

Fortbildungsveranstaltung der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie des UniversitätsSpitals Zürich

Präimplantationsdiagnostik – Indikationen, Durchführung und gesetzliche Bestimmungen

Nach der Zustimmung zum revidierten Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) durch das Schweizer Volk, wird damit gerechnet, dass dieses Gesetz und die entsprechende Verordnung zum 1. September 2017 durch den Bundesrat in Kraft gesetzt werden wird. Es besteht dann auch in der Schweiz die Möglichkeit, eine Präimplantationsdiagnostik (PID) an Embryonen durchzuführen. Die Fortbildungsveranstaltung am UniversitätsSpital Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bruno Imthurn, Zürich bot den zahlreich anwesenden Ärztinnen und Ärzten die Gelegenheit, sich einen Überblick über die Indikationen für eine PID, die gesetzlichen Bestimmungen für den Einsatz sowie die methodischen Möglichkeiten und deren Limitationen zu verschaffen.

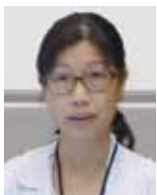


Prof. Dr. med.
Bruno Imthurn

Die Präimplantationsdiagnostik befasst sich mit der genetischen Untersuchung eines Embryos zur frühestmöglichen Erkennung einer hereditären Erkrankung vor einer Schwangerschaft. In der Schweiz heute schon erlaubt ist die Polkörperdiagnostik (PKD) der Eizelle. Die PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis) wird bei anamnestisch bekannten genetischen Erkrankungen in der Familie angewandt, das PGS (Preimplantation Genetic Screening) dient der Erkennung neu entstandener Chromosomenveränderungen in erster Linie zur Reduktion des Abortrisikos und damit zur Verbesserung der Geburtenrate.

Die Gewinnung des genetischen Analysematerials

In anschaulichen Kurzfilmen stellte Frau Dr. Min Xie, Zürich verschiedene Entnahmetechniken zur Gewinnung des genetischen Materials vor und gab den Zuhörern damit einen Einblick in die Komplexität der Verfahren, welche alle ein grosses Mass an Fertigkeiten voraussetzen. Die Polkörperbiopsie, bei welcher die beiden Polkörper entnommen werden, erlaubt eine Aussage über den Status der Oozyte. Diese



Dr. Min Xie

Methode ist wenig invasiv, nachteilig wirkt sich aus, dass über die Zusammensetzung des paternalen genetischen Materials und mitotische Aberrationen keine Aussage gemacht werden kann.

Bei der Blastomerbiopsie werden am Tag 3 nach einer Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion von mindestens 6 Blastomeren eine oder zwei Zellen entnommen und das genetische Material des Embryos untersucht, wobei auch mitotische Fehler erkannt werden können, nicht jedoch ein Mosaizismus, der 4–90% aller menschlichen Embryos betreffen kann. Eine solche Biopsie kann eine verminderte Implantationsrate nach sich ziehen (1).

Bei einer Trophektodermbiopsie werden Zellen des Trophoblasten entnommen, welche sich später zum Chorion entwickeln und fetale Zellen unangetastet lassen. Weil gleichzeitig mehrere Zellen entnommen werden können, gilt diese Methode als äusserst genau und gut reproduzierbar. Die längere Kulturzeit der Blastozyste und ein erhöhter Arbeitsaufwand und dass auch Mosaik nicht aufgedeckt werden, sind Nachteile dieser Methode.

Die Blastozentese ist eine neuere vielversprechende Methode, bei welcher einerseits Proteine, aber auch DNA aus der Blastocoelflüssigkeit gewonnen werden. Die darin enthaltene DNA kann einer Chromosomenanalyse unterzogen werden und gewisse Proteine aus der Flüssigkeit wie das Histon-Protein H2A, spiegeln den chromosomalen Status des Embryos wider und können als Marker dienen (2).

Genetische Chromosomenanalyse

Prof. Dr. med. Anita Rauch stellte in ihrer Präsentation die Hauptaspekte einer nicht-direktiven genetischen Beratung vor einer genetischen Analyse vor und ging auf die Methodik und Aussagekraft der Chromosomenanalyse ein. Bei erhöhtem Risiko für eine genetische Erkrankung muss abgeschätzt werden, wie hoch dieses Risiko ausfällt, ob die PID die richtige Methode zur Identifikation darstellt oder eher eine vorgeburtliche Diagnostik zielführend wäre. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob die diagnostische Sicherheit ausreichend ist, um eine genetische Analyse zu rechtfertigen. Diese Fragen wurden anhand von Beispielen einer Chromosomenstörung erläutert.



