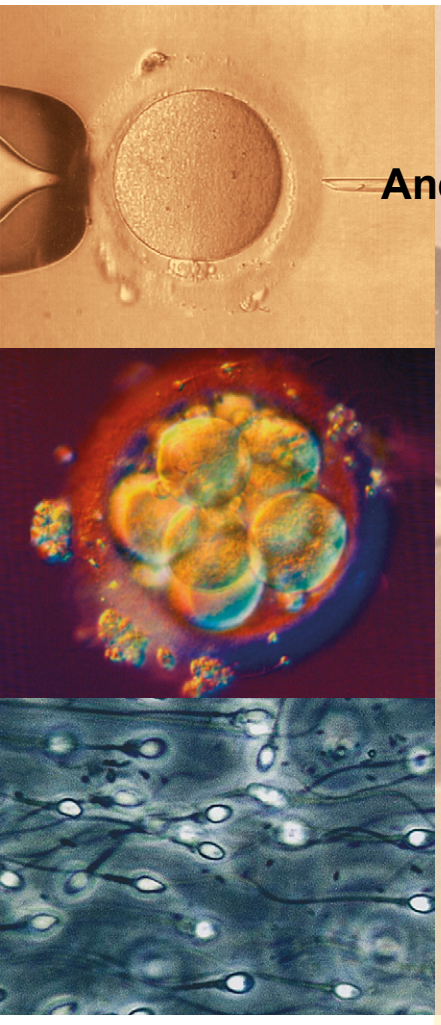
Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Kombinierte Translokations- und Aneuploidieuntersuchungen nach Polkörperbiopsie und array-Comparative Genomic Hybridisation

Montag M, Köster K, van der Ven K, Bohlen U, Bender F
van der Ven H

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2010; 7 (6), 498-502

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

Kombinierte Translokations- und Aneuploidieuntersuchungen nach Polkörperbiopsie und array-Comparative Genomic Hybridisation

M. Montag, M. Köster, K. van der Ven, U. Bohlen, F. Bender, H. van der Ven

Bei Frauen mit einer balancierten Translokation ermöglicht die Untersuchung des 1. und 2. Polkörpers eine indirekte chromosomale Überprüfung der Eizelle. Es kann festgestellt werden, ob die Eizelle bezüglich der an der Translokation beteiligten Chromosomen unbalanciert oder balanciert/normal ist. In der vorliegenden Studie wurde an 3 Fällen die Polkörperbiopsie in Verbindung mit der array-Comparativen Genomischen Hybridisierung (CGH) durchgeführt. Damit können neben den translokationsbedingten Aberrationen gleichzeitig numerische Fehlverteilungen aller Chromosomen untersucht werden. Bei Patientin 1 (Alter 33; Robertson'sche Translokation 45,XX,rob(13;14)(q10;q10)) waren von 12 Eizellen 5 unauffällig (balanciert oder normal), 3 zeigten eine unbalancierte Weitergabe der Translokation und 4 waren für weitere Chromosomen aneuploid. Bei Patientin 2 (36; rez. Translokation 46,XX,t(11;19)(p10;p10)) waren von 11 Eizellen 3 unauffällig. Die verbleibenden 8 Eizellen zeigten eine unbalancierte Weitergabe der Translokation und 2 waren zusätzlich aneuploid. Bei Patientin 3 (39; rez. Translokation 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)) zeigten alle 6 Eizellen eine unbalancierte Weitergabe der Translokation. Zusätzlich war in jeder Eizelle mindestens ein weiteres Chromosom fehlverteilt. Generell konnte die unbalancierte Weitergabe der Translokationschromosomen sowohl im 1. als auch im 2. PK beobachtet werden. Bei Patientin 1 und 2 wurden nach Transfer von 2 bzw. 3 Embryonen (6A, 8A Tag 3; 2A, 2A, 4A Tag 2) fortlaufende Schwangerschaften mit je 2 Feten erzielt. Die Polkörperbiopsie in Verbindung mit der array-CGH beider Polkörper ermöglicht bei Patientinnen mit einer balancierten Translokation eine geeignete chromosomale Diagnostik der Eizelle. Zusätzliche numerische Fehlverteilungen von Chromosomen, die nicht an der Translokation beteiligt sind, können gleichzeitig erkannt werden.

