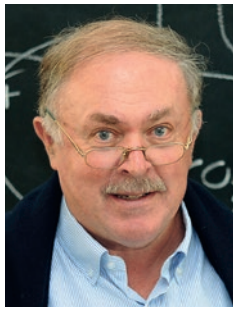


Genetische Pränataltests: Neue und alte Fragestellungen

Die Medizinische Genetik und die Fortpflanzungsmedizin haben sich in den letzten Jahren rasant weiterentwickelt und das Dienstleistungsangebot ausgeweitet. Dazu gehören pränatale genetische Abklärungen, die ethische, psychische und gesellschaftliche Fragen aufwerfen. Der Gesetzgeber vermag der raschen Entwicklung nicht zu folgen.



Hansjakob Müller

Prämisse

Als ich 1969 ins Chromosomenlabor des Kinderspitals eintrat, gab es in Basel noch keine pränatale Diagnostik. Ich erinnere mich an Frauen, die sich damals, nach-

dem sie ein behindertes Kind zur Welt brachten, wegen des grossen Wiederholungsrisikos sterilisieren liessen. Die pränatale Diagnostik (PND) wäre für sie eine Chance gewesen, von der Erbkrankheit nicht betroffene eigene Kinder zu haben. Seither wurden pränatale genetische Abklärungen zu einem festen Bestandteil des Dienstleistungsangebotes der Medizinischen Genetik und der Fortpflanzungsmedizin. Vieles hat sich im Verlauf der Jahre verändert/erweitert, so die Möglichkeiten der Familienplanung/Geburtenkontrolle, die stetige Zunahme des durchschnittlichen mütterlichen Alters, die Angebote der ärztlich assistierten Fortpflanzung, die Einführung nicht-invasiver Screeningtests (Triple-Test, Ersttrimestertest), die Techniken zur Probenentnahme (Chorionzottenbiopsie und Cordozentese neben der Amniozentese) sowie technologische Entwicklungen der bildgebenden Verfahren, besonders der Ultraschall-Diagnostik, und der genetischen Laboranalytik. Das Auflösungsvermögen der lichtmikroskopischen Chromosomenuntersuchung wurde durch molekulargenetische Techniken (FISH, MPLA/RT-PCR, Microarrays) erweitert. Mit den Verfahren des «Next Generation Sequencing» (= NGS) lassen sich ausgewählte DNA-Sequenzen bis hin zum Gesamtgenom auf Mutationen/Varianten scannen. Expertise ist bei der

Umwandlung der dabei erzielten genetischen Daten in klinische relevante Informationen gefragt!

Zur Präimplantationsdiagnostik (PID)

Die PID, mit deren Einführung wir uns in der Schweiz ausgesprochen schwertun, hat zum Ziel, der Geburt von schwer behinderten Kindern mittels einer genetischen Abklärung vor dem Eintreten einer Schwangerschaft vorzubeugen. Dazu werden dem Embryo am 3. Tag nach der Befruchtung eine bis zwei Zellen (Blastomeren) entnommen, was keine Auswirkungen auf dessen weitere Entwicklung hat. Ein weiteres Vorgehen zielt darauf ab, Zellen in einem etwas späteren Embryonalstadium zu gewinnen, die dem Trophoblasten und nicht dem Embryoblasten zugehören (Blastozystenbiopsie). Eine Alternative zur PID mittels Embryobiopsie stellt die Polkörperchendiagnostik dar, mit der allerdings nur das mütterliche Erbgut und dieses nur indirekt untersucht werden kann.

Die PID ist eine anerkannte Option für Paare, deren Nachkommen ein hohes Risiko haben, wegen einer unbalancierten Chromosomenaberration oder wegen einer monogen vererbten Krankheit einmal schwer behindert zu sein. Vorgängig muss man die entsprechende Trägerschaft der Eltern sorgfältig abklären.

Chromosomenfehlverteilungen ereignen sich bei der menschlichen Keimzellbildung, besonders der weiblichen, häufig. Bei etwa der Hälfte der zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche auftretenden Spontanaborte wird eine Chromosomenaberration (Aneuploidie) als Ursache festgestellt. Je älter eine Frau ist, umso grösser wird ihr Risiko, ein Kind mit einer neu entstandenen numerischen Chromosomenstörung zu zeugen.

Paare mit Fertilitätsproblemen beanspruchen zunehmend die In-vitro-Fertilisation (IVF). Für den anschliessenden Transfer möchte man Embryonen mit dem besten Implantationspotential und einer guten Aussicht auf ein gesundes Kind auswählen. Das Aneuploidie-Screening (AS) im Rahmen von Kinderwunschbehandlungen wurde daher zur häufigsten Indikation für eine PID. Der Nutzen des AS ist noch umstritten; die Array-Technik könnte Klarheit schaffen.

