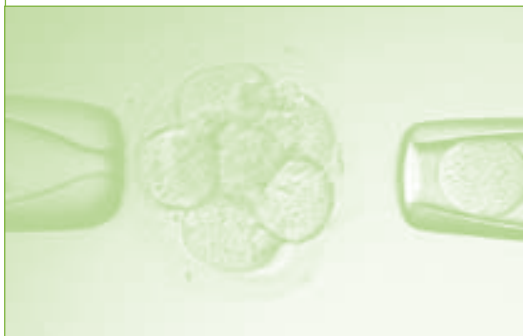


GEN DIALOG

Kinderwunsch, Erbkrankheiten und Gentests

Das Foto zeigt einen menschlichen Embryo am dritten Tag seiner Entwicklung unter dem Lichtmikroskop. Von blossen Auge sind im Labor gezeugte Embryonen höchstens als winziges Pünktchen zu erkennen. Für eine **Präimplantationsdiagnostik** wird dem Embryo mit einer Saugpipette eine Zelle entnommen. Anschliessend wird das genetische Material der Zelle untersucht. (Foto: Lev Levkov)



Medizinische Gentests werden bei Erbkrankheiten zur Klärung von drei Arten von Fragen eingesetzt: Einerseits kann die genetische Grundlage einer bereits bestehenden Krankheit geklärt werden. Zum Zweiten gibt ein Gentest Auskunft darüber, ob eine gesunde Person eine Erbkrankheit weitervererben kann. Schliesslich ermöglicht die Untersuchung der Gene Aussagen darüber, ob jemand an einem Erbleiden erkranken wird. Gentests können sowohl an Erwachsenen und Kindern als auch am Embryo vor oder nach Eintreten einer Schwangerschaft durchgeführt werden.

Befragt man junge Menschen nach ihren Wünschen für die Zukunft, erwähnen viele eine Partnerschaft und Kinder. Bei den meisten Paaren, die sich Nachwuchs wünschen, kommt es zur Schwangerschaft, und die Frau bringt ein gesundes Kind zur Welt. Oft geht vergessen, dass dies nicht für alle so problemlos möglich ist. Rund jedes zehnte Paar leidet an Fruchtbarkeitsstörungen und ist ungewollt kinderlos. Bei anderen wird der Kinderwunsch von Erbkrankheiten in der Familie überschattet.

Seit längerem ist es möglich, mithilfe von Gentests zu überprüfen, ob die Eltern Träger einer Erbkrankheit sind, die sie ans Kind weitergeben können. Trifft dies zu, kann mit vorgeburtlicher (pränataler) Diagnostik das Erbgut des Ungeborenen im Mutterleib untersucht werden. Ist das Kind von der Erbkrankheit betroffen, stehen die Eltern vor der schwierigen Entscheidung, ihr Wunschkind abzutreiben oder sich auf das Leben mit dem kranken oder behinderten Kind einzustellen. Die sogenannte Präimplantationsdiagnostik (PID) ermöglicht es, schon vor Beginn einer Schwangerschaft festzustellen, ob der Embryo eine Anlage für eine Erbkrankheit oder ein fehlerhaftes Chromosom in seinen Zellen trägt. Voraussetzung für eine PID ist die Zeugung des Embryos im Labor. Diese Untersuchung hat den Vorteil, dass man einer Frau die Übertragung eines Embryos mit einem schweren Erbgutdefekt ersparen kann, anstatt die Schwangerschaft eventuell später abbrechen. Im Gegensatz zu mehreren europäischen Ländern ist die PID in der Schweiz bislang nicht erlaubt, auch nicht für Familien mit schwersten Erbleiden wie dem tödlich verlaufenden Muskelschwund.

Hierzulande wird etwa eines von 70 Kindern nach einer künstlichen Befruchtung geboren. Aufgrund der engen gesetzlichen Regelungen ist die Erfolgsquote der In-vitro-Fertilisation (IvF) bei uns

tiefer als in anderen Ländern: Etwa drei von fünf Frauen, welche die medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Anspruch nehmen, werden schwanger. Viele Paare werden trotz mehreren, oft belastenden Behandlungen in ihrer Hoffnung auf ein eigenes Kind enttäuscht. Das Fortpflanzungsmedizinengesetz verbietet die Auswahl jenes Embryos, der die besten Entwicklungschancen besitzt. Auch Embryonen, die kaum Chancen auf eine normale Entwicklung haben, müssen eingepflanzt werden. Um die Erfolgchance einer Schwangerschaft zu erhöhen, erlaubt das Gesetz, zwei bis maximal drei Embryonen zu übertragen. Dies führt bei jeder fünften Frau – zehnmal häufiger als natürlicherweise – zu einer Mehrlingsschwangerschaft. Und diese ist oft mit schwerwiegenden gesundheitlichen Komplikationen für Mutter und Kinder verbunden.

