

ohne Verlust oder Zugewinn von Erbmaterial) treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 500 auf und haben in den meisten Fällen keinen Einfluss auf den Träger. Mittels Karyotypisierung (Chromosomenanalyse aus Blutproben des Paares) kann festgestellt werden, ob ein Elternteil Träger einer balancierten Translokation ist. Balancierte Chromosomenveränderungen können unbalanciert vererbt werden, wodurch es zu einem Zugewinn oder Verlust von Erbgut des Embryos kommt (Abb. 3).

Untersuchungsverfahren

PGT-SR und/oder PGT-A werden im Zusammenhang mit einer künstlichen Befruchtung mittels intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem sich die Zellen bereits in den Embryoblast und den Trophoblast differenziert haben. Im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik (PID) wird nicht die innere Zellmasse (Embryoblast), sondern der Trophoblast biopsiert, aus dem sich später die Plazenta entwickelt. Es werden 4-8 Zellen aus dem Trophoblasten (Trophektodermzellen) am Tag 5 nach einer künstlichen Befruchtung für die Untersuchung von mütterlichem und väterlichem Erbgut entnommen (Abb. 1).

Strukturelle Aberrationen (unbalancierte reziproke oder Robertson-Translokationen, Inversionen) und Aneuploidien (numerische Anomalien) werden heute meist mit Hilfe von NGS (Next Generation Sequencing) nachgewiesen. Trophektodermzellen werden zuerst einer Gesamtgenomamplifikation unterzogen, danach folgen eine NGS-Bibliothekherstellung und Sequenzierung. Die Sequenzierungsdaten werden mit dem Referenzgenom verglichen und unter Verwendung einer speziellen Software analysiert. Die Anzahl der Sequenzen ist proportional zur Kopienzahl des Chromosoms. Diese Technik hat den Vorteil, dass in einem Ansatz der gesamte Chromosomensatz auf Imbalancen analysiert werden kann. Zum Beispiel werden bei väterlicher Translokation die Trophektodermzellen hinsichtlich der Fragestellung untersucht, ob die Veränderung balanciert oder unbalanciert weitergegeben wurde und ob weitere Aneuploidien vorliegen (Abb. 4).

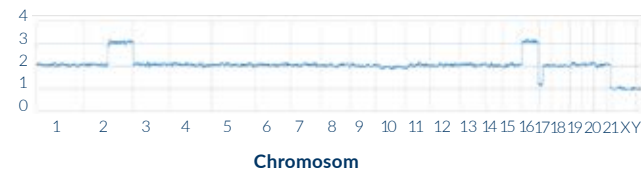


Abbildung 4
Grafische Darstellung einer NGS-Analyse: Hinzugewinn eines Segments von Chromosom 2 und Verlust eines Segments von Chromosom 17 (unbalancierte Translokation) sowie Trisomie von Chromosom 16 (zusätzliche Aneuploidie)
X-Achse: Chromosom; Y-Achse: Kopienzahl

Genetische Beratung

In unseren genetischen Beratungsstellen in unserem Stammhaus in Martinsried, am Klinikum Kempten und in Augsburg besteht langjährige Erfahrung in der Beratung von genetisch bedingten Erkrankungen und bei unerfülltem Kinderwunsch. Themen für ein medizinisches Vorgespräch oder eine genetische Beratung können unter anderem Risiken, Erfolgsaussichten, Zeitbedarf, Kosten und das technische Verfahren einer PGT-SR/-A sein. Diese ärztlichen Beratungsgespräche vor einer PGT-SR/-A sind in der Rechtsverordnung zum PräimpG vorgeschrieben.

Bitte füllen Sie das Kontaktformular aus und beschreiben Sie, für welche Fragestellungen eine Präimplantationsdiagnostik (PID) geplant ist. Wenn vorhanden, leiten Sie genetische Vorbefunde bzw. humangenetische Berichte an uns weiter. Termine nach telefonischer Vereinbarung unter der zentralen Rufnummer.