Über den Nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) für fetale Chromosomenstörungen am mütterlichen Blut

Zur Diagnostik von fetalen Chromosomenanomalien aus dem mütterlichen Blut werden Fragmente von zellfreier «fetaler» DNA (cffDNA) analysiert, die allerdings vor allem aus Zytotrophoblastzellen stammen (siehe Abb.). Mehrere Firmen bieten NIPTs an. Die Trisomie 21 lässt sich mit einer Zuverlässigkeit von gut 99% erkennen. Die Detektierbarkeit der weiteren mit dem Leben vereinbaren Trisomien 13 und 18 sowie von Geschlechtschromosomenanomalien liegt leicht tiefer.

Ein negatives NIPT-Ergebnis hat eine hohe Aussagekraft, was dazu führte, dass die Zahl der invasiven PNDs beachtlich zurückging. Ein positives Resultat hat noch keinen diagnostischen Wert; es kann auf ein chromosomales Plazenta-Mosaik zurückzuführen sein. Ein Schwangerschaftsabbruch ist somit erst nach Verifizierung des abnormen Befundes durch eine eingehende Ultraschalluntersuchung oder durch eine invasive PND vertretbar. Mit dem Genetik-Zentrum muss evaluiert werden, ob bei einem hohen genetischen Risiko eine PND nach Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie nicht sinnvoller wäre.

Die Firmen, die NIPT-Verfahren anbieten, versuchen sich im Spektrum der Ursachen von Behinderungen zu überbieten, die ihre Plattformen erkennen können, so von verschiedenen chromosomalen Mikrodeletionen und -duplikationen. Die physischen und psychischen Auswirkungen solch kleiner Chromosomenaberrationen sind jedoch nicht immer vorhersagbar. Es werden zudem Anstrengungen unternommen, auch Veranlagungen für monogene Erbkrankheiten mittels NIPT nachweisen zu können.

Zur Furcht vor einem «gläsernen» Embryo

Marktschreierische Angebote von über Internet oder durch Apotheken und Drogerien vertriebenen «Gentests» erwecken den Anschein, dass sich bald einmal das gesamte individuelle Erbgut des Embryos auf Gesundheitsrisiken sowie physische und psychische Eigenschaften screenen lasse und dass man die Augenfarbe seiner Kinder auswählen

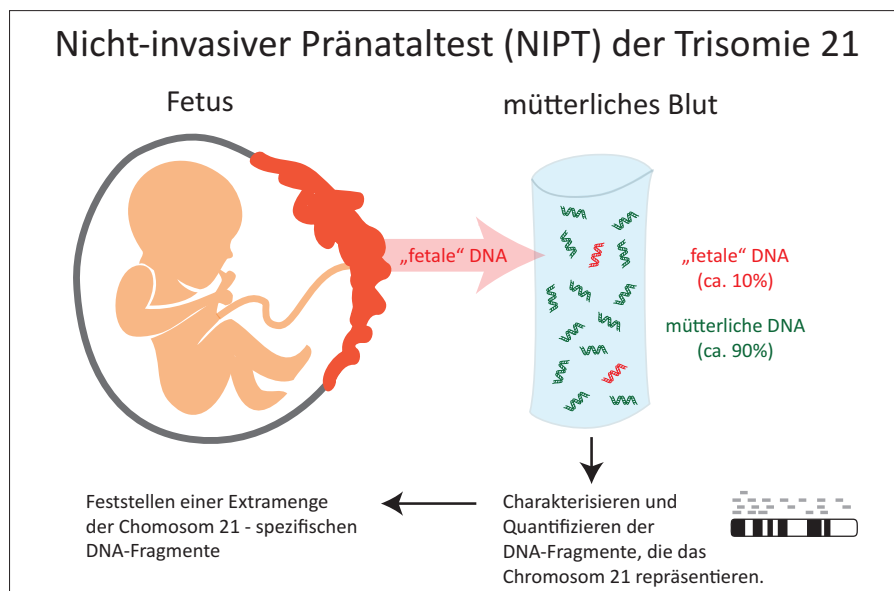
könne. Dem ist keineswegs so. Die Vererbung der Augenfarbe ist komplexer, als es alte Biologiebücher gelegentlich dargestellt haben. Sie ist polygen und wird immer noch nicht restlos verstanden. Die Blätter der Schere zwischen der Produzierbarkeit von molekulargenetischen Daten und deren Translation in klinisch relevante Informationen klaffen ausser für zahlreiche monogene vererbte oder durch grössere Chromosomenanomalien verursachte Krankheiten vielfach noch weit auseinander. Studien mit sehr vielen TeilnehmerInnen, die ihre genomischen und klinischen Daten freigeben, sind zur Schliessung der Wissenslücken notwendig, wie bei einem einzelnen Individuum die in Assoziationsstudien festgestellten geringgradigen genetischen Risikofaktoren untereinander, respektive mit Umweltfaktoren interagieren.

Die Familienanamnese hat nicht ausgedient!

