

Genetische Beratung, Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik

Ethische und juristische Fragen

Die genetische Beratung und entsprechende diagnostische Verfahren gehören weltweit zum Standardangebot der medizinischen Genetik. Die zunehmende Bedeutung der medizinisch-genetischen Analytik führte zur Befürchtung, dass unsere Zukunft durch eine exorbitante genetische Testerei gekennzeichnet sein könnte, von der auch Keimzellen, Embryonen, Feten und Kinder nicht verschont bleiben. Ethik und Recht werden daher aufgefordert, diesbezüglich mittels Richtlinien und Gesetzen einen guten Weg zu weisen.

Von Hansjakob Müller

Genetische Ratschläge haben eine lange Tradition. Bereits der babylonische Talmud aus dem 7. Jahrhundert vor Christus enthält die Weisung, dass eine Mutter die Zirkumzision eines weiteren Sohnes abzulehnen hat, wenn schon zwei Söhne als Folge dieses Ritus (unkontrollierbare Blutungen bei Hämophilie) verstorben sind.

Heute gehört die pränatale Diagnostik (PND) weltweit zum Standardangebot der medizinischen Genetik. Zu den invasiven Diagnostikverfahren zählen neben der Amniozentese die Chorionzottenbiopsie, die Nabelschnurpunktion (Choridozentese) und die Gewinnung von fetalem Gewebe, wie der Haut. In den letzten Jahren hat sich das Spektrum der pränatalen Diagnosemöglichkeiten wegen der Zunahme der molekulargenetisch nachweisbaren Erbkrankheiten, der Erweiterung der zytogenetischen Diagnostikverfahren (FISH [Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung] und Array-CGH [komparative genomische Hybridisierung auf einem DNA-Chip]), aber auch wegen des zunehmenden Auflösungsvermögens der Ultraschalldiagnostik beachtlich erweitert. Ultraschalluntersuchungen sowie die Analyse von Markern im mütterlichen Blut erlauben eine immer verlässlichere individuelle Risikoabschätzung, ob bei einem Feten eine genetisch bedingte Behinderung vorliegen könnte oder nicht. Die herkömmliche Altersindikation zur invasiven pränatalen Diagnostik verliert dadurch an Bedeutung.

Mittels Präimplantationsdiagnostik (PID, engl: PGD = preimplantation genetic diagnosis) werden die durch eine In-vitro-Fertilisation (IVF) erzeugten Embry-

onen gezielt genetisch abgeklärt, um nur solche ohne die befürchtete Mutation in die Gebärmutter zu transferieren. Die PID hat analog zur PND die Verhinderung der Geburt schwerbehinderter Kinder zum Ziel, ohne dass eine Schwangerschaft in Kauf genommen werden muss. Die PID findet heute vor allem bei Paaren Anwendung, die wegen Fertilitätsproblemen eine IVF beanspruchen. Man möchte neben den morphologischen und zellbiologischen auch genetische Kriterien nutzen, um nur Embryonen zu transferieren, die die besten Chancen haben, sich in die Gebärmutterhöhle einzunisten und zu einem gesunden Kind ausgetragen zu werden. Mittels HLA-Typisierung lässt sich auch ein für eine Knochenmark- oder Stammzellspende kompatibles künftiges Geschwister («Retter-Baby») auswählen, also ein Embryo für fremdnützige therapeutische Zwecke.

Zur genetischen Beratung

Von seltenen Ausnahmen abgesehen, wird der Begriff «genetische Beratung» in Verlautbarungen ärztlicher Organisationen, in Richtlinien verschiedenster Gremien oder gar in Gesetzestexten verwendet, ohne dass ein klares Konzept besteht respektive eine eindeutige Definition abgegeben wird, um was es sich dabei tatsächlich handelt. Eine Vielfalt von Gründen ist für diese Unklarheit verantwortlich. Die Meinungen sind geteilt, was die genetische Beratung eigentlich soll und wer sie anbieten darf. Geht es nur um das wissenschaftlich korrekte Aufzeigen medizinischer und genetischer Fakten oder mehr um die einfühlsame

Behandlung psychosozialer Folgen von genetisch (mit-)bedingten Behinderungen? Wer qualifiziert sich als Anbieter: nur Fachärztinnen und -ärzte für medizinische Genetik, Vertreterinnen und Vertreter anderer medizinischer Disziplinen wie Neurologie, Pädiatrie oder Frauenheilkunde oder auch nicht ärztliche Fachleute aus den Bereichen Psychologie, Sozialwissenschaften oder Pflege?