Schlüsselwörter: Polkörperbiopsie, array-CGH, Translokation, Aneuploidie-Screening, Eizelle

Combined Translocation and Aneupoidy-Screening after Polar Body Biopsy and Array-CGH. In females carrying a balanced chromosomal translocation biopsy of the 1st and 2nd polar body allows an indirect chromosomal investigation of the oocytes. It is possible to detect if the oocyte is unbalanced or balanced/normal in regard to the chromosomes which are involved in the translocation. In the present study polar body biopsy was carried out in 3 cases and the analysis was performed by array-Comparative Genomic Hybridisation (CGH). This allowed the simultaneous detection of numerical aberrations for all chromosomes as well as aberrations caused by the translocation chromosomes. In patient 1 (aged 33, Robertsonian translocation 45,XX,rob(13;14)(q10;q10)) 5 out of 12 oocytes were balanced/normal, 3 showed an unbalanced translocation and another 4 were aneuploid for other chromosomes. In patient 2 (36, reciprocal translocation 46,XX,t(11;19)(p10;p10)) 3 out of 11 oocytes were balanced/normal. The remaining 8 oocytes were unbalanced and 2 were additionally aneuploid for other chromosomes. In patient 3 (39; recirpocal translocation 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)) all 6 oocytes were chromosomally unbalanced and in each oocyte at least one other chromosome was aneuploid. In general, the unbalanced state was detectable in 1st as well as 2nd polar bodies. In patients 1 and 2 the transfer of 2 respectively 3 embryos (6A, 8A day 3; 2A, 2A, 4A day 2) resulted in two ongoing twin pregnancies. Polar body biopsy in combination with array-CGH in female translocation patients allows a distinct chromosomal diagnosis of the oocyte. Furthermore, aneuploidies of chromosomes other than those involved in the translocation can be reliably detected. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2010; 7 (6): 498–502.**

Key words: polar body biopsy, array-CGH, translocation, aneuploidy-screening, oocyte

Einleitung

Frauen mit einer balancierten Translokation haben im Falle einer Schwangerschaft ein hohes Abortrisiko. Dieses resultiert aus einer unbalancierten Weitergabe der an der Translokation beteiligten Chromosomen im Rahmen der Meiose. Die dabei entstehenden partiellen oder vollständigen Aneuploidien der Translokationschromosomen können in der Regel im Zuge einer pränatalen Diagnostik erkannt werden. Um eine Schwangerschaft auf Probe zu vermeiden, entschließen sich betroffene Paare zunehmend zur Durchführung einer assistierten Reproduktionsbehandlung in Verbindung mit einer Polkörperbiopsie und anschließender Aneuploidiediagnostik für die betreffenden Translokationschromosomen. Bei dieser indirekten chromosomalen Überprüfung der Eizelle kann festgestellt werden, ob die Eizelle bezüglich der an der Translokation beteiligten Chromosomen unbalanciert oder balanciert/normal ist. Eine Unterscheidung zwischen einer balancierten und einer normalen Weitergabe der an der Translokation beteiligten Chromosomen ist mit den üblicherweise verwendeten Sonden in der Regel nicht möglich.

Die individuelle Schwangerschaftschance sowie das Abortrisiko wird dabei sowohl vom Typ der Translokation als auch von der Größe der translozierten Chromosomenanteile bestimmt [1, 2]. Daten des ESHRE-PGD-Konsortiums zeigen, dass die Schwangerschaftsrate bei Vorliegen einer Robertson'schen Translokation (Fusion zweier akrozentrischer Chromosomen unter Verlust der p-Arme) größer ist als bei einer reziproken Translokation (Austausch von distalen Chromsomenabschnitten von 2 meist autosomalen Chromosomen) [3].

Zusätzlich wird diskutiert, dass bei Translokationsträgerinnen möglicherweise generell ein erhöhtes Risiko für eine zusätzliche numerische Fehlverteilung weiterer Chromosomen besteht [4–6]. In Deutschland wird daher in einigen wenigen Zentren im Rahmen der Polkörperdiagnostik neben einer ersten Untersuchungsrunde für die an der Translokation beteiligten Chromosomen eine zweite Untersuchungsrunde für weitere Chromosomen durchgeführt. In der Annahme, dass das durch die Trans-

Eingegangen: 24.08.2010; akzeptiert: 20.09.2010

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Bonn

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Markus Montag, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn, D-53127 Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, E-Mail: markus.montag@ukb.uni-bonn.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

lokation bedingte Fehlverteilungsrisiko ausschließlich in der ersten Meiose relevant ist [7] und durch zeitliche Einschränkungen, wird dabei meist nur der erste Polkörper auf translokationsbedingte Aneuploidien untersucht [8].

