

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

GERAEDTS J, HANDYSIDE A, HARPER J, LIEBAERS I, SERMON K, STAESSEN C  
THORNHILL A, VIVILLE ST, WILTON L  
*Genetische Präimplantationsdiagnostik in Europa*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (4) (Ausgabe  
für Österreich), 7-13*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://www.kup.at/fertilitaet)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



J. Geraedts (Maastricht), A. Handyside (Leeds), J. Harper (London), I. Liebaers (Brüssel), K. Sermon (Brüssel), C. Staessen (Brüssel), A. Thornhill (Rochester), St. Viville (Straßburg), L. Wilton (Melbourne) (Steering-Ausschuss ESHRE-PGD-Konsortium)

# GENETISCHE PRÄIMPLANTATIONS-DIAGNOSTIK IN EUROPA

GENETISCHE  
PRÄIMPLAN-  
TATIONS-  
DIAGNOSTIK IN  
EUROPA

## Summary

*Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) is an alternative to prenatal diagnosis for the detection of monogenic and chromosomal disorders. After IVF or ICSI one or two blastomeres are biopsied from about 8-cell preimplantation embryos and tested using PCR or FISH. Unaffected embryos are selected for transfer to the uterus, preventing termination of pregnancy. Legislation, regulation and service of PGD varies among European countries.*

*In 1997, the ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) PGD Consortium was formed as part of the ESHRE Special Interest Group on Reproductive Genetics, in order to undertake a long-term study of the efficacy and clinical outcome of PGD. In December 1999, the first PGD Consortium report was published discussing referrals on 323 couples, 392 PGD cycles and 82 pregnancies. In the second data collection round, contributing centres were asked to send in data from their PGD activities*

*before this date, as well as from 1<sup>st</sup> October 1998 until 1<sup>st</sup> May 2000, in order to have an as complete as possible overview of PGD practices in these centres. The results of both rounds of data collection will be presented. The cumulative data consist of 886 referrals and 1319 PGD cycles. Many couples have had affected children and have objections to (more) terminations of pregnancy. The pregnancy rate is less than 20%. This figure is below expectancy and results from the increased maternal age and limited number of embryos available for transfer. The rate of multiple pregnancies is high. There is no indication that the children born show more abnormalities other than from multiple pregnancies. The most serious problem is misdiagnosis.*

*Although not all of these data are encouraging, the practice of PGD is becoming more and more established and more and more different applications are emerging.*

2000 einzusenden, um einen möglichst vollständigen Überblick über die PGD in diesen Zentren gewinnen zu können. Die Ergebnisse der Datenerfassung aus beiden Runden werden präsentiert. Die kumulativen Daten bestehen aus 886 Empfehlungen und 1319 PGD-Zyklen. Viele Paare mit bereits betroffenen Kinder haben Einwände gegen (weitere) Schwangerschaftsabbrüche. Die Schwangerschaftsrate beträgt weniger als 20%. Dieser Prozentsatz ist niedriger als erwartet und auf das höhere Alter der Frauen und die zum Transfer zur Verfügung stehende begrenzte Embryonenzahl zurückzuführen. Die Rate von Mehrlingsschwangerschaften ist hoch. Es liegen jedoch keine Hinweise dafür vor, daß die geborenen Kinder mehr als die bei Mehrlingsschwangerschaften üblichen Anomalien aufweisen. Ein sehr ernsthaftes Problem stellen Fehldiagnosen dar.

Obwohl nicht alle dieser Daten ermutigend sind, etabliert sich die PGD immer mehr, und weitere Anwendungsmöglichkeiten werden daraus abgeleitet.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die genetische Präimplantationsdiagnostik (PGD – Preimplantation Genetic Diagnosis) ist eine Alternative zur pränatalen Diagnostik bei der Detektion monogener und chromosomaler Störungen. Nach IVF (in vitro-Fertilisation) oder ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) werden ein oder zwei Blastomere von 8-Zellstadium-Präimplantationsembryonen biopsiert und mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) oder FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) untersucht. Unveränderte Embryonen werden für den Transfer in den Uterus ausgewählt und ein Schwangerschaftsabbruch auf diese Weise vermieden. Die Gesetzgebung für die

PGD, ihre Regelung und ihr Einsatz sind in Europa von Land zu Land verschieden.