Bisher hat man sich vor dem ethisch heiklen Terrain, Embryonen auszuwählen, gescheut. Mit dem Resultat, dass die Ärzte betroffenen Paaren nicht die optimalste Therapie anbieten können. Im Auftrag des Parlaments arbeitet das Bundesamt für Gesundheit gegenwärtig an einem Gesetzesentwurf, der die PID innerhalb klarer Leitplanken für schwere Erbleiden zulässt. Bereits 2005 hat sich die Mehrheit der Nationalen Ethikkommission im Bereich Humanmedizin für eine Zulassung der PID ausgesprochen. Aufgrund ethischer Abwägungen soll die PID nicht nur für schwere Erbkrankheiten erlaubt sein, sondern auch für Paare, die wegen Unfruchtbarkeit eine IvF durchführen. Im Interesse der betroffenen Paare wird es Zeit, dass wir uns dieser Diskussion stellen.

Kurt Bodenmüller
Geschäftsführer der Stiftung Gen Suisse

«Ich halte es für verantwortbarer, eine PID durchzuführen, als eine Schwangerschaft abubrechen.»



Prof. Sabina Gallati,
Leiterin der Abteilung
Humangenetik an der
Universitäts-Kinderklinik
Bern, Präsidentin der
Expertenkommission
für genetische
Untersuchungen beim
Menschen

Frau Gallati, wie oft kommt es vor, dass der Kinderwunsch eines Paares von der drohenden Vererbung einer Krankheit überschattet wird?

Generell hat jedes Paar ein Risiko von etwa drei Prozent, dass ihr Kind mit einer Behinderung zur Welt kommt. Wenn in der Familie eine Erbkrankheit vorkommt, kann die Wahrscheinlichkeit viel höher liegen. Bei autosomal-rezessiven Erbkrankheiten müssen beide Eltern Träger einer veränderten Genkopie sein, damit ein Kind überhaupt von der Krankheit betroffen sein kann. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind mit der Krankheit geboren wird, liegt dann bei 25%. Bei dominanten Erbkrankheiten muss einer der Elternteile selber erkrankt sein. In diesen Fällen sind Kinder mit einem 50%igen Risiko ebenfalls betroffen. Doch nicht alle Eltern, die von einem erhöhten Risiko wissen, kommen in die genetische Beratung. Wir beraten hier in Bern um die 150 bis 200 Paare im Jahr, Tendenz steigend.

Woher wissen die Paare um das Risiko, eine schwere Krankheit zu vererben?

Es gibt zwei Hauptgründe: Ein Paar hat schon ein betroffenes Kind. Solche Familien wollen wissen, wie gross das Wiederholungsrisiko bei einem zweiten Kind ist. Oder aber einer der beiden Partner hat eine Erbkrankheit in der Familie. Sei es, dass er selber, ein Geschwister oder andere Verwandte betroffen sind. Dann kommen auch Paare, die einander verwandt sind. Heute ist recht gut bekannt, dass dies ein erhöhtes Risiko für bestimmte Erbkrankheiten beim Kind darstellt. Ein weiterer Teil sind die Paare, die bereits ein Kind erwarten und die zur Abklärung an uns verwiesen werden, nachdem man im Ultraschall oder in einer pränatalen Diagnose einen Verdacht auf eine Erbkrankheit gefunden hat.

Wie gehen Sie vor, wenn ein Paar mit einer vererbten Krankheit zu Ihnen kommt?

Das Wichtigste ist, dass man eine genaue Familienanamnese erhebt und einen möglichst weit zurückreichenden Stammbaum aufzeichnet. So wird sichtbar, ob die Krankheit schon über mehrere Generationen vererbt wurde. Oder ob sie bei einer betroffenen Person zum ersten Mal, als sogenannte Neumutation, auftritt. Ist dies z.B. beim Geschwister eines Partners der Fall, dann besteht für gemeinsame Kinder des Paares kein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Wenn wir wissen, dass die Eltern eine Krankheit vererben können, klären wir das Paar über alle genetischen Nachweismöglichkeiten und deren Konsequenzen auf. Es ist eine zentrale Aufgabe der genetischen Beratung, die Ratsuchenden vollumfänglich, aber nicht direktiv zu informieren. Das heisst, ohne das Paar in seiner Entscheidungsfindung zu beeinflussen. Die Betroffenen sollen frei zu einer Entscheidung finden, die für sie persönlich stimmt und tragbar ist. Dies schreibt auch das neue Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vor. Wenn sich ein Paar entscheidet, die genetische Situation testen zu lassen, vereinbaren wir bei einem positiven

