten werden darf. Bei den deutlichen Belastungen, vor allem der Frau, die sich einer IVF unterzieht, kann nur akzeptiert werden, dass die optimalen Voraussetzungen für den erfolgreichen Abschluss der Behandlung, nämlich die Geburt eines lebensfähigen Kindes, erfüllt sind.

5. Conclusio und Empfehlungen

5.1 Güterabwägung: Kinderwunsch versus Selektion

Wie ausgeführt, kommt „Selektion“ auf natürlicher Basis ständig vor. Die „Selektion“ aufgrund der embryopathischen Indikation zum Schwangerschaftsabbruch existiert seit der Reformierung des § 218a im Jahr 1995 nicht mehr. Ein Schwangerschaftsabbruch bei festgestellter kindlicher Störung kann jetzt nur erfolgen, wenn der Arzt feststellt, dass die jetzige oder zukünftige Gesundheit der werdenden Mutter gefährdet ist und diese Gefährdung nur durch einen Schwangerschaftsabbruch abgewendet werden kann. Formal ist bei der Begründung für den Schwangerschaftsabbruch der Gesundheitszustand der Mutter stärker in den Vordergrund gerückt, während es bei der ehemaligen embryopathischen Indikation um die nicht näher spezifizierte Unzumutbarkeit des Austragens der Schwangerschaft ging. Kausal ist die nicht behandelbare Erkrankung des Ungeborenen aber nach wie vor der mögliche Anlass für diese Gesundheitsstörung. Die frühere „embryopathische Indikation“ ist damit Teil der allgemeinen medizinischen Indikation zum Schwangerschaftsabbruch geworden. Viele Kritiker dieses Zustandes weisen darauf hin, dass diese Veränderung des § 218 Folge eines Parteienkompromisses gewesen sei und der wahre Grund für den Schwangerschaftsabbruch dadurch verschleiert werde. Es ist einleuchtend, dass die genannte Begründung des § 218a für das

Straffreibleiben des Abtötens eines Embryos nach PID nicht herangezogen werden kann und die Situationen nicht vergleichbar sind. Nicht vergleichbar ist aber auch, dass im einen Fall bei festgestellter Chromosomenstörung ein deutlich entwickelter Fet abgetötet wird, im anderen Fall bei festgestellter Chromosomenstörung ein frühester Embryo mit „potentiellem“ menschlichem Leben. Im Rahmen der pränatalen Diagnostik wird von den beteiligten Institutionen, soweit dies bekannt ist, nur eine schwere kindliche Störung als Grundlage für eine mögliche Entscheidung der Mutter für einen Schwangerschaftsabbruch anerkannt. Normierte Vorgaben, was unter einer schweren kindlichen Störung zu verstehen ist, existieren nicht, da im Rahmen der bestehenden Schwangerschaft die individuelle Akzeptanz einer möglichen kindlichen Behinderung sehr variabel ist. Im Falle von PID kann man fordern, dass normierte Regelungen eingeführt werden, wann ein Embryo als schwer betroffen einzustufen ist und nach Beratung der Betroffenen nicht implantiert wird. So lange eine Gesellschaft generelles Abtöten menschlichen Lebens im ersten Drittel einer Schwangerschaft in hoher Größenordnung zwar rechtswidrig, aber nach Beratung straffrei zulässt, sollte auch das Abtöten von Feten im Rahmen von pränataler Diagnostik und von betroffenen Embryonen mit potentiellem menschlichem Leben möglich sein. Nach pränataler Diagnostik oder nach einer eventuellen PID wird nicht, wie häufig behauptet,

der Wunsch nach einem generell gesunden Kind realisiert, sondern es werden kindliche Störungen erkannt, für die die Eltern erhöhte Risiken haben. Außerhalb dieses spezifischen Risikos kann das heranwachsende Kind selbstverständlich andere Erkrankungen wie jedes andere Kind ohne Pränataldiagnostik oder PID haben. Bei bestehendem Kinderwunsch und erhöhtem genetischen oder chromosomalen Risiko scheint pränatale Diagnostik und PID aufgrund des Gesagten keine unzulässige „Selektion“ zu sein. Auch wenn im Rahmen von IVF durch Aneuploidie-Diagnostik nicht lebensfähige Embryonen, die mit absoluter Sicherheit einer späteren natürlichen Selektion anheim gefallen wären, erkannt und nicht transferiert werden, fällt es schwer, von unzulässiger „Selektion“ zu sprechen.