Im Jahr 1997 wurde das ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) PGD-Konsortium als Teil der ESHRE Special Interest Group on Reproductive Genetics zur Durchführung einer Langzeitstudie hinsichtlich Effektivität und klinischem Outcome der PGD gegründet. Im Dezember 1999 wurde der erste Bericht des PGD-Konsortiums veröffentlicht, in dem Empfehlungen an 323 Paare mit 392 PGD-Zyklen und 82 Schwangerschaften diskutiert wurden. In der zweiten Datenerfassungsrunde wurden die teilnehmenden Zentren gebeten, sowohl Daten von ihren PGD-Aktivitäten vor als auch ab 1. Oktober 1998 bis 1. Mai

## EINLEITUNG

Den meisten Paare, die ein Kind oder ein anderes Familienmitglied mit einer Erbkrankheit haben oder selbst ein erhöhtes Risiko aufweisen, boten sich in nicht allzu ferner Vergangenheit die folgenden Alternativen zur Verminderung dieses Risikos an: (1) auf eigene Kinder zu verzichten und sich letztendlich für Adoption zu entscheiden, (2) das Risiko in Kauf zu nehmen, (3) sich für eine heterologe Insemination oder IVF mit Spender-Oozyten zu entscheiden oder (4) sich der pränatalen Diagnostik mit oder ohne selektivem Abort zu unterziehen. Die genetische Präimplantationsdiagnostik (PGD) stellt eine alternative Möglichkeit besonders in bezug auf die pränatale Diagnostik dar, da sie zwischen Fertilisation und Implantation, in den meisten Fällen

jedoch am dritten Tag der frühen embryonalen Entwicklung erfolgt. Um Zugang zu diesem frühen Entwicklungsstadium zu erhalten, ist IVF oder ICSI notwendig, obwohl die Frauen, die sich dieser Behandlung unterziehen, eine normale Fertilität besitzen.

Die Laboruntersuchungen werden an einer sehr kleinen biologischen Materialmenge durchgeführt, die mittels Biopsie von 1 oder 2 Zellen (Blastomeren) aus dem 8-Zellstadium, das sich am 3. Tag normal entwickelt, gewonnen wird. Die Untersuchung dieser Zellen ist mittels spezieller Techniken möglich. So wird die FISH-Technik zum Nachweis von Geschlechts- und Chromosomenaberrationen verwendet [1, 2]. Die PCR wird zur Diagnose autosomal dominanter, autosomal rezessiver und X-gebundener monogener Störungen eingesetzt [3].

Seit dem ersten Bericht über die klinisch angewandte genetische Präimplantationsdiagnostik (PGD) von Handyside et al. 1990 in Großbritannien [4] nahm die Zahl der PGD-Zentren ebenso wie die Zahl der PGD-Behandlungen Jahr um Jahr zu.

1997 wurde das ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) PGD-Konsortium als Teil der ESHRE Special Interest Group on Reproductive Genetics gegründet. Eines der Hauptziele des ESHRE-PGD-Konsortiums war die prospektive und retrospektive Datenerfassung zur Verfügbarkeit, Genauigkeit, Zuverlässigkeit und Wirksamkeit der PGD. Im Dezember 1999 wurde der erste Bericht des PGD-Konsortiums veröffentlicht, in dem Empfehlungen an 323 Paare mit 392 PGD-Zyklen und 82 Schwangerschaften diskutiert wurden [5]. In der zweiten Datenerfassungsrunde wurden die teilnehmenden Zentren gebeten, Daten von ihren PGD-Aktivitäten vor diesem Datum sowie von 1. Oktober 1998 bis 1. Mai 2000 vorzulegen, um eine möglichst vollkommene Übersicht über die PGD in

diesen Zentren zu gewinnen. Diese Daten wurden vor kurzem veröffentlicht [6].

## VERFÜGBARKEIT

Die Verfügbarkeit von PGD in Europa wurde von Viville und Pergament 1998 zusammengefaßt [7]. Eine Übersicht jüngeren Datums, welche die Situation im September 2000 repräsentiert, ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Hier wird deutlich, daß sich eine Trennlinie zwischen Ländern mit und ohne gesetzliche Regelungen für die PGD abzeichnet. In einigen Ländern mit Gesetzgebung ist die PGD gesetzlich zulässig (Großbritannien, Spanien), hingegen in anderen Ländern (Österreich) nicht. In Deutschland ist die Lage unklar, da das Gesetz auf verschiedene Weise ausgelegt wird. In Ländern ohne entsprechende Gesetzgebung ist die PGD unter Aufsicht einer staatlichen Behörde manchmal erlaubt, wie z. B. Belgien, Griechenland, Italien und die Niederlande.

