

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Polkörperdiagnostik in Deutschland - Erfahrungen und neue Entwicklungen

Buchholz T, Vogt U, Clement-Sengewald A

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2006; 3 (4), 215-218

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Polkörperdiagnostik in Deutschland – Erfahrungen und neue Entwicklungen

T. Buchholz, U. Vogt, A. Clement-Sengewald

Die Polkörperdiagnostik (PKD) wird als zur Zeit einzige Möglichkeit einer Präimplantationsdiagnostik in Deutschland durchgeführt. Sie steht jedoch seit einigen Jahren in der Diskussion über die Abwägung von Nutzen und Kosten sowie über eine ethische Bewertung. Nach einigen Jahren Erfahrung in der klinischen Anwendung sollen hier die Vielfalt der Erfahrungen in Deutschland und die Entwicklung der PKD aufgezeichnet werden. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Polkörperdiagnostik eine aufwendige Untersuchungsmethode ist, durch die eine reduzierte Abortrate und eine Reduktion von erhöhten genetischen Risiken bei Kindern von Anlageträgerinnen für genetisch bedingte Erkrankungen wahrscheinlich erreicht werden kann.

Schlüsselwörter: Aneuploidie, Chiptechnologie, CGH, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Polkörperdiagnostik, Präfertilisationsdiagnostik, Translokation

Polar Body Diagnosis in Germany – Experiences and Future Developments. For many years, polar body diagnosis has been under discussion about costs and benefits as well as about its ethical legitimation. After some years of experience in clinical application, it is time to summarize the diversity of experience in Germany and the future development of polar body diagnosis. Altogether, polar body diagnosis is a cumbersome method but is promising as a means for reducing miscarriage rates and genetic risks for individual patients. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (4): 215–8.**

Key words: aneuploidy, chip technology, comparative genomic hybridization, fluorescence in situ hybridisation, polar body diagnosis, prefertilization genetic diagnosis, translocation

Paare mit einem erhöhten, genetisch bedingten Risiko für ihre Nachkommen wünschen sich eine technisch durchführbare, nach ethischen Vorstellungen akzeptable, aber auch bezahlbare Diagnostik zur Reduktion ihres individuellen Risikos. Eine ebensolche Diagnostik wünschen die Reproduktionsmediziner zur Verbesserung der Schwangerschaftsraten für ihre Patientinnen vor dem Hintergrund, daß ein großer Teil der Embryonen von chromosomalen Fehlverteilungen betroffen ist. Zu den Kinderwunschpaaren mit erhöhtem, genetisch bedingtem Risiko zählen Frauen mit erhöhtem Alter, Translokationsträger und -trägerinnen, Frauen mit rezidivierenden Spontanaborten oder rezidivierendem Implantationsversagen sowie Paare mit bekannten, monogen vererbten Erkrankungen.

Das seit 1991 in Deutschland gültige Embryonenschutzgesetz wurde bisher in der Weise interpretiert, daß eine Diagnostik an Embryonen nicht zulässig ist [1]. Die Möglichkeiten einer sinnvollen Embryonenuntersuchung waren jedoch zum Zeitpunkt der Gesetzeserstellung nicht abzusehen. Mittlerweile gibt es Gedanken zu unterschiedlichen Interpretationen des Embryonenschutzgesetzes [2]. Unabhängig davon unterliegt die Polkörperdiagnostik, also die indirekte Untersuchung der Eizellen auf mütterlich vererbte genetische Veränderungen, nicht dem Embryonenschutzgesetz (Diagnostik vor dem Zeitpunkt der Entstehung eines Embryos) und kann deshalb in Deutschland durchgeführt werden.

In Deutschland wird dennoch eine Debatte über die ethische Legitimation von genetischen Untersuchungen an Gameten und Embryonen geführt, die in der Konsequenz deren Vernichtung bei Auffälligkeiten bedeutet. Entscheidend für die Diskussion ist zum einen der Zeitpunkt und zum anderen der Umfang der Untersuchung [3]. Europa-

weit wird die genetische Diagnostik an Gameten und Embryonen länderspezifisch rechtlich unterschiedlich gehandhabt (Tab. 1). Das Spektrum reicht von keinerlei Regelungen bis zu vollständigen Verboten. Somit stellt nur die PKD in den Ländern Deutschland, Schweiz und Österreich, und seit dem Jahr 2004 auch in Italien, eine technisch durchführbare, erlaubte Diagnostik dar [3].