Bei der genetischen Beratung handelt es sich um eine komplexe Dienstleistung für Individuen mit einer bestimmten Erbkrankheit sowie für solche mit einer nachgewiesenen oder vermuteten diesbezüglichen Veranlagung. Sie müssen über deren medizinisch-genetische Besonderheiten, die Möglichkeiten der Prävention, Unterdrückung oder Verbesserung von Folgen sowie über das Risiko aufgeklärt werden, dass die Veranlagung auf Nachkommen weitervererbt werden könnte. Die Beratung sollte durch Kommunikationsfähigkeit, Verständnis, Fürsorge und Vertrauen gekennzeichnet sein (8).

Die von Tom Beauchamp und James Childress entwickelten vier Prinzipien der Medizinethik (9) können auch auf die genetische Beratung angewendet werden. Mit ihrer Hilfe lassen sich diesbezügliche Pflichten begründen:

1. Der Respekt der Autonomie des Ratsuchenden erfordert seine Entscheidungsfreiheit sowie seinen Anspruch auf Privatsphäre. Auch das Recht auf Nicht-

wissen muss dabei gewährleistet sein. Autonomie bedeutet jedoch nicht, dass jedermann einfach immer nur das tun darf, was er möchte. Autonomie verlangt auch die Wahrnehmung von Selbstverantwortung im Hinblick auf das, was unternommen wird. Meistens wird eine volle Autonomie von Ratsuchenden gar nicht gesucht, vielmehr möchten sie von der Beraterin oder vom Berater wissen, was sie oder er an ihrer Stelle tun würde.

“Die Meinungen sind geteilt, was die genetische Beratung eigentlich soll und wer sie anbieten darf.”

2. Das Prinzip, zum Wohl des Ratsuchenden zu handeln, verlangt, in dessen besten Interesse zu wirken und ihm die bestmögliche Betreuung zukommen zu lassen. Neben der sorgfältigen Vermittlung medizinisch-genetischer Sachverhalte ist auch die langfristige Unterstützung auf dem weiteren Lebensweg wichtig. Zum Wohl des Ratsuchenden zu handeln, kann auch heissen, dass gewisse Informationen nicht weitergegeben werden, nämlich solche, die nur Unsicherheit, Konfusion und unnötige Ängste auslösen, aber keine umsetzbaren Konsequenzen haben (10).

3. Die Vermeidung von Schäden bedeutet, dass der Ratsuchende sich nach der genetischen Beratung in einem besseren

Zustand befinden sollte als zuvor. Dies muss mithilfe einer Qualitätssicherung des Beratungsprozesses, der Durchführung genetischer Untersuchungen und der allfälligen Behandlungen sowie durch die weitere Unterstützung der Betroffenen sichergestellt werden. Medizinisch-genetische Fakten sind den Betroffenen mit angemessener Vorsicht zu vermitteln. 4. Gerechtigkeit hat einen doppelten Sinn. Alle Menschen sollten einerseits einen gleichen Zugang zur genetischen Beratung und Diagnostik haben, andererseits darf niemand wegen seiner genetischen Konstitution diskriminiert werden.