## EMPFEHLUNGEN

Daten hinsichtlich Empfehlungen wurden von insgesamt 886 Paaren erhoben. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Paare war es zu einer

oder mehreren Schwangerschaften gekommen, jedoch wurden weniger als 25% gesunde Kinder geboren. Mehr als ein Viertel aller Paare haben ein bzw. mehrere betroffene Kinder. Bei nahezu dem gleichen Anteil von Paaren ist es nach der pränatalen Diagnostik zu einem spontanen Abort oder einem Schwangerschaftsabbruch gekommen.

Dies spiegelt sich in den Gründen für PGD wider. Der wichtigste Grund ist das genetische Risiko und die Ablehnung eines Schwangerschaftsabbruchs (44%). Die Gruppe, die sich für einen Abbruch nach pränataler Diagnostik entschied, ist kleiner (28%). Bei fast einem Drittel der Fälle (29%) war die genetische Indikation mit Sub- oder Infertilität kombiniert, die eine IVF oder ICSI erforderlich machte.

Was die Indikationen anbelangt, können strukturelle Chromosomenaberrationen, Aneuploidie-Screening und monogene Störungen unterschieden werden. Die Empfehlungen aufgrund reziproker Translokationen überwiegen jene wegen Robertsonischer Translokationen. Die einzige reziproke Translokation, auf die mehr als einmal verwiesen wird, ist die häufig auftretende Translokation (11;22). Empfehlungen aufgrund anderer struktureller Anomalien sind nicht sehr zahlreich. Y-Chromosomen-Deletionen und die 13q-Deletion, die zum Retinoblastom führt, wurden andererseits mehr als einmal erwähnt.

Tabelle 1: PGD in Europa

| Land           | PGD gesetzlich geregelt | PGD erlaubt | Anzahl der Zentren |
|----------------|-------------------------|-------------|--------------------|
| Österreich     | +                       | -           | 0                  |
| Belgien        | -                       | +           | 1                  |
| Dänemark       | +                       | +           | 1                  |
| Finnland       | +                       | +           | 0                  |
| Frankreich     | +                       | +           | 2                  |
| Deutschland    | +                       | ?           | 0                  |
| Griechenland   | -                       | +           | 1                  |
| Italien        | -                       | +           | 2                  |
| Norwegen       | +                       | +           | 0                  |
| Spanien        | +                       | +           | 2                  |
| Schweden       | +                       | +           | 2                  |
| Niederlande    | -                       | +           | 1                  |
| Großbritannien | +                       | +           | 4                  |

Finden die breiten Indikationsgruppen Berücksichtigung, so geht daraus deutlich hervor, daß chromosomale Indikationen zunehmend ein wichtiger Grund für eine Empfehlung werden. In diesem Zusammenhang spiegeln sich höchstwahrscheinlich auch technische Verbesserungen bei der FISH wider. Die Zahl der Empfehlungen hinsichtlich Aneuploidie-Screening bei Paaren mit einer Indikation für IVF oder ICSI muß negativ beeinflusst gewesen sein. Aus der Literatur ist bekannt, daß einige Zentren eine große Anzahl von Behandlungszyklen speziell für diese Indikation berichtet haben. Deshalb ist es überraschend, daß diese Kategorie weniger als insgesamt 10% ausmacht. Die Mehrzahl dieser Screening-Untersuchungen wurde im Hinblick auf das maternale Alter durchgeführt.

Empfehlungen zum Aneuploidie-Screening umfaßten eine Reihe verschiedenster Indikationen, unter denen das mütterliche Alter überwog. Andere Gründe im Hinblick auf diese Gruppe schließen IVF-Versagen, Implantationsversagen und rezidivierenden spontanen Abort ein.

Die Empfehlungen aufgrund monogener Störungen weisen, wie bereits aus dem vorhergehenden Bericht ersichtlich, identische Muster auf. Bei den autosomal rezessiven Störungen ist die cystische Fibrose der häufigste Grund für eine Empfehlung, gefolgt von Thalassämie und spinaler Muskelatrophie (Typ I). Die Gruppe der autosomal dominanten Erkrankungen wird von den Trinucleotid-Repeat-Störungen bei myotoner Dystrophie (57 Paare) und Huntington-Chorea (44 Paare) angeführt. 52 Paare wurden zur Untersuchung auf das fragile-X-Syndrom wie auch die Duchenne/Becker-Muskeldystrophie überwiesen. Weiters wurden Empfehlungen zur Untersuchung auf mehrere andere X-gebundene Erkrankungen vermerkt. Mit Ausnahme von Hämophilie und des Wiskott-Aldrich-Syndroms waren die Zahlen in den meisten Fällen jedoch klein.