Die Polkörperdiagnostik wurde im Jahr 1990 zum ersten Mal von der Arbeitsgruppe um Verlinsky in Chicago veröffentlicht [4]. Die Geburt des ersten Kindes nach PKD in Deutschland erfolgte im Jahr 2002 in Bonn [5]. In dieser Zeit begannen zahlreiche Diskussionen in vielen regionalen und überregionalen Gremien (u. a. im Nationalen Ethikrat) [3].

Die PKD hat sich in Deutschland in mehreren reproduktionsmedizinisch und genetisch tätigen Zentren etabliert und wird individuell betroffenen Paaren angeboten. Für diese hier vorliegende Zusammenfassung konnten wir von neun Zentren (Tab. 2) präzise Angaben erhalten und damit eine momentane Bestandsaufnahme machen. Die Durchführung der PKD in weiteren reproduktionsmedizinischen bzw. genetischen Zentren in Deutschland ist wahrscheinlich.

Zur Erarbeitung einer standardisierten Vorgehensweise und zur Qualitätssicherung der PKD haben sich die Zentren mit den meisten Erfahrungen in der PKD zum Arbeitskreis Polkörperdiagnostik (AK PKD) des Bundesverbandes Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ) unter der Leitung des Kollegen Wetzel formiert und eine Leitlinie für die PKD im Bereich Aneuploidie- und Translokationsdiagnostik ausgearbeitet [6]. Diese enthält die Festlegung von technischen und personellen Voraussetzungen im Laborbereich und die Empfehlung zum Ablauf der PKD. Darüber hinaus wurde empfohlen, daß nur jene Zentren die PKD als Leistung nach der Gebührenordnung für Ärzte den Patientinnen in Rechnung stellen sollten, die bereits drei Schwangerschaften (positive Herzaktionen beim Embryo) nach Polkörperdiagnostik etabliert und somit ihre Eignung in der Durchführung der PKD bewiesen haben.

Eingegangen: 08.03.2006; akzeptiert nach Revision: 26.07.2006

Aus dem Zentrum für Polkörperdiagnostik, München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Tina Buchholz, Praxis für Gynäkologie und Genetik, Zentrum für Polkörperdiagnostik, D-80538 München, Pfarrstraße 14; E-Mail: buchholz@zentrum-polkoerper.de

Tabelle 1: Gesetzliche oder gesetzesähnliche Regelungen zur Präimplantationsdiagnostik in Europa (PID, Embryondiagnostik) (Quelle: [3])

PID grundsätzlich erlaubt	PID gesetzlich nicht geregelt und demnach zulässig	PID aus juristischen Gründen nicht durchgeführt	PID nicht geregelt, aber vermutlich durch die Verfassung verboten
Dänemark Frankreich Norwegen Schweden	Belgien Finnland Griechenland Großbritannien Niederlande Portugal Spanien Zypern	Deutschland Italien Österreich Schweiz	Irland

Tabelle 2: Polkörperdiagnostik durchführende Zentren in Deutschland, deren Angaben in diesen Artikel eingingen.