Prof. Dr. med.
Anita Rauch

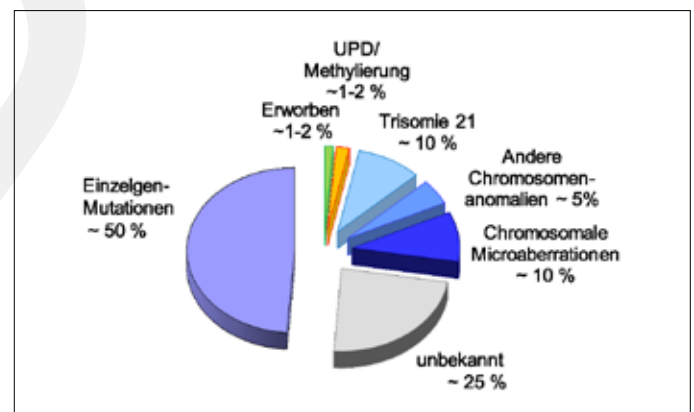


Abb. 1: Ursprung genetischer Defekte von kindlichen Entwicklungsstörungen

Bei einer balancierten Translokation im Genom der Mutter beispielsweise können die Nachkommen, mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%, eine Trisomie oder Monosomie aufweisen. Die tatsächliche Wahrscheinlichkeit, dass ein krankes Kind geboren wird, z. B. bei der Robertson'schen Translokation 13–14, ist jedoch gering (1:40), denn die unbalancierte Form ist mit dem Leben nicht vereinbar.

Bei einer reziproken Translokation, bei welcher zwei Chromosomen ein Stück DNA miteinander austauschen, ist der Träger ebenfalls balanciert, bei 50% der Nachkommen kann es jedoch zu Imbalancen kommen, die durchaus mit dem Leben vereinbar sind, aber zu schweren Behinderungen führen. Wegen der möglichen Kürze der betroffenen Genabschnitte muss vorab geklärt werden, ob diese lang genug sind, um Veränderungen mittels Array-CGH nachweisen zu können, so die Referentin Prof. Dr. med. Anita Rauch, Zürich.

Bei Überlegungen zur Durchführung einer PID sollten weitere Punkte beachtet werden: a) die mit dem Alter der Frau ansteigende Aneuploidierate; b) Mosaikentstehung (postzygotische oder paternale Ereignisse) bei ca. 50% der als normal eingestuften Oocyten; c) 20% der als abnorm eingestuften Eizellen können durch Reparaturmechanismen ein gesundes Kind hervorbringen. Schwerwiegende Chromosomenstörungen tragen nur zu ca. 15% der kindlichen Entwicklungsstörungen bei (siehe Abb. 1), andere Störungen wie Mikrodeletionen, Methylierungsstörungen oder Einzelgenmutationen, die mittels PID nicht erkennbar sind, machen den grösseren Teil solcher Störungen aus.

Diagnostik monogener Erkrankungen

Mit eindrücklichen Zahlen wies Prof. Dr. med. Wolfgang Berger, Zürich, auf die Fortschritte der letzten Jahre bei der Aufklärung monogener Krankheiten hin: «Heute sind 4800 Gene bekannt, deren Mutationen zu einer klinischen Erkrankung führen. Für diese monogenen Störungen kennt man inzwischen 200 000 unterschiedliche Mutationen.»

Prinzipiell kann zum Nachweis jeder dieser Mutationen ein analytisches Protokoll erarbeitet werden. Ausgehend von einem Indexfall werden möglichst viele weitere Familienmitglieder untersucht. Rechts und links der auslösenden Mutation müssen mindestens zwei oder auch drei genetische Marker bestimmt werden, die typischerweise mit der Mutation einhergehen und es erlauben, zwischen krank und gesund zu unterscheiden. Wie an einem Beispiel des autosomal dominant vererbten Peutz-Jeghers-Syndroms gezeigt wurde, kann es vorkommen, dass sehr viele Marker untersucht werden müssen, bis sinnvolle Marker gefunden sind. Dies ist ein zeitaufwendiger und kostenintensiver Prozess. Bei gewissen Erkrankungen ist man sogar vollständig auf genetische Marker angewiesen, wie etwa bei Myotoner Dystrophie.

Diese autosomal dominant vererbte Erkrankung geht auf Repeat-Expansionen zurück, welche mittels PCR nicht nachgewiesen werden können. Kommt es bei der Analyse zu einem Allel-Dropout, ist man ausschliesslich auf die Aussage der Marker angewiesen. Diese Problematik bringt es mit sich, dass Eizellen ausgesondert werden, welche möglicherweise gesund sind, aber aufgrund mangelnder Aussagekraft der genetischen Analyse verworfen werden. Andererseits besteht das Risiko einer Fehldiagnose, d.h. eine betroffene Eizelle wird als «gesund» diagnostiziert.

Ist ein Präimplantationsscreening sinnvoll?