Aneuploidiediagnostik bei Translokationen

Auch wenn der Nutzen des Aneuploidiescreenings derzeit sehr kontrovers diskutiert wird [9–14], ist sein Einsatz aufgrund der erhöhten Prävalenz von Aneuploidien bei Translokationsträgerinnen sinnvoll [4, 15]. Die herkömmliche Kombination einer Translokationsdiagnostik mit nachfolgender Aneuploidiediagnostik hat einige gravierende Nachteile. Zum einen sind meistens mindestens 2 Runden der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nötig. In der ersten Runde werden dabei Sonden eingesetzt, die zur Detektion der jeweiligen translokationsbedingten Aneuploidien geeignet sind. In der zweiten Runde erfolgt dann eine Re-Hybridisierung mit Sonden mit Chromosomen für die Aneuploidiediagnostik, zum Beispiel das Standardpanel von 5 Chromosomen (13, 16, 18, 21, 22), welche häufig in Aborten nachweisbar sind. Nur in seltenen Fällen, z. B. bei Vorliegen einer Robertson'schen Translokation 13/21, kann mit dem Standardpanel die Aneuploidiediagnostik gleichzeitig mit der Translokationsdiagnostik erfolgen. Die Hybridisierungseffizienz nach einer Re-Hybridisierung ist deutlich geringer und folglich auch eine zuverlässige Auswertung erschwert [16]. Zum anderen ist die Verwendung der beschriebenen Sondenkombination für die Chromosomen 13, 16, 18, 21, 22 eher durch die Verfügbarkeit eines kommerziellen Kits bedingt als durch eine fundierte wissenschaftliche Studie die belegt, dass insbesondere diese Chromosomen bei Vorliegen einer Translokation zu einer erhöhten Fehlverteilung neigen. Insofern wäre bei Translokationsträgerinnen die Untersuchung aller Chromosomen hinsichtlich einer möglichen Fehlverteilung von besonderem Interesse.

Nachweis aller Chromosomen

Der Nachweis aller Chromosomen kann mit der sogenannten „komparativen genomischen Hybridisierung" (CGH) erfolgen. Diese Technik wurde nach Hybridisierung an Metaphase-Chromosomen (m-CGH) bereits erfolgreich im Rahmen des „Preimplantation Genetic Screening" (PGS) an Blastomeren [17] und an Polkörpern [18] eingesetzt. Die Möglichkeit, mit der aufwendigen Technik der m-CGH strukturell bedingte Fehlverteilungen zu erkennen, wurde bereits nachgewiesen [19]. Die ursprünglich langen Hybridisierungszeiten der m-CGH von 72 Stunden konnten für Polkörper auf 18 Stunden verkürzt werden [20]; dennoch dauert die Auswertung eines einzelnen Polkörpers mit m-CGH circa 1 Stunde. Zwischenzeitlich wurde die Hybridisierung von Metaphase-Chromosomen auf Chromosomen-BAC-Arrays umgestellt und die benötigte Zeit zur simultanen Auswertung aller Chromosomen eines Polkörper-Arrays konnte damit auf 6–10 min verkürzt werden. Auf der Basis dieser Technik wurde von der „European Society for Human Reproduction & Embryology" (ESHRE) eine Pilotstudie zur Polkörperbiopsie mit anschließender array-CGH für den Nachweis mütterlich bedingter Chromosomen-Fehlverteilungen initiiert [10]. Die Pilotstudie wurde als Machbarkeitsstudie in 2 Zentren mit dokumentierter Erfahrung hinsichtlich der Polkörperbiopsie (Bonn und Bologna) durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden in Bonn 3 Translokationsträgerinnen behandelt, um in einem Analyseschritt sowohl Aneuploidien der Translokationschromosomen als auch weiterer Chromosomen mittels der array-CGH nachzuweisen. Bei vergleichbaren Untersuchungen wurde bisher nur die m-CGH-Technik am 1. Polkörper [21] bzw. an Embryonen [22] eingesetzt.