Code	Name des Zentrums	Behandelnde Ärzte/Ansprechpartner	Adresse
A	Fertility Center Hamburg	Dr. R. Fischer, Dr. O. G. J. Naether, Prof. K. Rudolf; in Kooperation mit Prof. K. Held	D-20095 Hamburg, Speersort 4
B	Endokrinologikum Hamburg, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Reproduktionsmedizin und gynäkologische Endokrinologie	Prof. Dr. M. Ludwig, Dr. A. Dangel, Dr. C. Grave, Fr. U. Hugo, PD Dr. Nawroth, Dr. G. Saager	D-22767 Hamburg, Lornsenstr. 2–6
C	Universitäts-Klinikum Schleswig-Holstein, Institut für Humangenetik Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	Prof. Dr. G. Gillissen-Kaesbach, Dr. R. Voigt, Dr. M. Schürmann, Prof. Dr. K. Diedrich	D-23538 Lübeck, Ratzeburger Allee 160
D	Zentrum für Reproduktionsmedizin und Humangenetik	Dr. G. Wilke, Dr. F.-J. Algermissen, Dr. P. Justus, Dr. N. Graf	D-31134 Hildesheim, Zingel 29–30
E	Universitätsfrauenklinik Bonn, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	Prof. Dr. K. van der Ven, Prof. Dr. H. van der Ven, PD Dr. M. Montag	D-53105 Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25
F	Kinderwunsch Centrum München-Pasing	Dr. K. Fiedler, Dr. I. von Hertwig, Dr. G. Krüsmann, Prof. Dr. W. Würfel	D-81241 München, Lortzingstr. 26
G	Zentrum für Polkörperdiagnostik, in Kooperation mit: Praxis Prof. Dr. Berg/Dr. Lesoine, München Kinderwunsch Centrum München-Pasing, Hormonzentrum West, München Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, Regensburg	PD Dr. T. Buchholz, Dr. A. Clement-Sengewald	D-80538 München, Pfarrstr. 14
H	Zentrum für Gynäkologische Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik	Prof. Dr. B. Seifert, PD Dr. M. Bals-Pratsch, Dr. U. Hehr	D-93047 Regensburg, Hemauer Str. 19
I	Karlsruher IVF-Programm, AG für Fortpflanzungsmedizin und Frauenärztliche GMP, Dr. V. Wetzel und Partner	Dr. V. Wetzel, E. Wetzel, Dr. F. Tetens, G. Schlüter, G. Zoulek, H. J. Gräber	D-76133 Karlsruhe, Kaiserstr. 142

Durchführung und Erfahrungen mit der Polkörperdiagnostik in Deutschland

Nachfolgend werden die angegebenen Daten aus neun deutschen Zentren zusammengefaßt (Tab. 2), die die PKD anbieten und ihre Erfahrungen nach Rücklauf eines Fragebogens in diesen Artikel eingebracht haben. Zur Identifikation im laufenden Text wurden den Zentren Buchstaben zugeordnet.

Im Durchschnitt werden pro Zentrum sieben bis acht Zyklen mit Polkörperdiagnostik im Monat durchgeführt (Minimum 1, Maximum 31). Die ganz überwiegende Anforderung ist die Aneuploidiediagnostik (ca. 92 %) (Zentren A–G, I), sehr selten erfolgt eine Translokationsdiagnostik (8 %; Zentren A–C, E–G). Zwei Zentren in Deutschland führen die Diagnostik für monogen bedingte Erkrankungen durch (C, H).

Bei allen Zentren erfolgt die Durchführung der Aneuploidiediagnostik wenn möglich am ersten und zweiten Polkörper, um die vorzeitige Chromosomenseparation und ungleiche Verteilung der Chromatiden erkennen zu können.

Dagegen wird für die Durchführung der Translokationsdiagnostik nur der erste Polkörper entnommen. Für die Translokationsdiagnostik ist der erste Polkörper ausreichend. Zum einen liegt das durch die Translokation bedingte Risiko von Fehlverteilungen von Chromosomenabschnitten ausschließlich in der ersten Meiose, zum anderen ist in der Regel das Durchschnittsalter der Patientinnen deutlich niedriger. Das Risiko für die vorzeitige Chromatidseparation ist sehr wahrscheinlich nicht höher als in der entsprechenden Altersgruppe.

Zeitlicher Ablauf

Der durch das Deutsche Embryonenschutzgesetz vorgegebene, zeitlich enge Rahmen, in dem die PKD abgeschlossen sein muß, liegt bei maximal 22 Stunden nach der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), wenn das Erbgut von männlichem und weiblichem Vorkern noch nicht vereint ist.