Rechtliche Aspekte im Hinblick auf die genetische Beratung sind in der «Convention for the Protection of Human Rights and Fundamental Freedoms» des Europarats zu finden (11). Für die Schweiz ist diesbezüglich das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) massgebend. In Artikel 14 wird die genetische Beratung im Allgemeinen umfassend umschrieben und in Artikel 15 auf diese bei pränatalen genetischen Untersuchungen im Besonderen eingegangen. Genetische und pränatale Untersuchungen dürfen gemäss Artikel 5 nur vorgenommen werden, sofern die betroffene Person frei und nach hinreichender Aufklärung zugestimmt hat. Pränatale genetische und präsymptomatische Untersuchungen setzen eine umfassende genetische Beratung voraus (Art. 13).

Zur pränatalen Diagnostik (PND)

Die pränatale Diagnostik umfasst diejenigen Massnahmen, dank denen Fehlbildungen oder funktionelle Anomalien im Verlauf einer Schwangerschaft diagnostiziert oder ausgeschlossen werden können. Das Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG; Art. 3) versteht unter pränatalen Untersuchungen alle pränatalen genetischen Untersuchungen sowie pränatalen Risikoabklärungen. Zu den genetischen Untersuchungen gehören nur solche, die für die unmittelbare Abklärung von chromosomalen und molekulargenetischen Eigenschaften des Erbguts notwendig sind.

Zur Geschichte der genetischen Diagnostik und Beratung

Charles Davenport vom Eugenics Records Office in New York bot ab 1910 genetische Ratschläge an. Die ersten Sprechstunden für genetische Beratungen wurden in den USA eingerichtet, 1940 in Michigan und 1941 in Minnesota. Das Hospital for Sick Children in London etablierte eine solche 1946 (1). Den Begriff «genetic counseling» prägte 1947 Sheldon C. Reed (2). Im Jahr 1975 veröffentlichte die Amerikanische Gesellschaft für Humangenetik eine Definition der genetischen Beratung (3), die in der Folge immer wieder übernommen wurde. Demzufolge handelt es sich um einen Kommunikationsprozess über ein genetisches Problem. Es gilt, die Autonomie des Ratsuchenden zu beachten. Die Beratung hat sich auf die Bedürfnisse des Hilfe suchenden Individuums und von dessen Angehörigen auszurichten.

Die pränatale Diagnose (PND) einer Aneuploidie wurde erstmals 1916 durch den Röntgenologen James Thomas Case gestellt (4). 1956 diskutierte der britische Humangenetiker John Hilton Edwards, der Erstbeschreiber der Trisomie 18, die Möglichkeit der «antenatal detection of hereditary disorders». Im gleichen Jahr gelang F. Fuchs und P. Riis die Bestimmung des fetalen Geschlechts durch den Nachweis des Barr-Körperchens, des X-Chromatins, in Zellen aus dem Fruchtwasser (5). 1968 berichtete Henry Nadler über die vorgeburtliche Diagnose einer Trisomie 21 (6).

1990 verhalfen Handyside und Mitarbeiter dank Präimplantationsdiagnostik (PID) einer Konduktorin der X-gonosomal vererbten Adrenoleukodystrophie zur Geburt zweier gesunder Zwillingmädchen (7). Seither etablierte sich die PID in zahlreichen Ländern Europas zu einer anerkannten medizinischen Dienstleistung.

Alle Eltern wünschen sich gesunde und intelligente Kinder. So kommt es während der Schwangerschaft unweigerlich zur Sorge um die Gesundheit und Schulfähigkeit des Ungeborenen. Das heutige Angebot der nicht invasiven und invasiven pränatalen Untersuchungen stellt die Schwangere und ihren Partner vor die Entscheidung, ob sie davon Gebrauch machen und welche Konsequenzen sie aus einem abnormen Testergebnis allenfalls ziehen wollen. Diese muss in einem knappen Zeitfenster getroffen werden. Oft ist es für die künftigen Eltern schwierig abzuschätzen, welche Auswirkungen ein abnormer Befund auf die Lebensqualität eines Kindes haben könnte. Man hört nur «abnorm!». Psychosoziale Aspekte wie Familie, Beruf, soziale Umgebung oder Finanzen kommen zur Entscheidungsfindung hinzu. Eine gewichtige Rolle spielt zudem die Haltung unserer Gesellschaft, in der Leistungs- und Funktionstüchtigkeit gefragt sind und in der man sich daher mit Behinderungen schwertut.