Individual- und Familienanamnese bleiben bei allem technologischen Fortschritt weiterhin einfache und kostengünstige Mittel, um Hinweise für genetische Risiken des künftigen Nachwuchses zu gewinnen. Gesundheitliche Probleme (Krankheiten und Fehlbildungen) auch bei Eltern und Geschwistern sowie das Vorkommen von Aborten und Totgeburten können wichtige Anhaltspunkte geben. Auch die ethnische Herkunft der künftigen Eltern vermag aufschlussreich zu sein. 4–5% der Einwohner unseres Landes sind heterozygote *CFTR*-Mutationsträger. Somit hat eines von 500/600 Paare, ein Risiko von 25%, Kinder mit der zystischen Fibrose zu zeugen. Konsanguinität, speziell Cousine-Cousin-Heirat, ist eine weitere Indikation für eine klinisch-genetische Evaluation vor einer Schwangerschaft.

Grundsätzliche Aspekte und ethische Überlegungen

Kinderwunsch und Schwangerschaft sind nicht Krankheiten! Frauen und ihre Partner dürfen durch pränatale genetische Risikoabklärungen und die ärztliche Fürsorge, die auf gesundheitliche Probleme fokussiert ist, nicht unnötig beunruhigt werden. Eine breitere Aufklärung der Öffentlichkeit über pränatales Screening und die PND ist wünschenswert, damit Frauen und ihre Partner besser vorbereitet sind, wenn sie sich einmal mit damit verbundenen Fragen auseinandersetzen müssen. Die Ultraschall-Untersuchung zur Erfassung von für die Geburtshilfe relevanten Parametern fin-



Zeichnung: Edith Müller-Merz.

det bei Schwangeren eine hohe Akzeptanz. Sie wird kaum kritisch hinterfragt, obschon sie bereits eine Form der pränatalen Diagnostik (PND) ist. Werden bei der allgemeinen Schwangerschaftsvorsorge oder bei der genetischen Risikoabklärung (Ersttrimestertest) abnorme Befunde erhoben, so müssen sich die Schwangere und ihr Partner unter Zeitdruck mit komplexen, emotional belastenden Fragen auseinandersetzen und schwere Entscheidungen treffen. Eine einfühlsame genetische Beratung ist dann angezeigt.

Die pränatale Diagnostik führt zur Selektion von Keimzellen, Embryonen oder Feten je nach der jeweils festgestellten Veranlagung: bei der PID vor dem Einnisten der Frucht in die Gebärmuttersschleimhaut oder bei einer PND durch einen Schwangerschaftsabbruch. Die Möglichkeiten einer pränatalen Therapie aufgrund des Untersuchungsergebnisses sind, von wenigen Ausnahmen (z.B. adrenogenitales Syndrom) abgesehen, immer noch sehr begrenzt.

Der Schwangerschaftsabbruch aus medizinischen Gründen wird von einer Mehrheit unserer Bevölkerung akzeptiert, wird aber auch von vielen abgelehnt. Eine Befragung von Jugendlichen mit einer Veranlagung für eine schwere Erbkrankheit ergab sehr unterschiedliche Ansichten über die PND. Für mich sehr eindrücklich waren zwei Väter mit einer aufgrund der genetischen und hämatologischen Daten identischen Hämophilie A und die Haltung ihrer Töchter, obligatorischer Konduktorinnen, gegenüber der PND. Der eine Vater verbrachte den ganzen Tag unter einer rot karierten Decke auf einem Sofa in der Stube, von wo aus er seine Familie

terrorisierte, der andere ging der Arbeit als Maler nach. So war es wenig überraschend, dass die Tochter des Ersteren eine PND wünschte, als sie schwanger wurde. Sie wollte diese «schwere» Erbkrankheit keineswegs weitervererben. Die andere betrachtete eine solche als unnötig.

Der Gesetzgeber steht der raschen Entwicklung der PID und der NIFT recht hilflos gegenüber. Er ist darauf hinzuweisen, dass es wenig bringt, sich im Nachhinein sogar oft als eigentlicher Bumerang erweist, wenn versucht wird, von einer breiten Öffentlichkeit gewünschte medizinisch-genetische Massnahmen mit einem gesetzlichen Korsett zu begrenzen, vor allem wenn es so eng geschnürt wird, dass diese nicht einmal mehr nach international anerkannten Regeln der *good medical practice* vorgenommen werden können. Gesetze lassen sich nicht zeitgerecht neuen medizinischen Erkenntnissen sowie vertretbaren Bedürfnissen der Betroffenen anpassen. Deren Eigenverantwortung und die Mitverantwortung der sie betreuenden Ärzteschaft sind zu akzeptieren und zu fördern. Man darf Letztere nicht durch gesetzliche Vorgaben ausschalten. Hilfesuchende mit nachvollziehbaren Motiven sollten ärztliche Hilfe nicht im Ausland suchen müssen!

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller ist emeritierter Professor für Medizinische Genetik an der Universität Basel und ehemaliger Leiter der Abteilung Medizinische Genetik am UKBB/DBM.

Weiterführende Literatur kann beim Autor erfragt werden: hansjakob.mueller@unibas.ch