Zunächst war die PKD eine Arbeit der Genetiker in den Nachtstunden, da die Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) über Nacht lief und die Auswertungen früh am

Tabelle 3a: Zeitlicher Ablauf der Polkörperdiagnostik mit FISH

Zeitplan	Aneuploidiediagnostik am I. und II. Polkörper		Translokationsdiagnostik am I. Polkörper
	Follikelpunktion früh am Vormittag	Follikelpunktion spät am Vormittag	Follikelpunktion früh am Vormittag
Follikelpunktion	8–9 h	11–13 h	8–9 h
ICSI	10–11 h	18–20 h	10–11 h
Polkörperentnahme und -fixierung	15–17 h	5–7 h, mit Vorkernbeurteilung	11–12 h
Ggf. Transport	17–18 h	7–8 h	12–13 h
Anfärbung und Identifikation	18–19 h	8–9 h	13–14 h
Hybridisierungsansatz FISH	19–20 h	9–10 h	14–15 h
FISH	20–5 h*	10–13 h*	15–18 h*/**
Auswertung und Übermittlung der Befunde	5–7 h	13–15 h	18–20 h
Ggf. Rehybridisierung	6–7 h**	14–15 h**	20–5 h***
Auswertung und Übermittlung der Befunde	7–8 h	15–16 h	5–7 h

* Mix aus CEP- und LSI-Sonden (z. B. Multivision); ** CEP-Sonden; *** TEL-Sonden

Tabelle 3b: Zeitlicher Ablauf der Polkörperdiagnostik bei monogenen Erkrankungen

Zeitplan	Diagnostik monogen bedingter Erkrankungen
Follikelpunktion	8–9 h
ICSI	10–11 h
Polkörperentnahme I. Polkörper	11–12 h
PCR Ansatz	12–13 h
Polkörperentnahme II. Polkörper	20–21 h
PCR Ansatz	21–22 h
Spezifische Untersuchung	22–5 h
Auswertung und Übermittlung der Befunde	5–7 h

Morgen gemacht werden mußten (Tab. 3a, 3b). Zunehmend wird nun auch ein alternatives Zeitschema verwendet, bei dem die Polkörper nach ICSI am Abend erst am frühen Morgen des darauffolgenden Tages entnommen werden. Die genetische Untersuchung findet dann im Laufe des Tages statt. Bisher hat sich kein nennenswerter Unterschied in den Ergebnissen gezeigt, möglicherweise ist es sogar von Vorteil, zur Polkörperentnahme mehr Zeit nach der ICSI verstreichen zu lassen. Die Gefahr, die eine zu frühe Entnahme des zweiten Polkörpers mit sich bringt, liegt in der möglichen Verletzung des Spindelapparates der Eizelle.

Für die Diagnostik von monogenen Erkrankungen müssen die Polkörper getrennt entnommen werden. Hierfür wird der erste Polkörper eine Stunde nach ICSI, der zweite ca. neun Stunden später entnommen.

Für die Aneuploidiediagnostik werden beide Polkörper gemeinsam frühestens fünf und maximal zwölf Stunden nach ICSI entnommen, wobei versucht wird, hierfür möglichst nur eine Öffnung in die Zona pellucida zu machen.

Voraussetzung für die effektive Polkörperdiagnostik ist die enge Zusammenarbeit zwischen reproduktionsmedizinischen und genetischen Zentren. Während die überwiegende Zahl der Zentren die Polkörper hausintern in ihrer zytogenetischen Abteilung auswertet, gibt es auch Zentren, die an von extern zugesandten Polkörpern eine PKD durchführen (D, E). Ein Zentrum arbeitet ausschließlich mit Polkörpern, die aus unterschiedlichen reproduktionsmedizinischen Zentren zugesandt werden (G).

Untersuchungsumfang

Für die Aneuploidiediagnostik werden üblicherweise fünf Chromosomen (13, 16, 18, 21, 22) untersucht. Um das Spektrum der untersuchten Chromosomen zu erweitern, können zusätzliche Chromosomen in der ersten FISH-Runde (Zentrum E: Chromosom X) mit erfaßt werden. Da der zeitliche Rahmen es erlaubt, können für die Aneuploidiediagnostik in einer anschließenden FISH-Runde weitere Chromosomen untersucht werden (E: Chromosomen 1, 4, 15, 17; G: Chromosomen 8, 15, X).