5.2 Notwendige organisatorische Voraussetzung für die Einführung von PID in Deutschland und Vermeidung missbräuchlicher Anwendung

Vor Einführung von PID in Deutschland müssen organisatorische Voraussetzungen und Regelungen zur Missbrauchsverhütung gefunden werden.

1. Es muss ein Gremium gegründet werden, welches Fragen zur PID bearbeitet und die Einhaltung von Richtlinien überwacht. Ein solches Gremium kann durch die Bundesärztekammer eingerichtet werden oder dem Vorschlag Taupitz (2002) folgend eine zentrale Registrierungs-, Beratungs- und Prüfstelle für fortpflanzungsmedizinische Fragen in Deutschland sein.
2. PID zur Diagnostik spezifischer chromosomaler und molekulargenetischer Risiken und zur Aneuploidie-Diagnostik darf nur in einigen ausgewählten Zentren durchgeführt werden. Die Voraussetzungen für die Anerkennung eines Zentrums müssen definiert werden. Auszuwählende Untersuchungszentren müssen z.B. über langjährige Erfahrungen in der chromosomalen und molekulargenetischen pränatalen Diagnostik verfügen, Erfahrungen mit der Diagnostik an Einzelzellen haben und eine enge Kooperation zwischen Reproduktionsmedizinern, Geburtshelfern, humangenetischer und psychologischer Beratung gewährleisten können. Der intensive Beratungsbedarf muss erfüllbar sein. In allen Fällen einer geplanten PID muss eine interdisziplinäre Beratung mit intensiver Aufklärung über die humangenetischen Hintergründe, reproduktionsmedizinische Maßnahmen und geburts-hilfliche Risiken erfolgen. Die schriftliche Dokumentation aller einzelnen Fälle und ein strukturiertes „Follow up“ müssen gewährleistet werden. Es muss genau definiert sein, welche Angaben die Dokumentation enthalten und welchen Anforderungen das „Follow up“ genügen muss.
3. Eine Liste möglicher Indikation zur PID muss erstellt werden. Die Liste muss alle zwei Jahre durch das zu schaffende Gremium überprüft werden. Anträge auf Ausnahmen zur Durchführung einer PID außerhalb dieser Indikationsliste sind durch dieses Gremium zu entscheiden.
4. Die Untersuchung im Rahmen einer PID darf sich bei spezifischem kindlichem Risiko nur auf den Ausschluss dieses Risikos beziehen. Eine darüber hinausgehende Diagnostik darf nicht erfolgen.
5. Das zu schaffende Gremium muss zusammen mit der Mutter bzw. den Eltern im

informierten Konsens entscheiden, was mit nicht mehr transferierbaren Embryonen geschieht.

6. Eine embryonale Geschlechtsdiagnostik darf nur in den Fällen zulässig sein, in denen ein spezifisches Risiko für eine geschlechtsgebundene rezessive Erkrankung vorliegt.
7. Eine Aneuploidie-Diagnostik mittels PID im Rahmen von IVF darf erst nach wissenschaftlicher Evaluation und festgestellter Erhöhung der Geburtenrate erwogen und eingeführt werden.