Allgemein läßt sich daraus schließen, daß das Muster der Empfehlungsindikationen mehr oder weniger jene genetischen Erkrankungen darstellt, für welche die Pränataldiagnostik erforderlich ist. Einer der Unterschiede, die eindeutig vorliegen, ist die Zahl der Empfehlungen bei Kombination zweier, sich gleichzeitig aufspaltender genetischer Störungen, was sich bei insgesamt 7 Paaren fand. Zur Zeit kann diesen Paaren nur sehr schwer geholfen werden.

In der Mehrzahl der Fälle waren diese Patienten für IVF oder ICSI geeignet, und die PGD war technisch möglich und/oder ethisch vertretbar. Die PGD kam bei 199 Paaren aus verschiedenen Gründen nicht in Frage, wobei der Hauptgrund technische Hindernisse waren. In einigen wenigen Fällen war dies auf die Tatsache zurückzuführen, daß eine Diagnose an eingefrorenen Embryonen angefordert wurde. Einige Patienten wurden an ein Zentrum überwiesen, in dem dieser Test bereits zur Verfügung stand. Ca. 9% der Patienten entsprachen nicht den Kriterien für IVF oder ICSI. Einige Patientinnen waren zu alt, andere wiesen einen hohen FSH-Spiegel auf. In einigen Fällen der myotonen Dystrophie und spinalen Muskelatrophie wurde IVF für die Mutter auch als zu risikoreich erachtet. Zu einem der ethischen Einwände zählten Tests auf Huntington-Chorea ohne Einwilligung der Patientin.

Die größte Gruppe gibt aufgrund der Belastung, gefolgt von der niedrigen Erfolgsrate auf. Finanzielle Aspekte scheinen eine untergeordnete Rolle zu spielen. Interessant ist jedoch auch, daß in 21 Fällen eine spontane Schwangerschaft der Ablehnungsgrund war.

---

## ZYKLEN

---

Es wurden von 1319 Zyklen Daten erfaßt. Bei 465 Zyklen wurde ein Aneuploidie-Screening durchgeführt.

Alle Patientinnen waren infertil, und zu den Indikationen zählten wiederholtes IVF-Versagen, das maternale Alter und wiederholte Aborte. Alle Diagnosen wurden mittels FISH gestellt. Bei insgesamt 6025 entnommenen Oozyten wurde eine Fertilisationsrate von 62% erreicht. 79% der Zyklen führten zu einem Embryotransfer, obwohl für mehrere Zyklen keine Embryonen als transferierbar diagnostiziert wurden, aber dennoch welche transferiert wurden. Dies geht aus den Daten hervor, da die Zahl der transferierten Embryonen höher ist als die Zahl der transferierbaren Embryonen. Deshalb ist die hier angegebene Zahl unterschätzt, da sie als mit der Zahl der transferierten Embryonen übereinstimmend dokumentiert wurde. Dies ist wiederum auf ein Zentrum zurückzuführen, das eine spezielle Transferpolitik verwendet: Das Hauptziel des Aneuploidie-Screenings darin besteht, die Schwangerschaftsrate durch IVF zu erhöhen.

Die hCG-Spiegel wurden von einem Zentrum nicht dokumentiert, obwohl die klinische Schwangerschaftsrate 29% pro Oozyten-Entnahme und 36% pro Embryotransfer betrug.

Von allen anderen Zyklen wurden insgesamt 843 Zyklen aufgrund einer negativen PGD eingeleitet. Ca. 10%, also 82 Zyklen, wurden aufgrund einer schlechten Response, Cysten oder anderer Gründe (9,7%ige Aufgaberrate) vor der Oozytenentnahme aufgegeben. Das Stadium der Oozytengewinnung wurde in 771 Zyklen erreicht. Bei 10267 gewonnenen Oozyten wurde eine Fertilisationsrate von 63% erreicht. Bei der Zahl der inseminierten Oozyten handelt es sich um keine genaue Angabe, da einige Zentren diese Informationen nicht dokumentierten. Von den 6465 fertilisierten Oozyten waren 81% für eine Biopsie geeignet. Von diesen wurden 96% erfolgreich biopsiert, was mit den Daten aus dem Vorjahr übereinstimmt. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde eine Biopsie im Teilungs-

stadium durchgeführt (755 Zyklen), für die zur Entnahme der Zelle eine Blastomerenaspiration durchgeführt wurde. Bei drei Zyklen wurde lediglich eine Polkörperchen-Biopsie (alle FISH) und bei einem Zyklus eine Biopsie im Polkörperchen- und Teilungsstadium (PCR) durchgeführt.