Es wird heute wieder intensiver diskutiert, ob bei Translokationsträgerinnen ein Zusammenhang zwischen der genetischen Translokation und einem erhöhten Risiko für eine numerische Fehlverteilung besteht. Diese würde durch die Quadrivalentbildung der translozierten Chromosomen in der ersten Meiose begründet sein. Zwei FISH-Runden für eine kombinierte Translokations- und Aneuploidiediagnostik sind zeitlich gerade noch durchführbar und können daher für die betroffenen Patientinnen angeboten werden [7].

Die Diagnostik von monogen bedingten Erkrankungen an Polkörpern ist an zwei Zentren in Deutschland (C, H) etabliert und wird ständig erweitert (Tab. 4).

Auf Anregung der Ethikkommission wurde im Jahr 2005 eine Studie zur Evaluierung der Aneuploidiediagnostik an Polkörpern von einem Zentrum (E) als Multicenter-

Tabelle 4: Untersuchung monogen bedingter Erkrankungen an Polkörpern in Deutschland

Etablierte Diagnostik	Diagnostik in der Testphase
Chorea Huntington (H)	Aniridie (H)
Zystische Fibrose/Mukoviszidose (C, H)	Bloch-Sulzberger-Syndrom (Incontinentia pigmenti) (C, H)
Fragiles X-Syndrom (C)	Fragiles X-Syndrom (H)
Hämophilie (C)	Morbus Gaucher (H)
Mucopolysaccharidose (C)	X-chromosomaler Hydrocephalus (C)
Muskeldystrophie Duchenne (C)	
Myotone Dystrophie (C, H)	
Norrie Disease (H)	
Spinale Muskelatrophie (C)	
Tuberöse Sklerose (H)	

Studie ausgearbeitet. Die hierfür zugrunde liegenden Einschlusskriterien waren: Alter der Patientinnen 35–39 Jahre, ICSI-Indikation, 1., 2. oder 3. Behandlungsversuch (0–2 Vorversuche mit IVF oder ICSI), humangenetische und gynäkologische Voruntersuchungen unauffällig. Die Durchführung der Studie scheiterte an der hohen geforderten Fallzahl der Patientinnen (675 Studiengruppe/675 Kontrollgruppe), die für eine statistisch signifikante Aussage notwendig gewesen wäre. Die notwendigen standardisierten Vorgaben der Studie, der zeitliche und finanzielle Aufwand der einzelnen beteiligten Zentren und die Abneigung der Patientinnen gegen eine Randomisierung ermöglichten nicht eine Mindestanzahl von eingeschleusten Patientinnendaten innerhalb eines halben Jahres.

Neue Entwicklungen

Bislang wurde die PKD zur Aneuploidie- und Translokationsdiagnostik durch die farblich begrenzte Anzahl der mit Fluorochromen markierten Sonden und dem zeitlich engen Rahmen in der FISH-Analyse auf wenige Chromosomen limitiert. Jedoch ist für eine umfassende Diagnostik die Untersuchung aller Chromosomen wünschenswert. Mit der „comparative genomic hybridisation“ (CGH) und den Erfolgen in der zeitlichen Reduzierung dieser Technik zeichnet sich nunmehr die Möglichkeit ab, sämtliche Chromosomen einer Zelle gleichzeitig zu untersuchen. Ermutigende Ergebnisse an Einzelzellen lieferten hierfür die Grundlage [8].