Resultat ein Gespräch, um weitere Schritte zu besprechen. Heute haben Eltern mit erhöhtem Risiko, eine schwere Krankheit zu vererben, in der Schweiz nur drei Möglichkeiten: Die Geburt eines schwerkranken Kindes hinzunehmen, die Schwangerschaft mit einem betroffenen Kind abubrechen oder ganz auf eigene Kinder zu verzichten.

Ist es für Paare unterschiedlich, was eine schwere bzw. nicht zumutbare Krankheit ist?

Ja, ganz klar! Das Spektrum ist riesig: von Eltern, die eine nicht heilbare, oft tödlich verlaufende bzw. intensivste Pflege erfordernde Krankheit oder Behinderung akzeptieren, bis zu Paaren, die sich bei uns die Garantie für ein rundum gesundes Kind holen möchten. Oft erlebe ich Paare, die schwer vom Schicksal getroffen wurden, die z.B. schon ein oder sogar zwei Kinder aufgrund einer Erbkrankheit verloren haben. Da ist es sehr verständlich, wenn sie den Wunsch haben, ein Kind zu bekommen, das von dieser Krankheit nicht betroffen ist.

Was ist für die Entscheidung der Eltern ausschlaggebend?

Ob Eltern bei bekanntem Risiko eine vorgeburtliche Untersuchung wünschen und bei einem positiven Befund die Schwangerschaft abbrechen, ist stark geprägt durch ihre persönlichen Erfahrungen und ihre Lebensgeschichte. Nehmen wir die Muskeldystrophie Duchenne als Beispiel: Betroffene sind über Jahre vom allmählichen Abbau der Muskeln schwer gezeichnet und sterben früh. Paare, die ein Kind haben, bei dem die Diagnose im zweiten oder dritten Lebensjahr gestellt wurde, und sich ein zweites Kind wünschen, wollen häufig keine Pränataldiagnose. Für sie käme eine Abtreibung nicht in Frage. Sie erleben die Lebensqualität ihres Kindes als gut und können sich den schweren Verlauf der Krankheit zu wenig vorstellen. Schwestern von Duchenne-Patienten hingegen wünschen fast alle einen vorgeburtlichen Gentest und – bei einem positiven Resultat – einen Schwangerschaftsabbruch. Sie sagen: Das will ich nicht noch einmal erleben, mein verstorbene Geschwister hat zu sehr gelitten.

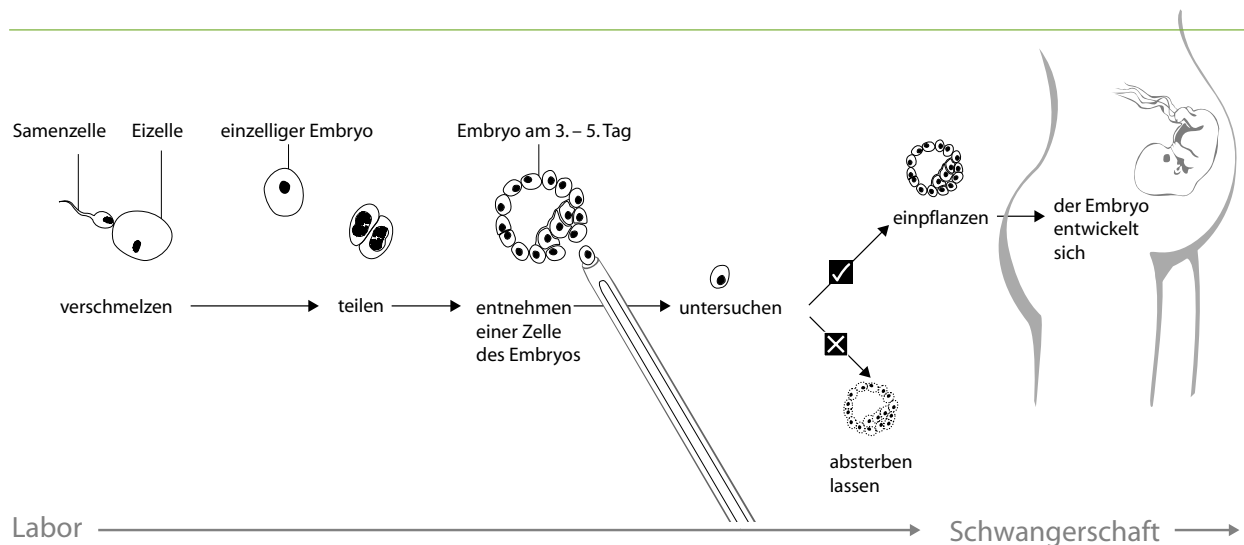
Die Bevölkerung weiss wenig über Erbkrankheiten. Was müsste mehr beachtet werden?