Literatur

- Baur E, Fischer E, Lenz F (1923) *Menschliche Erblchkeitslehre*. Lehmanns Verlag, München
- Beier H.M. (1999) Definition und Grenze der Totipotenz: Aspekte für die Präimplantationsdiagnostik. *Ethik Med* 11:S23-S37
- Bioethik-Kommission des Landes Rheinland-Pfalz (1999) *Präimplantationsdiagnostik. Thesen zu den medizinischen, rechtlichen und ethischen Problemstellungen*. Ministerium der Justiz Rheinland-Pfalz
- Bundesärztekammer (2000) *Diskussionsentwurf zu einer Richtlinie zur Präimplantationsdiagnostik*. *Dtsch. Ärzteblatt* 97:461–464
105. Deutscher Ärztetag (2002) *Präimplantationsdiagnostik*. *Dtsch. Ärzteblatt* 24: 1399
- Deutsches IVF-Register
- Eiben B, Bartels I, Bahr-Porsch S et al. (1990) Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implication for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656–663
- Enquete-Kommission Deutscher Bundestag – 14. Wahlperiode in Drucksache: 14/9020
- ESHRE (2001) *Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III*. *Hum Reprod* 17:233–246
- Fortpflanzungsmedizin in Deutschland (2000) Hrsg. Bundesministerium für Gesundheit: Band 132, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit
- Geraedts J PM, Harper J, Vermeulen S (2001) Preimplantation genetic diagnosis (PGD), a collaborative activity of clinical genetic departments and IFV centres. *Prenat Diagn* 21:1086–1092
- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munné S (1999) Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories for which it should be proposed. *Fertil Steril* 72:837–844
- Gütt A, Rüdin E, Ruttke F (1943) *Zur Verhütung erbkranken Nachwuchses – Gesetz und Erläuterungen*. Lehmanns Verlag, München
- Kollek R (2000) *Präimplantationsdiagnostik – Embryonenselektion, weibliche Autonomie und Recht*. Franke Verlag, Tübingen
- Munné S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Marquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R (1999) Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod* 14:2191–2199
- Taupitz J (2002) *Einrichtung einer zentralen Registrierungs- Beratungs- und Prüfstelle für fortpflanzungsmedizinische und -biologische Fragen der Dokumentation, Information und Steuerung*. *Reproduktionsmedizin* 18:206–219
- Verlinsky Y, Cieslak J, Ivakhnenko V, Lifchez A, Strom C, Kuliev A (1996) Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of common aneuploidies by polar body fluorescent in situ hybridization analysis. *Preimplantation Genetics Group. Fertil Steril* 66:126–9
- Zaragoza M V, Jacobs P A, James R S, Rogan P, Sherman TH (1994) Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns. *Hum Genet* 94:411–417

Der Autor

Der Autor, Prof. Dr. Eberhard Schwinger, geb. 1940, Medizinstudium in Bonn und Kiel, Promotion, Approbation zum Arzt und Habilitation nach Assistentenzeit in Bonn. Seit 1979 Lehrstuhlinhaber für Humangenetik und Leiter des Instituts für Humangenetik der Universität zu Lübeck. Zahlreiche Veröffentlichungen zu:

- chromosomal verursachten Syndromen
- Inzidenz des XYY-Chromosomensatzes in der Normalbevölkerung unter hochgewachsenen Strafgefangenen
- Untersuchungen zum Marker-X-Syndrom
- vorgeburtliche Untersuchungsmöglichkeiten im Hinblick auf Chromosomenstörungen
- vorgeburtliche Untersuchungsmöglichkeiten mittels molekulargenetischer Untersuchungstechniken hinsichtlich von Genveränderungen
- Kopplungsanalysen in Familien mit häufig vorkommenden komplexen Erkrankungen z.B. Schizophrenie und Sarkoidose
- Präimplantations- und Präfertilisationsdiagnostik

Einige Literaturstellen des Autors zu diesen Themen

- Tettenborn U, Schwinger E, Gropp A (1970) **Zur Hodenfunktion bei Männern mit XYY-Konstitution.** Dtsch Med Wochenschr 95: 158
Übersetzung Medicina Allemania Buenos Aires
- Tettenborn U, Gropp A, Murken JD, Tinnefeld W, Fuhrmann W, Schwinger E (1970) **Meiosis and testicular histology in XYY-Males.** Lancet II: 267–268
- Schwinger E, Weitzel H (1972) Pränatale Geschlechtsdiagnostik an Amnionepithelzellen mittels Fluoreszenzmikroskopie. Geburtshilfe Frauenheilkd 1: 20–24
- Schwinger E (1973) **Nonfluorescent Y-Chromosome.** Lancet I: 437
- Schwinger E (1973) **Chromosomentranslocation 22/22?** Lancet II: 854–855
- Schwinger E, Wild P (1974) Length of the Y-Chromosome and antisocial behaviour. Humangenetik 22: 67–69
- Schwinger E (1975) **Zweifelhaftes Geschlecht:** In: Lehrbuch für gerichtliche Medizin. Hrsg. Berthold Mueller, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- Murken JD, Stengel-Rutkowsky S, Schwinger E (1979) **Prenatal diagnosis of genetic disorder.** Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- Schwinger E (1979) Möglichkeiten und Grenzen der pränatalen Fruchtwasserdiagnostik. Der Biologieunterricht BU 15: 50–58