Bei einem Präimplantationsscreening werden Gameten gesunder Eltern ausgewählt, mit dem Ziel, die Geburtenrate zu steigern und darüber hinaus die Abortraten zu reduzieren sowie Mehrlingschwangerschaften und Fehlbildungen und damit eine Interruptio zu vermeiden. In der Schweiz ist eine Indikation für eine PGS gege-

ben, wenn der Transfer eines Embryos drei Mal erfolglos verlaufen ist oder wenn es zu drei Tot- oder Fehlgeburten gekommen ist.

Nachdem gerade in den USA das PGS verbreitet durchgeführt wurde, brachte eine Untersuchung aus den Niederlanden Ernährung, wonach die Geburtenrate nach PGS signifikant reduziert war (3). Eine Task Force der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), welcher auch der Referent PD Dr. med. Andreas G. Schmutzler, Kiel angehört, hat sich zum Ziel gesetzt, in Pilotstudien die Position des PGS nach heutigem Kenntnisstand einzuordnen. Die Schwierigkeit, eine erfolgreiche Schwangerschaft zu erreichen wird deutlich, wenn man bedenkt, dass nur 28% der Eizellen von durchschnittlich 40 Jahre alten Frauen euploid sind und 45% der Zyklen ausschliesslich aneuploide Eizellen aufweisen. Auf genetischer Ebene wurden 15% Aneuploidien pro Chromosom nachgewiesen. Bei 58% der Eizellen fand man multiple Störungen (4).

Eine neuere Metaanalyse, in der RCTs und Kohortenstudien zusammengefasst wurden, zeigt jedoch, dass mit einem PGS eine deutliche Steigerung der Geburtenrate und eine Senkung der Abort- und der Mehrlingsraten erreicht werden kann (5).

Seit etwa einem Jahr, beobachtet der Referent, setze sich die Haltung durch, dass es hilfreich sein könne, ein Ranking der Embryonen aufzustellen, die besten einzusetzen und die übrigen einzufrieren. Denn in Anbetracht der Mosaik, die man in vitro sieht, könne man davon ausgehen, dass «normal» ohnehin eine Fiktion sei und auch bei lebenden Menschen solche vorhanden sind.

Gesetzliche Bedingungen für eine PID in der Schweiz

Abschliessend wurden die rechtliche Seite der PID und ganz besonders die Neuerungen, die das neue Fortpflanzungsmedizingesetz regelt, von Dr. iur. et dipl. biol. Matthias T. Bürgin, Bern dargelegt. Bisher war es verboten, einem Embryo Zellen zu entnehmen und dieselben genetisch zu untersuchen, eine Polkörperuntersuchung der Eizellen durfte jedoch zur Verhinderung einer schweren, unheilbaren Erkrankung auch bisher durchgeführt werden.

Nach Inkrafttreten des FMedG wird die PID zugelassen sein, wenn die Voraussetzungen, dass der Embryo 1.) eine ererbte Veranlagung für eine schwere, 2.) zu unzumutbaren Belastungen führende Erkrankung haben könnte, 3.) welche vor dem 50. Lebensjahr ausbricht und 4.) für welche es keine wirksame und zweckmässige Therapie gibt. Diese vier Punkte müssen kumulativ erfüllt sein. In der Botschaft zum FMedG werden diese Punkte weiter erläutert. Auch für ein Aneuploidiescreening wird eine PID zugelassen sein, wenn es vorab vermehrt zu Implantationsversagen oder Fehl- bzw. Totgeburten gekommen ist, auch infertile oder genetisch belastete Paare dürfen ein Aneuploidiescreening durchführen. Maximal dürfen pro Behandlungszyklus 12 Embryonen entwickelt und für maximal 5 Jahre kryokonserviert werden (auf Antrag Verlängerung um weitere 5 Jahre).



PD Dr. med.
A.G. Schmutzler



Prof. Dr. med.
Wolfgang Berger



Dr. iur. et dipl. Biol.
Matthias T. Bürgin

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: «Präimplantationsdiagnostik (PID) – Indikationen, Durchführung und gesetzliche Bestimmungen in der Schweiz». Fortbildung der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie des UniversitätsSpitals Zürich, am 8.12.2016

Literatur

1. Scott RT et al. Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 2013;100:624-30
2. Poli M et al. Characterization and quantification of proteins secreted by single human embryos prior to implantation. *EMBO Mol Med* 2015;7:1465-79
3. Mastenbroek S et al. In Vitro Fertilization with Preimplantation Genetic Screening. *N Engl J Med* 2007;357:9-17
4. Handyside et al. Multiple meiotic errors caused by predivision of chromatids in women of advanced maternal age undergoing in vitro fertilisation. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:742-7
5. Chen M et al. Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10:e0140779