Das ethische Hauptproblem der PND ist für alle Beteiligten – Schwangere, Partner, Ärzteschaft, Laborpersonal – die Frage eines Schwangerschaftsabbruchs beim Nachweis einer Behinderung respektive einer dazu führenden durchschlagskräftigen Veranlagung. Für die Wertung des Status des Embryos oder des Feten gibt es bei der Pluralität der Wertsetzungen in unserer Gesellschaft keine allgemeingültige Antwort. Die Schwangere und ihr Partner geraten in das ethische Dilemma, zwischen der Verantwortung gegenüber dem werdenden Leben, dem Wunsch, dem noch ungeborenen Kind Leiden ersparen zu wollen und dem Bedürfnis, die eigene Lebensqualität zu erhalten, entscheiden zu müssen. Dieses Dilemma nimmt mit der Dauer der Schwangerschaft zu. Nach der 12. Schwangerschaftswoche liegt der Entscheid über den Abbruch einer Schwangerschaft nicht mehr allein bei der Schwangeren; auch die Beurteilung der medizinischen Notlage durch die zuständige Ärzteschaft gewinnt an Gewicht. Die potenzielle Gefährdung des Embryos/Feten respektive der Schwangerschaft durch einen invasiven Eingriff liegt in der Grössenordnung von 1 Pro-

zent. Dies erfordert die Ausschöpfung der Möglichkeiten einer möglichst risikoarmen Diagnostik. Die ethische Begründung einer PND wird dann einfach, wenn aufgrund des Ergebnisses der Fetus bereits intrauterin oder rechtzeitig postnatal erfolgreich behandelt werden kann.

“Für die Wertung des Status des Embryos oder des Feten gibt es bei der Pluralität der Wertsetzungen in unserer Gesellschaft keine allgemeingültige Antwort.”

Bei der Komplexität der pränatalen genetischen Diagnostik verlangt der schweizerische Gesetzgeber, dass diese von einer genetischen Beratung begleitet wird, wie es in Artikel 15 des GUMG explizit festgehalten wird. Auch bei pränatalen Risikoabklärungen muss die Schwangere gemäss Artikel 16 des GUMG über den Zweck und die Aussagekraft der Untersuchung, über die Möglichkeit eines unerwarteten Untersuchungsergebnisses, über mögliche Folgeuntersuchungen und Eingriffe sowie über die Verfügbarkeit von Informations- und Beratungsstellen gemäss Artikel 17 informiert werden. Das GUMG (Art. 11) verbietet das Durchführen pränataler Untersuchungen, die darauf abzielen, Eigenschaften des Embryos oder des Feten zu ermitteln, welche dessen Gesundheit nicht direkt beeinträchtigen oder dessen Geschlecht zu einem anderen Zweck als der Diagnose einer Krankheit festzustellen. Pränatale Untersuchungen dürfen zudem nur von Ärztinnen und Ärzten veranlasst werden, die über eine entsprechende Weiterbildung verfügen respektive im Rahmen ihrer Weiterbildung unter der Aufsicht einer entsprechenden Fachperson stehen.

Zur Präimplantationsdiagnostik (PID)

Zur PID werden dem Embryo vor seinem Transfer Zellen zur genetischen Analyse entnommen. Die dazu benötigten Techniken sind anspruchsvoll; sie gehören daher nur in erfahrene Hände. Die Gefahr von Fehldiagnosen (Allele-drop-out bei PCR-Verfahren, Kontamination

mit Spermien oder Cumuluszellen, Mosaizismus beim Embryo) dürfte auch dort in der Grössenordnung von bis zu 5 Prozent liegen. Die für die PID notwendige Embryobiopsie jedoch scheint nicht mit Gefahren für die Gesundheit des einmal geborenen Kindes verbunden zu sein.

