

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Polkörperdiagnostik (PKD) - Pro

Buchholz T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft

1), 13-14

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 (PKD) – Pro

T. Buchholz

Zur frühzeitigen Analyse chromosomaler Aberrationen, die eine häufige Ursache von Aborten oder von Implantationsversagen darstellen, wurden in den vergangenen Jahren große Anstrengungen unternommen. Zum einen wurden Labortechniken entwickelt, die chromosomale Aberrationen an Einzelzellen und an kleinsten Mengen DNA erlauben. Zum anderen werden verständlicherweise von den betroffenen Paaren zunehmend mehr frühzeitige Aufklärung und Erkenntnis über die Ursachen des unerfüllten Kinderwunsches gefordert. Die Polkörperdiagnostik als indirekte Untersuchung der Eizelle ist für eine limitierte Anzahl von Chromosomen etabliert. Der Erfolg dieser Methode ist immer noch Gegenstand von Diskussionen und von Untersuchungen. In Kenntnis der kritischen Aspekte sollen hier jedoch ausschließlich die unterstützenden Argumente zusammengefasst werden.

Schlüsselwörter: Präimplantationsdiagnostik, Fehlgeburten, Implantationsversagen, Aneuploidie, balancierte Translokation

Polar Body Diagnosis – Pro. Early analysis of aneuploidies which are a major cause of miscarriages or implantation failure has become a primary goal in preimplantation genetics. On the one hand new procedures were developed to detect chromosomal aberrations in single cells and in minimal amounts of DNA. On the other hand more and more patients insist of as early as possible uncovering of their reasons for infertility. Polar body diagnosis is established as an indirect analysis of oocytes for a limited number of chromosomes. The debate and further studies are still ongoing to prove it as a successful procedure. In this paper only supportive (pro) arguments are summarized, knowing that there are also respectful critical (contra) arguments.

J Reproduktionsmed Endokrinol 2009; 6 (Sonderheft 1): 13–4.

Key words: preimplantation genetic diagnosis, implantation failure, miscarriages, infertility, aneuploidy, translocation carriers

Chromosomale Aneuploidien steigen bekanntermaßen mit dem mütterlichen Alter an. Da das Alter insbesondere der IvF/ICSI-Patientinnen in den vergangenen Jahren ständig stieg, ist auch eine höhere Rate an spontan auftretenden Aneuploidien und infolgedessen frustrierten IvF/ICSI-Zyklen zu verzeichnen. Sehr häufig finden sich insbesondere bei gesunden Paaren chromosomale Fehlverteilungen als Ursache für diese Misserfolge. Chromosomale Aneuploidien konnten schon vor vielen Jahren als die Hauptursache von Fehlgeburten identifiziert werden [1]. In den allermeisten Fällen entstammen diese einer Fehlverteilung bei der meiotischen Teilung der Eizelle. Seit Anfang der 1990-Jahre kann man Eizellen untersuchen, ohne sie dabei zu schädigen. Dies geschieht indirekt mithilfe der Polkörperdiagnostik [2]. Hierbei werden die sog. Abfallprodukte, die bei den meiotischen Teilungen entstehen, entnommen und einer genetischen Analyse zugeführt. Damit kann indirekt auf die Chromosomenzusammensetzung der Eizelle geschlossen werden. Die Polkörperdiagnostik (PKD) mittels der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) bietet eine Möglichkeit, zumindest die am häufigsten auftretenden maternalen chromosomalen Aberrationen zu analysieren und damit die Chance zur Implantation zu erhöhen. Gleichzeitig hilft sie, eine Schwanger-

schaft mit einer Trisomie zu vermeiden und damit die Abortrate zu reduzieren. Als nachgewiesen gilt, dass der überwiegende Anteil der auftretenden **chromosomalen Fehlverteilungen im Embryo maternalen Ursprungs**, und damit der Polkörperdiagnostik zugänglich ist. Die Einschränkungen des Embryonenschutzgesetzes [3] bezüglich des begrenzten Zeiträumens und die Limitierungen der Technik erlauben mithilfe der FISH-Analyse, nur maximal 10 Chromosomen zu untersuchen. Die Entwicklung von neuen Testverfahren, wie z. B. der komparativen Genom-Hybridisierung auf maschinell vorgefertigten Objektträgern (CGH-Arrays) zum Nachweis von Aneuploidien aller Chromosomen, sollte dann auch eine Steigerung der Schwangerschaftsraten insbesondere bei den moderat älteren Patientinnen (z. B. 35–40 Jahre) nachweisbar machen [4].

In neuesten Studien aus dem Ausland zur Diagnostik an einzelnen Blastomeren von Embryonen hat sich gezeigt, dass durch die Entnahme und Untersuchung auf chromosomale Aberrationen von 1 oder 2 Zellen des 8-Zell-Stadiums eines Embryos eine schlechtere Schwangerschaftsrate als ohne Blastomerenuntersuchung zu verzeichnen war [5]. Dabei wurde über eine Schädigung des Embryos als Folge der Blastomeren-

biopsie, entweder durch den Verlust von 2 Zellen oder durch die Entnahmeprozedur, spekuliert. Bei der PKD werden nur die Polkörper unter der Zona pellucida außerhalb des Zytoplasmas entnommen, also Material, welchem physiologisch keine weitere Funktion zugeschrieben wird. Die **Eizelle** selbst bleibt unangetastet, wodurch das Risiko einer **Schädigung nahezu negiert** werden kann.