Die Diagnose wurde von 86 % der erfolgreich biopsierten Embryonen erhalten, und von diesen wurden 46 % als für den Transfer geeignet diagnostiziert. Von der Zahl der gewonnenen Oozyten wurden letztendlich nur 18 % als für den Transfer geeignet diagnostiziert, wodurch die Notwendigkeit der Entnahme einer größeren Oozytenzahl für einen erfolgreichen PGD-Zyklus bestätigt wird. Insgesamt 639 Zyklen erreichten das Stadium des Embryotransfers, und 1340 Embryonen wurden transferiert. 360 Embryonen wurden kryokonserviert, und einige wurden aufgetaut und transferiert. Es liegen jedoch keine Berichte über eine Schwangerschaft mit eingefrorenen und wieder aufgetauten Embryonen vor.

Ein positiver hCG-Test wurde bei 174 Zyklen nachgewiesen (23 % pro Oozytenentnahme), und 141 wurden mittels Ultraschalluntersuchung als klinische Schwangerschaften bestätigt (16,5 % pro begonnener Zyklus, 18 % pro Oozytenentnahme, 22 % pro Embryotransfer).

Bei Aufteilung der Zyklen nach dem verwendeten diagnostischen Verfahren ergaben sich folgende Ergebnisse: PCR wurde für eine Reihe verschiedener autosomal rezessiver und dominanter Störungen und zur Geschlechtsbestimmung (Sexing) oder einer spezifischen Diagnose auf X-gebundene Erkrankungen durchgeführt. Für die PCR-Diagnostik wurden in 385 Zyklen Oozyten entnommen. Es ist gut dokumentiert, daß die Fertilisation zwecks PCR-Diagnostik durch ICSI erfolgen sollte, um das Kontaminationsrisiko durch in der Zona pellucida eingebettetes Spermium zu senken. Dennoch wurde in 35

Zyklen noch IVF eingesetzt. Eine erfolgreiche PCR-Diagnose wurde von 81 % der erfolgreich biopsierten Embryonen erhalten, und 55 % wurden als transferierbar diagnostiziert. Es wurde eine Schwangerschaftsrate von 22 % pro Oozyten-Entnahme und 26 % pro Embryotransfer verzeichnet.

FISH wurde zur Diagnose des Geschlechts auf X-gebundene Krankheiten und bei Patientinnen eingesetzt, die Robertsonische und reziproke Translokationen tragen. Mittels eines DNA-spezifischen Tests, der die Notwendigkeit der Geschlechtsbestimmung (Sexing) durch FISH umgeht, können mehr X-gebundene Krankheiten diagnostiziert werden.

Mittels FISH-Diagnose erreichten 386 Zyklen das Stadium der Oozyten-Entnahme. Eine erfolgreiche Diagnose wurde bei 90 % der erfolgreich biopsierten Embryonen erhalten, und von diesen wurden nur 32 % als für einen Transfer geeignet diagnostiziert. Dies war hauptsächlich auf die hohen Raten abnormer Embryonen zurückzuführen, die bei Patientinnen mit Translokationen nachgewiesen wurden. An der PGD zur Chromosomenanalyse waren überwiegend Patientinnen mit Robertsonischen oder reziproken Translokationen beteiligt. Von insgesamt 196 Zyklen, die das Oozyten-Entnahmestadium erreichten, wurde in den meisten Fällen ICSI durchgeführt, von denen einige aufgrund schlechter Spermiumqualität (weil der Mann die Translokation trägt) durchgeführt wurden. Bei einem Zyklus wurde IVF und ICSI durchgeführt. Drei Zyklen wurden nach der Oozyten-Entnahme aufgegeben, wahrscheinlich aufgrund unzureichender Embryo-Entwicklung. In 157 Zyklen wurde saure Tyrode-Lösung zum Zona-Drilling verwendet. Die Polkörperchen-Biopsie wurde in drei Zyklen und die Aspiration im Teilungsstadium in 190 Zyklen verwendet. Von den gewonnenen 2732 Oozyten wurden 85 % fertilisiert, was höher als für andere Typen von PGD-Zyklen war. Von

diesen wurden 85 % der Embryonen für die Biopsie als geeignet gehalten. Das Embryo-Biopsieverfahren war bei 95 % der Fälle erfolgreich und ein FISH-Ergebnis wurde bei 90 % der Embryonen erhalten. Nur 27 % der diagnostizierten Embryonen wurden für einen Transfer als geeignet gehalten, wobei es sich um knapp 13 % der gewonnenen Oozyten handelte. Dies spiegelt die in dieser Patientengruppe nachgewiesene hohe Rate abnormaler Embryonen wider. Bei 19 % der Zyklen gab es keine für einen Transfer geeignete Embryonen. Eine klinische Schwangerschaftsrate von 19 % pro Embryotransfer und 15 % pro Oozyten-Entnahme wurden erhalten. Die Klärung der geringen Zahl der zum Transfer nach PGD auf Chromosomenaberrationen verfügbaren Embryonen ist eines der Ziele dieser Studie.