Da Mehrlingsschwangerschaften ein beachtliches Risiko für die Mutter und vor allem die Kinder darstellen sowie leicht auch zu einer psychologischen Überforderung und wirtschaftlichen Belastung der Eltern führen, sollte man solchen im Rahmen einer IVF-Behandlung vorbeugen. Mittels elektiven «Single Embryo Transfer (eSET)» ist dies möglich! eSET verlangt aber die Auswahl eines «qualitativ» geeigneten Embryos, um mit dem herkömmlichen Transfer von zwei, drei Embryonen pro Zyklus im Hinblick auf das Eintreten einer Schwangerschaft kompetitiv zu sein.

“Statt staatlicher Bevormundung und Bürokratisierung medizinischer Angebote mittels nur schwer zu kontrollierender Auflagen sind die Autonomie und die Selbstverantwortung aller Mitbürgerinnen und Mitbürger bei medizinisch-genetischen Fragestellungen zu fördern.”

Der Status eines Embryos, vor oder nach dem Einnisten in die Gebärmutter-schleimhaut, lässt sich nur schwierig allgemeinverbindlich definieren. Handelt es sich bereits um eine Person, um eine sich erst im Werden befindende Person oder bloss um eine Sache? Je nach den Umständen, in denen sich ein Embryo befindet, wird seine Situation unterschiedlich gesehen. Denken wir nur an die verbreitete «Pille danach», an die Spirale oder an die Fristenlösung, die den straflosen Abbruch einer Schwangerschaft innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Periode zulässt, wenn eine Frau schriftlich geltend macht, dass sie sich in einer Notlage befindet. Es wird ferner befürchtet, dass die PID zur Auswahl von Embryonen mit nicht eindeutig krankheitsgebundenen Genen und damit zu einem «slippery slope» in Richtung Eugenik führen oder zur Geschlechterwahl (social se-

ing/family balancing) missbraucht werden könnte.

Die PID ist heute in der Schweiz noch nicht zugelassen: Ihre Durchführung ist mit dem Verfassungsartikel 119 und den einschlägigen Bestimmungen im Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) nicht vereinbar. Die derzeitige Version des FMedG verbietet das Ablösen von Zellen vom Embryo (Art. 5, Abs. 3) und dessen Kryokonservierung (Art. 1, Abs. 3). Gemäss Artikel 17, Absatz 1, dürfen nur drei Embryonen pro Zyklus entwickelt werden, was für die Durchführung einer PID nach medizinisch-wissenschaftlichen Kriterien nicht genügt. Man sollte alle pro Zyklus verfügbaren Oozyten befruchten und anschliessend analysieren dürfen, um mindestens einen geeigneten für den Transfer zu haben. Paare, die die PID für sich beanspruchen möchten, sind heute noch gezwungen, ins Ausland (Belgien, Spanien, England, Tschechien) zu reisen, was mit beachtlichen Umtrieben und Kosten verbunden ist. Die ethische Kernfrage der Gerechtigkeit wird dadurch aufgeworfen: Nur Reiche können sich bei uns eine PID leisten.

Am 2. September 2004 reichte Nationalrat Felix Gutzwiller die Motion ein, die PID auch in der Schweiz zuzulassen, der vorerst die nationalrätliche Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur (Motion 04.3439) und anschliessend die beiden Räte zustimmten. Der Bundesrat und das mit der Gesetzesrevision beauftragte Bundesamt für Gesundheit tun sich aber schwer damit, diesbezügliche Regelungen zu formulieren, die den medizinischen Anforderungen genügen. Dabei müsste man das Rad keineswegs neu erfinden; man könnte von den bisherigen Erfahrungen anderer europäischer Länder profitieren, in denen die PID seit Jahren etabliert ist. Im ersten Vorschlag vom Frühjahr 2009 zur Neufassung des FMedG wurde an der Dreierregel festgehalten und auch das Kryokonservieren von «normalen», unmittelbar aber nicht transferierbaren Embryonen verboten.