Tel.: +49 (0)89/895578-0
Fax: +49 (0)89/895578-780
E-Mail: info@medizinische-genetik.de

Literatur

ESHRE PGT Consortium Steering Committee, Hum Reprod Open 2020:1-20

ESHRE PGT-SR/PGT-A Working Group, Hum Reprod Open 2020:1-20

Gesetz zur Ausführung der Präimplantationsdiagnostikverordnung (BayAGPIDV) vom 17. Dezember 2014 (GVBl. S. 542) BayRS 453-2-G

Präimplantationsdiagnostikgesetz: Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PräimpG) vom 21. November 2011 (Bundesgesetzblatt 2011 I, 2228)

Präimplantationsdiagnostikverordnung: Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV) vom 21. Februar 2013 (Bundesgesetzblatt 2013 I, 323)

Akkreditiert nach DIN EN ISO 15189



Kontakt

MVZ Martinsried GmbH
Lochamer Str. 29
82152 Martinsried
DEUTSCHLAND
Tel: +49.89.895578-0
Fax: +49.89.895578-780
www.medicinische-genetik.de
info@medizinische-genetik.de

ZENTRUM FÜR HUMANGENETIK UND
LABORATORIUMSDIAGNOSTIK (MVZ)
Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen



MEDICOVER
GENETICS

PID-ZENTRUM MARTINSRIED

Präimplantationsdiagnostik
hinsichtlich struktureller
Chromosomenaberrationen (PGT-SR)
und/oder Aneuploidien (PGT-A)



Vers. 1/2022

Indikationen für die Präimplantationsdiagnostik

Präimplantationsdiagnostik (PID) hinsichtlich struktureller Chromosomenaberrationen (PGT-SR) und/oder Aneuploidien (PGT-A) kommt für Paare in Frage, bei denen ein erhöhtes Risiko für Fehl- bzw. Totgeburten besteht. Voraussetzungen sind ein PID-Antrag mit einem positiven Votum der zuständigen Ethikkommission und die Durchführung in einem zugelassenen PID-Zentrum.

Für eine PID ist vor Antragstellung bei der Ethikkommission eine ausführliche Aufklärung und Beratung der Antragstellerin zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen einer PID durch eine/n Ärztin/Arzt erforderlich. Dabei wird auch die technische Durchführbarkeit geprüft. Die Indikationsstellung wird anschließend von der zuständigen PID-Ethikkommission beurteilt.

Indikationen für eine PGT-A (Paare mit numerisch und strukturell unauffälligem Karyotyp):

- wiederholtes Implantationsversagen
- wiederholte Fehlgeburten

Das Ziel der PGT-A ist es, die Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt aufgrund numerischer Chromosomenanomalien zu minimieren.

Indikationen für eine PGT-SR:

- balancierte strukturelle Aberration bei einem Elternteil (reziproke oder Robertson-Translokationen, Inversionen)
- größere Deletionen, Duplikationen oder Insertionen (> 10 Mb) bei einem Elternteil
- wiederholtes Implantationsversagen
- wiederholte Fehlgeburten

Das Ziel der PGT-SR ist es, die Embryonen mit einem unauffälligen (oder balancierten) Chromosomensatz für den Transfer auszuwählen.

Präimplantationsdiagnostik hinsichtlich Aneuploidien (international als PGT-A bezeichnet)

In unseren Körperzellen befinden sich Zellkerne, die 46 Chromosomen bzw. 23 Chromosomenpaare enthalten (diploider Chromosomensatz). Während der Reifung der Gameten muss der diploide Chromosomensatz der Eizelle bzw. des Spermiums halbiert werden, sodass nach Verschmelzen der Vorkerne von Ei- und Samenzelle wieder der ursprüngliche, doppelte Chromosomensatz für den sich entwickelnden Embryo vorliegt.



Abbildung 1
Eizellbefruchtung und frühe Embryoentwicklung

Dabei erhält der Embryo je eine Hälfte seines Erbguts von seiner Mutter, die andere von seinem Vater (Abb. 1).