## SCHWANGERSCHAFTEN

Für 163 Schwangerschaften wurden Daten erfaßt. Die hohe Rate von Mehrlingsschwangerschaften (31 %) stand im Gegensatz zu der moderaten Schwangerschaftsrate pro Zyklus (16,5 %). Obwohl mehrere Publikationen inzwischen gezeigt haben, daß die sorgfältige Auswahl von einem oder zwei lebensfähigen Embryonen für den Transfer bei der Reduktion von Mehrlingsschwangerschaften wirksam ist, ist dies nicht ohne weiteres bei der PGD anwendbar. Erstens ist noch unklar, in welchem Ausmaß eine Biopsie von ein oder zwei Zellen eines Embryos das Implantationspotential beeinträchtigt. Zweitens wird bei jeder PGD eine Kohorte von Embryonen aus genetischen Gründen für einen Transfer als ungeeignet erachtet, die jedoch sehr wohl die Embryonen mit dem höchsten Implantationspotential enthalten könnte. Drittens werden PGD-Embryonen am Tag drei oder vier transferiert, während die meisten IVF-Zentren Embryonen bei regulären ICSI-Patientinnen nunmehr am Tag 2

oder manchmal am Tag 5 im Blastocysten-Stadium transferieren, was den Vergleich der Schwangerschaftsraten nach PGD und ICSI schwierig macht.

Ganz eindeutig könnte die Datenerhebung des PGD-Konsortiums die Entscheidung, welche Auswahlkriterien auf Embryonen nach der Biopsie zutreffen, erleichtern. Bis zum Mai 2000 wurden Daten von 163 Schwangerschaften und 224 Fruchtblasen erfaßt, wobei die ältesten Daten bis 1993 zurückgehen. Zwei- und dreißig der 224 Fruchtblasen gingen während des ersten Trimenons verloren, was zu 138 Schwangerschaften führte, die bis zum zweiten Trimenon fortbestanden. Während des zweiten Trimenons gingen sieben Schwangerschaften verloren, zwei sehr bemerkenswert durch Schwangerschaftsabbruch nach Fehldiagnose bei der Pränataldiagnostik. Fünf Drillingsschwangerschaften und eine Vierlingsschwangerschaft wurden zu einer Einlingsschwangerschaft und fünf Zwillingschwangerschaften reduziert. 131 Schwangerschaften verliefen normal, von denen fünf bis zum Mai 2000 noch andauerten, über drei dieser Schwangerschaften keine weiteren Informationen zur Verfügung standen und 123 Graviditäten zur Geburt führten (85 Einlings- und 37 Zwillingsgeburten sowie eine Drillingengeburt). Der Grund dafür, daß so wenige andauernde Schwangerschaften dokumentiert werden, liegt darin, daß die Zentren gebeten wurden, die Daten über die Schwangerschaften und Babies erst nach durch Geburt, Fehlgeburt oder andere Gründe beendeten Schwangerschaften einzusenden.

Schwangerschaftskomplikationen wurden für 95 Schwangerschaften verzeichnet, für die vollständige Informationen vorlagen. Bei insgesamt 31 Schwangerschaften traten mehrere Komplikationen gleichzeitig auf. Ein wichtiger Anteil dieser Komplikationen (vor dem Termin einsetzende Wehen, vorzeitiger Blasensprung) ließen sich auf Mehrlingsschwanger-

schaften zurückführen, was auch durch die Komplikationsrate (berechnet anhand der Geburten insgesamt) bei Einlingsschwangerschaften (22%) im Vergleich zu Zwillingschwangerschaften (32%) gezeigt wurde.

Die Inzidenz des Schwangerschaftsabbruches (subklinische Schwangerschaften [Schwangerschaften mit positivem hCG, aber ohne fetalen Herzschlag], klinische Aborte und Extrauterin graviditäten) lag bei 30/163 oder 18,4%, die mit den 22,4% von Wisanto et al. (1995) für ICSI mit ejakulierten Spermien vergleichbar ist. Vorsicht ist jedoch aufgrund der retrospektiven Beschaffenheit der Datenerhebung angezeigt, die zur Unterschätzung chemischer Schwangerschaften führt. Es ergaben sich keine spezifischen Komplikationen, die mit der PGD in Verbindung stehen.