Es ist zu hoffen, dass bei der Überarbeitung dieses Entwurfs eine praktikable Regelung für die PID mit einem analogen Indikationsspektrum wie für die PND gefunden wird. Die PID sollte auch im Rahmen einer IVF-Behandlung wegen Sterilitätsproblemen möglich sein, vor allem dann, wenn das Risiko einer neu entstandenen Chromosomenaberration zugenommen hat. Für das weitere Schicksal überzähliger Embryonen sind klare Regelungen zu treffen (Dauer der Aufbewahrungszeit, Forschung, Embryo-adoption).

Wie lautet die richtige Antwort, und wer kennt sie?

Zahlreiche Phänomene des Lebens lassen sich medizinisch-biologisch nicht befriedigend definieren. Was heisst schon «schwere Krankheit/Behinderung» für den einzelnen Mitmenschen, der eine PND oder PID in Erwägung zieht? Die Wahrnehmung des Schweregrads eines Leidens wird neben den medizinischen Symptomen von psychosozialen Einflüssen (z.B. miterlebte Erkrankung von nahen Verwandten, soziales Umfeld) mitbestimmt. Dem Gesetzgeber ist von detaillierten Regulierungen medizinischer Massnahmen abzuraten. Eine enge Umschreibung der zur PND oder PID zugelassenen Krankheiten würde zudem einen unerträglichen Druck auf jene Paare auslösen, die diese Verfahren nicht beanspruchen möchten, und zu einer unhaltbaren Stigmatisierung ihrer kranken Nachkommen führen. Biologische wie auch medizinische Kriterien wie etwa dasjenige der Totipotenz, die man bis vor Kurzem nur Zellen des frühen Embryos zugestand, können rasch an Bedeutung verlieren, wenn neue Erkenntnisse der biomedizinischen Forschung, in diesem Falle der Stammzellforschung, hinzukommen.

Statt staatlicher Bevormundung und Bürokratisierung medizinischer Angebote mittels nur schwer zu kontrollierender

Auflagen sind die Autonomie und die Selbstverantwortung aller Mitbürgerinnen und Mitbürger bei medizinisch-genetischen Fragestellungen zu fördern. Die Mitverantwortung der betreuenden Ärzteschaft und der genetischen Diagnostiker darf nicht durch enge gesetzliche Vorschriften ersetzt werden. Eine gute Qualitätssicherung im Hinblick auf genetische Beratung, PND und PID ist sicherzustellen. ◉

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Hansjakob Müller
Abt. Medizinische Genetik UKBB/DBM
Universität Basel
4005 Basel
E-Mail: hansjakob.mueller@unibas.ch
hansjakob.mueller@ukbb.ch

Literatur:

1. Müller H. Genetic Counselling: Clinical Settings and Constraints. In: Rehmman-Sutter Chr. and Müller H (eds): Disclosure Dilemmas. Ashgate, Farnham, 2009.
2. Reed SC. Counseling in Medical Genetics. WB Sanders, Philadelphia, 1955.
3. ASHG. Genetic counselling. Am J Human Genet 1975; 27: 240–242.
4. Case JT. Anencephaly successfully diagnosed before birth. Surg Gyn Obstet 1917; 24: 312–317.
5. Fuchs S, Riis P. Antenatal sex determination. Nature 1956; 18: 330.
6. Nadler HL. Antenatal detection of hereditary disorders, Pediatrics 1968; 42: 912–918.
7. Handyside AH, Kontoganni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990; 344: 768–770.
8. Müller H. Gentest. Antworten zu Fragen aus der medizinischen Praxis. Karger, Basel, 2005.
9. Beauchamp TI, Childress JE. Principles of Bio-medical Ethics (5th ed.), Oxford University Press 2001; erstmals publiziert 1979.
10. Rehmman-Sutter Chr. and Müller H (eds). Disclosure Dilemmas. Ashgate, Farnham, 2009.
11. Laufs A. Arztrecht, 5. Auflage, R-Nr. 419. Verlag CH Beck, München, 1993.