Methodisches Vorgehen

Vor Beginn der Studie wurden 2 Wissenschaftler (MM, MK) intensiv in Cambridge (BlueGnome, Cambridge, UK) in die Durchführung, Auswertung und Interpretation der array-CGH eingearbeitet. Die Methode wurde anschließend im Labor in Bonn implementiert und jeder diagnostische Einzelschritt nach Verifikation durch BlueGnome freigegeben.

In die Studie wurden unter anderem eine Patientin mit einer Robertson'schen Translokation (Patientin 1: Alter 33, Chromosomaler Status: 45,XX,rob (13;14)(q10;q10) und 2 Patientinnen mit einer reziproken (rez.) Translokation (Patientin 2: Alter 36, Chromosomaler Status: 46,XX,t(11;19)(p10;p10); Patientin 3: Alter 39, Chromosomaler Status: 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)) einbezogen. Es wurden ausschließlich Eizellen biopsiert, bei denen beide Polkörper abgeschnürt waren und die Vorkernbildung im Mikroskop erkennbar war. Die laserassistierte Biopsie des 1. und 2. Polkörpers [21, 22] erfolgte simultan 8–9 Stunden nach ICSI (in der Regel 5:00–5:30). Jeder Polkörper wurde in einer sterilen Werkbank einzeln in ein Reaktionsgefäß überführt. Nach Extraktion und Amplifikation der DNA des 1. und 2. Polkörpers wurde diese mit Cy3 markiert und anschließend mit einer Cy5-markierten männlichen Referenz-DNA auf einen Whole-chromosome-BAC-array hybridisiert. Alle verwendeten Reagenzien (Amplification-kit, Labelling-kit, Hybridisationbuffer, Whole-chromosome-BAC-arrays) waren Bestandteil eines kompletten Systems (24sure™ technology, BlueGnome, Cambridge, UK). Nach dem Waschen wurden die Arrays gescannt (InnoScan 710, Innopsys, Carbonne, Frankreich) und die gescannten Array-Bilder mit einer speziellen Software (Multifuse, BlueGnome) ausgewertet. Das Vorgehen erfolgte streng nach dem 24sure-Handbuch, die Ergebnisse der array-CGH lagen innerhalb von 12 Stunden nach Beginn der Polkörperbiopsie und 20 Stunden nach ICSI vor.

Fehlverteilungen der Translokations- und anderer Chromosomen

Insgesamt wurden bei den 3 Patientinnen bei 29 Eizellen jeweils der 1. und 2. Polkörper erfolgreich biopsiert. Nur eine Amplifikationsreaktion (PK 2, Eizelle 9, Patientin 2) schlug fehl, was eine Amplifikationseffizienz von 98,3 % entspricht. Für alle erfolgreich amplifizierten Polkörper konnte auch eine eindeutige Diagnose erstellt werden. Bei der Patientin mit der Robertson'schen Translokation (45,XX,rob(13;14) (q10; q10)) zeigten nach Polkörper-Biopsie und array-CGH insgesamt 7 von 12 Eizellen einen auffälligen Befund. Die an der Translokation beteiligten Chromosomen waren nur in 3 Eizellen unbalanciert verteilt (Tab. 1). Die Aneuploidien in den restlichen 4 Eizellen

resultierten aus der Fehlverteilung anderer Chromosomen. Bei den Patientinnen mit reziproker Translokation waren 8 von 11 Eizellen (46,XX,t(11;19)(p10;p10)) bzw. 6 von 6 Eizellen (46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)) auffällig. Alle auffälligen Eizellen zeigten eine unbalancierte Weitergabe der an der Translokation beteiligten Chromosomen. Bei der Patientin mit 6 Eizellen (46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)) waren in jeder Eizelle zusätzlich zu den an der Translokation beteiligten Chromosomen Fehlverteilungen für weitere Chromosomen nachweisbar (Abb. 1). Bei einer Kombination der herkömmlichen FISH-Diagnostik zur Translokations- und Aneuploidieuntersuchung hätten die betroffenen Eizellen in allen 3 Fällen ebenfalls diagnostiziert werden können. Dennoch wurden bei der Aneuploidiediagnostik Fehlverteilungen für Chromosomen (5, 9, 10, 12, 15, 20) festgestellt, die nicht an der jeweiligen Translokation beteiligt waren und mit dem herkömmlichen FISH-Sondenpanel nicht hätten detektiert werden können.