Aneuploidien (Zugewinne bzw. Verluste ganzer Chromosomen) entstehen durch eine fehlerhafte Reife- oder Reduktionsteilung der Eizelle oder des Spermiums (Meiose). Da die Eizellen bis zum Eisprung in einer empfindlichen Phase der Zellteilung ruhen, kommt es vermutlich durch Alterungsprozesse häufiger zu Fehlverteilungen. Etwa 20 % der Eizellen von 20-25-jährigen Frauen, jedoch 70 % der Eizellen von 35-40-Jährigen weisen chromosomale Fehlverteilungen auf. Ab einem Alter von ca. 35 Jahren wird der Schwangeren daher eine vorgeburtliche Diagnostik (z. B. Ersttrimester-Screening, nicht-invasiver Pränataltest, Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasserpunktion) angeboten. Es wird geschätzt, dass zudem ca. 3-5 % der Spermien aneuploid sind. Bei Männern mit Infertilität kann der Anteil der Gameten mit numerischen Anomalien deutlich erhöht sein.

Aneuploidien, wie die Verdreifachung der Chromosomen 13, 18 und 21 können zum klinischen Bild des Down-Syndroms (Trisomie 21), Edwards-Syndroms (Trisomie 18) bzw. Patau-Syndroms (Trisomie 13) führen. Die meisten anderen Trisomien sind mit einem längeren Überleben des Embryos nicht vereinbar. Jedes Chromosom kann von Fehlverteilungen betroffen sein, was eine Schwangerschaft verhindern bzw. zu einer frühen Fehlgeburt führen kann.

Wenn der numerische Fehler nicht in den Gameten vorliegt, sondern nach der Befruchtung während der Zellteilungen



Abbildung 2
Klassifikation basierend auf dem Anteil euploider und aneuploider Zellen

des sich entwickelnden Embryos entsteht (Mitose), kann es zur Mosaikbildung kommen. Über Mosaik-Aneuploidien wird gesprochen, wenn im Embryo zwei oder mehr Zellpopulationen entstehen (zum Beispiel: ein Teil der Zellen hat einen unauffälligen und ein anderer Teil einen numerisch auffälligen Chromosomensatz; Abb. 2)

Präimplantationsdiagnostik hinsichtlich struktureller Chromosomenaberrationen (international als PGT-SR bezeichnet)

In manchen Fällen können Infertilität oder wiederholte Fehlgeburten auch durch strukturelle Aberrationen der Chromosomen wie reziproke oder Robertson-Translokationen, Inversionen, Deletionen oder Duplikationen verursacht werden. Diese Art der Anomalien erhöht auch das Risiko für Nachkommen mit Entwicklungsdefiziten. Balancierte Translokationen (Austausch von Chromosomenanteilen

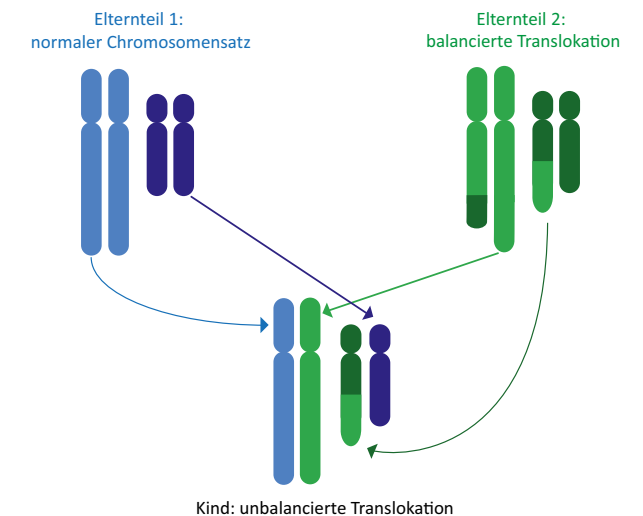


Abbildung 3
Eine balancierte Translokation kann unbalanciert vererbt werden