Die CGH an Polkörpern befindet sich zur Zeit an zwei deutschen Zentren in der Testphase (E, G), während die Chiptechnologie, die in wesentlich kürzerer Zeit durchgeführt werden kann, bereits kommerziell angeboten wird. Über den Einsatz in der klinischen Routine liegen keine sicheren Informationen vor. Bei beiden Methoden muß die DNA beider Polkörper getrennt vervielfältigt werden. Bei der CGH wird das Amplifikat auf standardisierte Metaphasenpräparate hybridisiert, eine quantitative Abweichung von Chromosomen bzw. Chromatiden oder -abschnitten wird dokumentiert. Mit der Chiptechnologie wird das Vorhandensein und das Fehlen sowohl von Chromosomen als auch von Chromosomenabschnitten mittels einer festgelegten Anzahl einzelner Loci entlang dem Chromosom erkannt. Der Nachteil dieses diagnostischen Verfahrens liegt bisher allerdings in der fehlenden Quantifizierung der einzelnen Chromatiden bzw. von deren Abschnitten. Für die PKD als eine indirekte Diagnostik ist jedoch eine Quantifizierung unabdingbar, da das Vorhandensein oder Fehlen einzelner Chromatiden festgestellt werden muß. Die zu befruchtende unauffällige Eizelle darf von jedem Chromosom bzw. Chromosomenabschnitt nur ein einziges Chromatid enthalten.

Zum Ausschluß von Monosomien und Trisomien im nachfolgend entstehenden Embryo ist eine Umstellung der FISH-Diagnostik auf die Chiptechnologie nur sinnvoll, wenn diese Quantifizierung gewährleistet ist.

Fazit

Die Polkörperdiagnostik ist eine aufwendige, jedoch gerechtfertigte Untersuchungsmethode zur Erkennung von Chromosomenfehlverteilungen bzw. genetischen Veränderungen, welche einzelne Eizellen in sich tragen. Für die Gruppe aller Patientinnen, die einen IVF- oder ICSI-Zyklus durchlaufen, kann eine erhöhte Schwangerschaftsrate nach PKD zur Aneuploidiediagnostik, wie sie von Reproduktionsmedizinern erhofft wurde, nicht bestätigt werden. Eine reduzierte Abortrate ist jedoch wahrscheinlich. Inwieweit einzelne Subgruppen von Patientinnen von der PKD profitieren, kann auch heute auf Grund der schwierigen Erhebung von umfangreichen Daten nicht genau angegeben werden.

Für Anlageträgerinnen einer schwerwiegenden monogenen Erkrankung oder einer chromosomalen Translokation ist die PKD heute in Deutschland die einzige verfügbare Form der Präimplantationsdiagnostik. Die PKD für diese familienspezifischen Fragestellungen ist methodisch sehr anspruchsvoll, sie kann jedoch für einzelne Paare nach ausführlicher Beratung eine Alternative zur Realisierung der Familienplanung darstellen.

Literatur:

1. Gesetz zum Schutz des Embryos. BGBl. I 2746. 1990.
2. Frommel M. Auslegungsspielräume des Embryonenschutzgesetzes. *J Reprodukionsmed Endokrinol* 2004; 2: 104–11.
3. Nationaler Ethikrat (Hrsg). Genetische Diagnostik vor und während der Schwangerschaft. Stellungnahme. Berlin, 2003; 104ff.
4. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 826–9.
5. van der Ven H, Montag M, van der Ven K. Schwangerschaft nach Polkörperbiopsie und Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) der Chromosomen 13, 16, 18, 21 und 22. *Geb Frau* 2002; 62: 585–8.
6. Wetzel V. Bericht aus dem Arbeitskreis Polkörperdiagnostik (PKD) im Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ): Das Konsenspapier des Arbeitskreises PKD des BRZ zur Durchführung der Aneuploidiediagnostik und maternalen Translokationsdiagnostik mit Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) unter Vorgaben des Embryonenschutzgesetzes. *J Reprodukionsmed Endokrinol* 2005; 1: 57–60.
7. Clement-Sengewald A, Vogt U, Berg FD, Kreuzer E, Lacher H, Buchholz T. Kombinierte Aneuploidie- und Translokationsdiagnostik an Polkörpern (Abstract). *J Reprodukionsmed Endokrinol* 2005; 5: 320.
8. Wilton L, Voullaire L, Sargeant P, Williamson R, McBain J. Preimplantation aneuploidy screening using comparative genomic hybridization or fluorescence in situ hybridization of embryos from patients with recurrent implantation failure. *Fertil Steril* 2003; 80: 860–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)