Wichtig ist, dass Nichtbetroffene keine Urteile fällen über die Entscheidung der Paare. Aussenstehende können diese Situationen schlichtweg nicht beurteilen. Paare, die eine Schwangerschaft abbrechen, entscheiden dies nie leichtfertig. Das sind lange Prozesse, in denen sie um ihre Entscheidung ringen. Diese Paare sind ja oft in einer No-win-Situation: Sie können sich entweder für ein betroffenes Kind entscheiden oder die Schwangerschaft abbrechen.

Für diese Fälle wird diskutiert, die Präimplantationsdiagnostik (PID) zuzulassen. Was ist PID?

Die PID ist eine genetische Untersuchung des wenige Tage alten Embryo im Labor. Diese Analyse kann nur durchgeführt werden, wenn der Embryo

Ablauf einer Präimplantationsdiagnostik (PID)



durch In-vitro-Fertilisation, also im Labor, gezeugt wurde. Im 8-Zell-Stadium werden dem Embryo im Rahmen einer Embryobiopsie eine oder zwei Zellen entnommen, um zu untersuchen, ob die Genmutation vererbt wurde. Nur Embryonen ohne die gesuchte Mutation werden der Frau anschliessend in die Gebärmutter übertragen.

Welche Vorteile bietet die PID aus Sicht der Humangenetik?

Entscheidend ist, dass keine bestehende Schwangerschaft abgebrochen werden muss. Dank PID kann man vor Beginn der Schwangerschaft prüfen, ob ein Embryo von der Krankheit betroffen ist oder nicht. Die Frau muss somit keine Schwangerschaft mit einem Embryo mit einem Chromosomen- oder Gendefekt eingehen.

Gegner der PID argumentieren, bei der PID werde leichtfertiger entschieden, einen Embryo nicht einzupflanzen und dadurch abzutöten, als bei einem Schwangerschaftsabbruch. Zur Abklärung eines vererbten Gendefekts im Rahmen einer PID muss sich ein Paar, das an sich meist fruchtbar ist, auf eine künstliche Befruchtung mit all ihren Belastungen und Risiken einlassen. Das geschieht sicher nicht so ohne weiteres. Von meinem ethischen Standpunkt aus halte ich es für verantwortbarer, dank PID eine Schwangerschaft gar nicht erst entstehen zu lassen, als eine bestehende Schwangerschaft abbrechen.

Wem würden Sie die Durchführung einer PID empfehlen, sofern sie bei uns erlaubt wäre?

Von mir aus gesehen wäre die PID klar indiziert für Paare mit schweren, nach wie vor nicht therapierbaren Erbkrankheiten. Der Begriff «schwer» lässt sich nicht einfach definieren. Wir dürfen auf keinen Fall eine Liste der «schweren» Krankheiten aufstellen. Dies wäre diskriminierend für die Betroffenen. Die Entscheidung muss das Paar im Gespräch mit dem Arzt und in der genetischen Beratung persönlich abwägen.

Zudem sollte die PID zugelassen werden für Paare, die eine künstliche Befruchtung im Labor wünschen, weil sie Fruchtbarkeitsprobleme haben. Hier ginge es vor allem um die Chromosomenanalyse. Die PID könnte sicherstellen, dass der Frau nicht ein Embryo mit einer falschen Chromosomenzahl, z.B. einer Trisomie oder Monosomie, eingepflanzt wird. Dies führt sehr oft zu einem spontanen Abort und gefährdet so die Erfüllung des Kinderwunsches. Dank PID könnten der Frau belastende Wiederholungen der künstlichen Befruchtung erspart werden.

Zurzeit wird eine gesetzliche Regelung für die Zulassung der PID erarbeitet. Worauf ist Ihrer Meinung nach speziell zu achten?