Ein weiterer wesentlicher Grund für die schlechten Schwangerschaftsraten nach Blastomerenuntersuchung könnte auch durch das Auftreten von **Mosaikbildung** begründet sein. Ein chromosomales Mosaik liegt vor, wenn eine Zelleinheit nicht aus identischen, sondern aus unterschiedlichen Chromosomenzusammensetzungen besteht. Offensichtlich sind chromosomale Mosaik bei Embryonen deutlich häufiger als bisher angenommen wurde [6]. Dabei spielen sowohl Rescue-Effekte ursprünglich trisomer Zygoten als auch mitotisch entstehende Trisomien eine Rolle. Davon beeinträchtigt ist der anzunehmende Rückschluss, dass eine euploide Blastomere aus einem komplett euploiden Embryo, bzw. eine aneuploide Blastomere von einem komplett aneuploiden Embryo stammt. Dies führt zwangsläufig zu möglichen Fehldiagnosen in Bezug auf die weitere Verwendung des Embryos.

Aus der Praxis Gyn-Gen-Lehel, München

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Tina Buchholz, Gyn-Gen-Lehel, D-80538 München, Pfarrstraße 14; E-Mail: buchholz@gyn-gen-lehel.de

Diese diagnostische Unsicherheit tritt bei der Polkörperdiagnostik nicht auf. Die Polkörper, die jeweils das Spiegelbild zur Eizelle nach den Reifeteilungen und somit zur einmalig vorliegenden, maternalen Ausgangssubstanz darstellen, beinhalten chromosomale Fehlverteilung uneingeschränkt. Die Analyse erfolgt aus einer Zelle, die die chromosomale Ausstattung der Eizelle abbildet.

Die PKD verhindert sowohl eine **Embryokultivierung auf Probe**, wie dies bei einer Blastomerenuntersuchung der Fall ist, als auch eine **Schwangerschaft auf Probe**, um im Rahmen der Pränatalen Diagnostik eine Schwangerschaft ggf. elektiv zu beenden.

Die PKD ist nicht nur bei den älteren Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für spontane Aneuploidien, sondern auch insbesondere bei Patientinnen mit einem hohen Risiko für partielle Aneuploidien bei einer eigenen Chromosomenveränderung, z. B. einer balancierten Translokation, von entscheidender Bedeutung. Diese Patientinnen haben oft eine Anamnese von rezidivierenden

Fehlgeburten ggf. mit Schwangerschaftsabbruch nach pränataler Diagnostik hinter sich. Der sinnvolle Einsatz der PKD bei **Translokationsträgerinnen** ist unumstritten und bietet eine effiziente und die früheste Möglichkeit zum Ausschluss von Eizellen mit Aneuploidien von Chromosomenabschnitten. Häufig bleiben jedoch nur wenige oder gar keine Eizellen zum weiteren Abschluss des Befruchtungsvorganges und zur Embryokultivierung übrig. Bei einer reziproken Translokation besteht die Chance auf eine regelrechte Verteilung aller Chromosomenabschnitte theoretisch nur bei 2 aus 16 Möglichkeiten [7]. Trotzdem ist diese Option für Patientinnen häufig deutlich besser zu tolerieren als rezidivierende Aborte.

Mit deutlich besseren Chancen profitieren Patientinnen mit eigener bekannter Genveränderung für eine **monogene Erkrankung**. Häufig sind die Paare durch ein betroffenes Kind auf ihre Situation aufmerksam geworden und wünschen nichts sehnlicher als eine erfolgreiche Schwangerschaft mit einem nicht betroffenen Kind. Je nach Komplexität der ge-

netischen Diagnostik ist hier eine PKD sehr aufwendig und muss individuell angepasst werden. Zahlreiche erfolgreiche Schwangerschaften und Geburten von nicht betroffenen Nachkommen belegen hier eindeutig den Erfolg [8].

Literatur:

1. Dailey T, Dale B, Cohen J, Munné S. Association between nondisjunction and maternal age in meiosis-II human oocytes. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 176–84.
2. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768–70.
3. Gesetz zum Schutz des Embryos. BGBl. I 2746. 1990.
4. Buchholz T, Klehr-Martinelli M, Seifert B, Bals-Pratsch M. Polar body analysis – Current clinical practice and new developments for preimplantation genetic screening and diagnosis. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 32–4.
5. Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J, Sikkema-Raddatz B, Korevaar JC, Verhoeve HR, Vogel NE, Arts EG, de Vries JW, Bossuyt PM, Buys CH, Heineman MJ, Repping S, van der Veen F. In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. *N Engl J Med* 2007; 357: 9–17.
6. Vanneste E, Voet T, Le Caignec C, Ampe M, Konings P, Melotte C, Debrock S, Amyere M, Vikkula M, Schuit F, Fryns JP, Verbeke G, D'Hooghe T, Moreau Y, Vermeesch JR. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* 2009; 15: 577–83.
7. Buchholz T, Clement-Sengewald A. Polkörperdiagnostik bei Translokationsträgerinnen. *Med Gen* 2004; 4: 416–21.
8. Hehr A, Seifert B, Hehr U, Bals-Pratsch M. Polar body diagnosis for monogenic disorders in Regensburg. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2009; 6: 27–3.

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](#)