- Johannisson R, Gropp A, Winking H, Coerdts W, Rehder H, Schwinger E (1983) **Down's-Syndrome in the male – Reproductive pathology and meiotic studies.** Hum Genet 63: 132–138
- Schwinger E, Froste-Iskenius U (1984) **Das Marker-X-Syndrom** In: Klinik und Genetik, Enke-Verlag
- Schwinger E, Pander HJ, Flatz G (1988) **Eugenik – gab es jemals eine wissenschaftliche Begründung?** Die Medizinische Welt 39: 1454–1459
- Schwinger E (1988) **Prenatal diagnosis using chorionic villi. Nature of genetic variation in man.** In: Chauhan P.S. and P.P. Reddy (Eds) EMSI, BARC, Bombay: 161–167
- Pander HJ, Schwinger E (1989) **Humangenetische Beratung – Keine Eugenik unter neuem Namen!** Deutsches Ärzteblatt 17: 1205–1206
- Schwinger E (1989) **Spezielle ethische Fragen in der Humangenetik.** In: Ethik im Alltag der Medizin, Springer-Verlag
- Pander HJ, Artlich A, Schwinger E (1992) **Heterozygoten-Testung bei Mukoviszidose.** Dtsch Ärzteblatt 89: B-2786-2790
- Pander J, Schwinger E (1995) **Race Hygiene in Nazi Germany.** Am J Hum Genet 56: 1245–1246
- Moises HW, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Micciardi F, Arolt V, Blackwood D, Liu X, Sjögren B, Aschauer HN, Hwu HG, Jang K, Livesley WJ, Kennedy JL, Zoega T, Ivarsson O, Bui MT, Yu MH, Havsteen B, Commenges D, Weissenbach J, Schwinger E, Gottesman II, Pakstis AJ, Wetterberg L, Kidd KK, Helgason T (1995) **An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes.** Nature Genet 11: 321–324
- Ludwig M, Al Hasani S, Schwinger E, Diedrich K (1995) **Präimplantationsdiagnostik.** Der Frauenarzt 7/95
- Arolt V, Lencer R, Nolte A, Pinnow M, Schwinger E (1996) **Eye tracking dysfunction in families with multiple cases of schizophrenia.** Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 246: 175–181
- Schaaf F, Wedemann H, Schwinger E (1996) Analyses of sex and $\Delta F508$ in single amniocytes using primer extension
- Mennicke K, Schwinger E (1997) Genetische Aspekte kongenitaler fetaler Herzerkrankungen. Gynäkologe 30: 181–189
- Schwinger E (1998) Präimplantationsdiagnostik aus humangenetischer Sicht. Gynäkologe 31: 360–363
- Lencer R, Malchow CP, Kreckler K, Nolte A, Pinnow M, Zimmermann v. Siefert S, Schwinger E, Arolt V (1999) **Smooth Pursuit Performance in Families With Multiple Occurrence of Schizophrenia and Nonpsychotic Families.** Biol Psychiatry 45:694–703
- Schwinger E (2000) **Präimplantationsdiagnostik heute und deren Perspektiven 4.** Genetik-Workshop, RKI, Berlin 4.–6 Februar
- Ludwig M, Pergament, D., Schwinger, E., and Diedrich, K (2000) The situation of preimplantation genetic diagnosis in Germany: legal and ethical problems. *Prenat Diagn* 20:567–570
- Schwinger, E. (2000) Indikation zur Präimplantationsdiagnostik *Der Gynäkologe* 33: 795–799
- Schwinger, E. and Tomi, D. (2000) **Präimplantationsdiagnostik – Ein Ausweg aus dem rechtlichen Dilemma.** In: Reproduktionsmedizin: Möglichkeiten und Grenzen Hrsg. Dudenhausen JW, Umwelt & Medizin Verlagsgesellschaft, *Frankfurt*: 66–70
- Ludwig M, Geipel A, Berg C, Gembruch U, Schwinger E, Diedrich K (2001) Is Intracytoplasmic Sperm Injection Itself an Indication to Perform Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)? *Fetal Diagn Ther* 16: 68–82
- Ludwig M, Diedrich K, Schwinger E (2001) **Preimplantation genetic diagnosis: the German situation.** Trends Genet 17: 473–474
- Schwinger E, Gembruch U (2001) Die intrauterine Wachstumsrestriktion. Gynäkologe 34:793–800
- Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok, Schlaak M, Müller-Quernheim J, Schwinger E (2002) **Results from a Genome-wide Search for Predisposing Genes in Sarcoidosis.** AM J Crit Care Med 164: 840–846