Wenn wir die PID in der Schweiz erlauben, müssen wir das mit klaren restriktiven Vorgaben machen. Die Angst der Gegner, dass Missbrauch betrieben wird, muss man ernst nehmen.

Insgesamt sind die gleichen Grenzen zu setzen wie bei der zugelassenen Pränataldiagnose. Dies bedeutet, dass Kinder nicht nach Kriterien selektioniert werden dürfen, die nicht mit einer Krankheit zusammenhängen. Also z.B. aufgrund des Geschlechts, der Augenfarbe oder der Nasengrösse.

Glauben Sie, dass Missbräuche der PID mit griffigen Gesetzen verhindert werden können?

Wir kriegen es ganz sicher hin, auf gesetzlicher Ebene eine gute Regelung zu finden, die Missbräuche verhindert. Das sehen wir nun auch beim Gesetz für genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG). Wir sind das erste Land, das ein Gesetz in dieser Form und mit einer derart strengen Regelung hat. Es wurde eine Expertenkommission eingesetzt, welche dem Bundesrat, der zuständigen Bundesstelle sowie der zuständigen kantonalen Behörde beratend zur Seite steht. Analog zum GUMG liesse sich ein wirksames Kontrollsystem auch für die PID realisieren.

Die Präimplantationsdiagnostik

Jede Zelle des menschlichen Körpers enthält das gleiche Erbmateriale. Es ist daher möglich, aufgrund der Untersuchung der Gene einer einzigen Zelle auf den gesamten Organismus zu schliessen. Bei der Präimplantationsdiagnostik werden dem wenige Tage alten Embryo eine oder zwei Zellen entnommen. Der Embryo gleicht diesen Zellverlust aus. Die Untersuchung des Erbmateriale zeigt, ob der Embryo von der genetischen Mutation betroffen ist. Ist dies der Fall, lässt man den Embryo absterben. Wird der gesuchte Chromosomen- oder Gendefekt nicht nachgewiesen, erfolgt die Übertragung des Embryos in die Gebärmutter.

«PID ist heute ein wichtiges Element der Fortpflanzungsmedizin.»

Herr Fehr, wie viele Paare werden nicht auf natürlichem Weg schwanger?

Ungefähr jedes zehnte Paar ist ungewollt kinderlos. Ungewollte Kinderlosigkeit ist definiert als ein Jahr ohne Verhütung mit dem Ziel, schwanger zu werden. Da in den letzten Jahren das Alter der Frauen mit Kinderwunsch angestiegen ist, hat die Fruchtbarkeit abgenommen. Eine 30-jährige Frau hat eine Schwangerschaftsrate von 20% pro Menstruationszyklus, d.h., jeder fünfte Eisprung würde zu einer Schwangerschaft führen. Bei einer 40-Jährigen beträgt die Rate pro Zyklus nur noch 5%. Aufgrund des späten Kinderwunsches sind heute mehr Paare ungewollt kinderlos als früher.

Wie können Sie als Reproduktionsmediziner solchen Paaren helfen?

Am Anfang besprechen wir die Vorgeschichte. Wir nehmen uns viel Zeit für diese Gespräche. Dann folgen die Untersuchungen: Sind die Spermien von guter Qualität? Hat die Frau intakte Eileiter? Es ist zentral, immer beide Partner zu untersuchen. Anschliessend erkläre ich dem Paar die Therapiemöglichkeiten und die Kosten. Drittens, und das ist sehr wichtig, legen wir das Vorgehen in einem Therapiekonzept fest. Bei der In-vitro-Fertilisation (IvF) werden Eizelle und Sperma im Labor zusammengebracht. Mithilfe von Hormonen wird bei der Frau zuvor die Reifung von mehreren Eizellen ausgelöst, die via einem kleinen Eingriff entnommen werden. Im Labor entstehen befruchtete Eizellen, von denen man maximal drei zu Embryonen heranwachsen lässt und der Frau in die Gebärmutter überträgt. Die übrigen befruchteten Eizellen werden eingefroren.

Was sind Risiken der In-vitro-Fertilisation?

Potenziell gefährlich ist die ovarielle Überstimulation nach einer Hormonbehandlung. Dies ist eine Entgleisung des hormonellen Systems und betrifft eine von hundert behandelten Frauen. Zur Information des Paares gehört immer die Aufklärung über alle Risiken. Wichtig ist auch die Vorbereitung auf die Situation, wenn sich trotz künstlicher Befruchtung keine Schwangerschaft einstellt. Das ist eine grosse psychische Belastung für das Paar.