Keine Überraschung war eine höhere Rate bei Zwillingen an Prämaturität (51% für Zwillinge vs. 9% für Einlinge) und Schnittenbindungen (54% für Zwillinge- vs. 35% für Einlinge).

## BABIES

Es wurden Daten von 162 Lebendgeburten erfaßt. Das Geschlechterverhältnis ist aufgrund der Geschlechtsbestimmung (Sexing) hinsichtlich X-gebundener Erkrankungen sehr stark zugunsten von Mädchen verschoben. Das durchschnittliche Geburtsgewicht für 145 Kinder betrug 2824 g, mit durchschnittlich 3206 g für 81 Einlinge und 2344 g für 64 Zwillinge. Die durchschnittliche Größe bei der Geburt lag bei 47,5 cm (n = 93) und der durchschnittliche Kopfumfang war 33,2 cm (n = 60). Die Apgar-Scores waren bei 78 von 82 Kindern gut ( $\geq 8$  bei der Geburt) und bei vier Kindern schlecht ( $< 8$  bei der Geburt), wobei 3 Kinder sich gut entwickelten und eines – extrem früh geboren – starb.

Daten betreffend Vorliegen oder Fehlen von Fehlbildungen waren für 130

Kinder vorhanden, von denen 121 keine Fehlbildungen aufwiesen (es kann davon ausgegangen werden, daß die 32 Kinder, für die keine Informationen vorlagen, keine Fehlbildungen aufwiesen). Bei sieben Kindern fanden sich Fehlbildungen, die nicht lebensbedrohlich waren – vom Mongolenfleck bis zum bilateralem Klumpfuß. Zwei Kinder starben aufgrund schwerwiegender Fehlbildungen (Exenzephalie und Chylothorax). Es liegen keine Informationen zu möglicherweise durchgeführten chirurgischen Korrekturen vor, da diese nicht angefordert wurden.

Die beschriebene Gruppe von 162 Kindern hat sehr viel Ähnlichkeit mit einer Gruppe von 1987 Kindern, die nach der von Bonduelle et al. beschriebenen „regulären“ ICSI geboren wurden [8]: 52% und 54% waren Einlinge, 46% und 41% waren Zwillinge und 2% bzw. 5% waren Drillinge. Andere Parameter, wie zum Beispiel das Geburtsgewicht verhielten sich auch sehr ähnlich: Einlingsgeburten wogen 3206 g und 3220 g, wohingegen Zwillinge 2344 g bzw. 2421 g wogen. Die Größe bei der Geburt und der Kopfumfang waren gleichermaßen ähnlich. Wenn wir die Definition der in dieser Veröffentlichung verwendeten schwerwiegenden Fehlbildungen anwenden (das heißt Fehlbildungen, die im allgemeinen eine Funktionsstörung hervorrufen oder einer chirurgischen Korrektur bedürfen), erhalten wir eine Rate von 3/130 (bilateraler Klumpfuß, Exenzephalie und Chylothorax) oder 2,3%. Diese Werte liegen wiederum sehr dicht an den von Bonduelle et al. erhaltenen 2,9% [8]. Obwohl es sich bisher nur um kleine Zahlen handelt, beginnen sich bereits einige wichtige Fakten herauszukristallisieren, die auch zum Hauptanliegen des ESHRE-PGD-Konsortium gehören und zum Ausdruck bringen, daß PGD-Babies keinen größeren Risiken in Form neonataler Probleme oder Fehlbildungen ausgesetzt sind als ICSI-Babies.



## BESTÄTIGUNG DER DIAGNOSE

Insgesamt wurden 116 der 236 Fruchtblasen (49%) mittels pränataler Diagnostik untersucht. In vier Fällen wurde mit der PGD eine Fehldiagnose gestellt. Zwei dieser Schwangerschaften (eine mit myotoner Dystrophie und eine mit  $\beta$ -Thalassämie) wurden terminiert, während die beiden anderen Schwangerschaften (eine mit cystischer Fibrose und ein männlicher Fetus nach der Geschlechtsbestimmung auf X-gebundene Retinitis pigmentosa) bis zum Termin ausgetragen wurden. Es ist nicht bekannt, ob dieser Junge von Retinitis pigmentosa betroffen war. Die offensichtliche Bestätigung der zur Geschlechtsbestimmung (Sexing) eingesetzten PGD anhand des Geschlechts des Kindes bei der Geburt findet keine Berücksichtigung. Nach der PGD zur Geschlechtsbestimmung wurde nur eine Fehldiagnose (siehe oben) verzeichnet, die bei der Pränataldiagnostik entdeckt wurde. Diese wurde nach der Präimplantations-Geschlechtsbestimmung anhand der PCR gestellt. Bei vier frühen Fehlgeburten wurde ein Karyotyp gewonnen: zwei Fehlgeburten wiesen einen abnormen Karyotyp auf (eine Trisomie 16 und eine Mosaik-Trisomie 22). Obwohl die abnormen Karyotypen in der FISH-Gruppe auftraten, können diese nicht als Fehldiagnosen eingestuft werden, da die betroffenen Chromosomen bei der PGD nicht untersucht wurden.