Wie gross sind die Erfolgchancen der IvF?

Beim Mensch nistet sich – auch bei der natürlichen Zeugung – nur jeder fünfte Embryo in die Gebärmutterschleimhaut ein. Die Chancen einer IvF sind daher maximal so gut, wie die Natur uns dies vorgibt. Wenn wir im Schnitt zwei Embryonen transferieren, kommen wir auf eine durchschnittliche Schwangerschaftsrate von 30% bis 35% pro IvF-Behandlung. Das heisst, dass etwa jede dritte behandelte Frau schwanger wird. Sollte nach drei Versuchen ohne wesentliche zusätzliche Probleme keine Schwangerschaft eintreten, sinkt die Erfolgsquote in nachfolgenden Behandlungen.

Wie kann die Behandlung verbessert werden?

Über die Wahl des besten Embryos: Dies ist jener mit den besten Entwicklungschancen. Das ist eine

ethisch heikle Diskussion, weil man Embryonen auswählt. Aber die Natur macht das auch. Da sich nur jeder fünfte Embryo einnistet, wäre es wünschenswert, diesen im Labor auszuwählen. Doch das ist in der Schweiz verboten. Wir müssen im Stadium der befruchteten Eizelle entscheiden, welche zwei oder drei Embryonen heranwachsen sollen. Doch befruchtete Eizellen sehen alle praktisch gleich aus. Nach zwei Tagen hingegen sieht das geübte Auge unter dem Mikroskop grosse Unterschiede bei der Anzahl und Form der Zellen. Dazu werden keine Gentests gebraucht. Mit der verlängerten Embryokultur könnte ich der Frau nach drei Tagen nur einen, dafür einen gut entwickelten Embryo zurückgeben. Dies verbessert die Erfolgsrate und verhindert Mehrlingsschwangerschaften, die ein gesundheitliches Risiko für Mutter und Kinder sind. Heute machen wir oft unsinnige Behandlungen und übertragen Embryonen mit augenscheinlich schlechten Entwicklungschancen, weil das Gesetz dies vorschreibt.

Es laufen Bestrebungen, die PID zuzulassen. Würden Sie das begrüßen?

Auf jeden Fall. Die Präimplantationsdiagnostik ist heute ein wichtiges Element der Fortpflanzungsmedizin. Bei erblich belasteten Paaren ist die genetische Abklärung des Embryos der richtige Schritt. Aber die Annahme, mit PID verbessere sich die Erfolgsrate der künstlichen Befruchtung generell, hat sich in Studien nicht bewährt. Für unfruchtbare Patientinnen ohne Erbkrankheiten in der Familie ist PID aus medizinischer Sicht nicht sinnvoll. Denn auf der Ebene der Gene muss man genau wissen, was man sucht. Und es wäre zu aufwendig und teuer, alle Chromosomen des Embryos auf Auffälligkeiten hin zu prüfen.



Welche Anpassungen der Gesetzgebung wären wünschenswert?

Erstens eine Zulassung der PID für ein nicht zu enges Spektrum genetischer Auffälligkeiten. Zweitens die Möglichkeit, nicht nur befruchtete Eizellen, sondern auch Embryonen einzufrieren. Ohne dies ist eine PID nicht sinnvoll. Drittens wird mit der verlängerten Embryokultur die Effizienz der IvF-Behandlung verbessert, und es werden Mehrlinge vermieden. Es geht darum, den Paaren die bestmögliche Behandlung anbieten zu können und das gesundheitliche Risiko für Mutter und Kind so klein wie möglich zu halten.



Dr. med. Peter Fehr,
Facharzt FMH für
Gynäkologie und
Reproduktionsmedizin,
Schaffhausen

Bei Fruchtbarkeitsproblemen und bei erblichen Belastungen ist es zentral, dass das betroffene Paar umfassend von Fachleuten beraten und betreut wird. Die Situation ist für jedes Paar anders: Sie hängt nicht nur von den medizinischen Befunden ab, sondern von der persönlichen Situation, der Erfahrung und der Lebensgeschichte der Betroffenen. Ziel ist es, für jedes Paar individuell die beste Lösung zu finden.

Kontaktadresse:

Stiftung
GEN SUISSE
Postfach
3000 Bern 14
Tel.: +41 31 356 73 84
Fax: +41 31 356 73 01
E-Mail: info@gensuisse.ch
Internet: www.gensuisse.ch