Die vier Fehldiagnosen hinsichtlich der monogenen Krankheiten zeigten die großen technischen Schwierigkeiten auf, denen mehr mit PCR als mit FISH begegnet wurde. Eine dieser Fehldiagnosen war wahrscheinlich auf die Kontamination während der PCR zurückzuführen; für die anderen drei wurde keine Erklärung gegeben oder es stand keine zur Verfügung, obwohl es interessant wäre, wie diese Fehldiagnosen zustande kamen, um derartige Ereignis-

### Prof. Joep P. M. Geraedts

Geboren 1948, Studium der Biologie an der Katholischen Universität von Nijmegen, Niederlande. 1975 Promotion zum PhD an der Universität Leiden zum Thema „Constitutive heterochromatin as a marker for chromosomal studies in human somatic cells and spermatozoa“. Von 1972 bis 1982 wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Humangenetik der Universität Leiden. 1982 Professor für Genetik and Zellbiologie an der Universität Maastricht. 1983 Erster Direktor des Clinical Genetics Centre für Südost-Niederlande. Begründer des Zentrums für genetische Präimplantationsdiagnostik in Maastricht, dem einzigen PDG-Zentrum in den Niederlanden. Prof. Geraedts war Vorsitzender der Niederländischen Gesellschaft für Humangenetik and ist derzeit Vorsitzender der Gesellschaft der Niederländischen Zentren für klinische Genetik. Aktive Mitarbeit bei der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), derzeit als Koordinator der „Special Interest Group Reproductive Genetics“ and Steering Member des sog. „ESHRE PGD Consortiums“.

#### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Joep Geraedts  
Universität Maastricht  
NL-6201 BL Maastricht, Postfach 1475  
e-mail: joep.geraedts@gen.unimaas.nl

se möglicherweise durch vom PGD-Konsortium herausgegebene Guidelines in Zukunft zu verhindern.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Viele Paare, die zur PGD überwiesen wurden, hatten betroffene Kinder und/oder haben Bedenken bezüglich eines Schwangerschaftsabbruchs nach der Pränataldiagnostik. Meist handelt es sich um ältere Paare. Die Schwangerschaftsraten stehen bisher noch nicht im Einklang mit einer fertilen Bevölkerung. Dies ist höchstwahrscheinlich auf das höhere Alter der Eltern und die Reduktion der zum Transfer verfügbaren Embryonenzahl zurückzuführen. Fehldiagnosen treten bei ca. 2–4% auf und stellen ein ernsthaftes Problem dar. Es liegen keine weiteren Hinweise auf eine Zunahme kongenitaler Anomalien als die der erhöhten Rate von Mehrlingsschwangerschaften vor. Obwohl nicht alle diese Daten ermutigend sind, setzt sich die PGD immer stärker durch, und es gehen mehr und mehr verschiedene Anwendungsmöglichkeiten daraus hervor.

#### Literatur:

1. Staessen C, Van Assche E, Joris H et al. Clinical experience of sex determination by fluorescent in-situ hybridization for preimplantation genetic diagnosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 382–9.
2. Scriven PN, Handyside AH, Mackie Ogilvie C. Chromosome translocations: segregation modes and strategies for preimplantation genetic diagnosis. *Pren Diagn* 1998; 18: 1437–549.
3. Wells D, Sherlock JK. Strategies for preimplantation genetic diagnosis of single gene disorders by DNA amplification. *Pren Diagn* 1998; 18: 1389–401.
4. Handyside AH, Kontogianni E, Hardy K et al. Pregnancies from biopsies human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 1990; 344: 768–70.
5. Viville S, Pergament D. Results of a survey of the legal status and attitudes towards preimplantation genetic diagnosis conducted in 13 different countries. *Pren Diagn* 1998; 18: 1374–80.
6. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. *Hum Reprod* 1999; 14: 3138–48.
7. ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: data collection II (May 2000). *Hum Reprod* 2000; 15: 2673–83.
8. Bonduelle M, Camus M, De Vos A et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod* 1999, 14 (Suppl. 1): 243–64.



# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)