Translokationsdiagnostik am 2. Polkörper

Auch wenn die array-CGH bei Translokationsträgerinnen bisher erst bei 3 Behandlungszyklen eingesetzt wurden, so belegen die Ergebnisse doch eindeutig, dass für eine Translokationsdiagnostik die Untersuchung des 1. Polkörpers alleine nicht ausreicht. Die Auswertung der array-CGH-Ergebnisse zeigte, dass bei den untersuchten Translokationen mehrheitlich eine numerische Aberration für die an der Translokation beteiligten Chromosomen im 1. und 2. Polkörper oder im 2. Polkörper allein nachweisbar war (Tab. 1). Somit müssen bei Translokationsträgerinnen im Rahmen einer Polkörperdiagnostik generell die 2. Polkörper mit untersucht werden.

Simultaner Nachweis translokationsbedingter und weiterer Aneuploidien

Die array-CGH ermöglicht neben der Untersuchung translokationsbedingter Aneuploidien gleichzeitig den Nachweis weiterer Chromosomen-Aneuploidien. Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten Aneuploidien für insgesamt 14 weitere Chromosomen nachgewiesen werden, davon 9 Chromosomen, die mit

Tabelle 1: Ergebnisse der array-CGH

Eizelle	PK	Zugewinn *	Verlust #	Diagnose Eizelle	Verbleib
Patientin 1 Alter: 33 Jahre, 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) Transfer: 2 Embryonen, Schwanger, 2 Fruchthöhlen HA-positiv					
1	1			Euploid	Transfer 6A Tag 3
	2				
2	1			Euploid	Kryo
	2				
3	1		–16	Aneuploid	
	2				
4	1			Aneuploid	
	2	++22			
5	1			Euploid	Kryo
	2				
6	1			Aneuploid	
	2	++12	– –16		
7	1	–		Aneuploid	
	2	+13			
8	1			Euploid	Transfer 8A Tag 3
	2				
9	1			Euploid	Kryo
	2				
10	1	+14		Aneuploid	
	2		– –14		
11	1			Aneuploid	
	2	+5, +22			
12	1			Aneuploid	
	2	+13			
Patientin 2 Alter: 36 Jahre, 46,XX,t(11;19)(p10;p10) Transfer: 3 Embryonen, Schwanger, 2 Fruchthöhlen HA-positiv					
1	1			Euploid	Transfer 2A Tag 2
	2				
2	1			Euploid	Transfer 2A Tag 2
	2				
3	1	++11q	–16, – –19q	Aneuploid	
	2	+11p, +13, +16	– –11q		
4	1		–11p, – –1q	Aneuploid	
	2	+11			
5	1	+11p	–9, – –19p	Aneuploid	
	2		– –11p		
6	1	+11	–19	Aneuploid	
	2		– –11		
7	1	+19q	– –11q, –19p	Aneuploid	
	2	++11p, +19p			
8	1		– –11q	Aneuploid	
	2	+11q	–19p		
9	1	+19p	– –11q	Aneuploid	
	2	Keine Amplifikation			
10	1			Euploid	Transfer 4A Tag 2
	2				
11	1			Aneuploid	
	2	+19			
Patientin 3 Alter: 39 Jahre, 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2); kein Transfer					
1	1	+5q, +16	–8p, –10	Aneuploid	
	2	+10			
2	1	+5q	–8p	Aneuploid	
	2	+17p			
3	1	+5q	–8p	Aneuploid	
	2	+8p, ++22	– –5q, –21		
4	1	+8p	–5q	Aneuploid	
	2		– –20		
5	1	+5q, +16	–8p	Aneuploid	
	2	++2, +8p	– –5q, – –16		
6	1	+8p	–5q, –15, –16	Aneuploid	
	2	++5q, ++16	– –8p, – –19		

* +/++: Zugewinn von 1 oder 2 Chromatiden; # –/– –: Verlust von 1 oder 2 Chromatiden

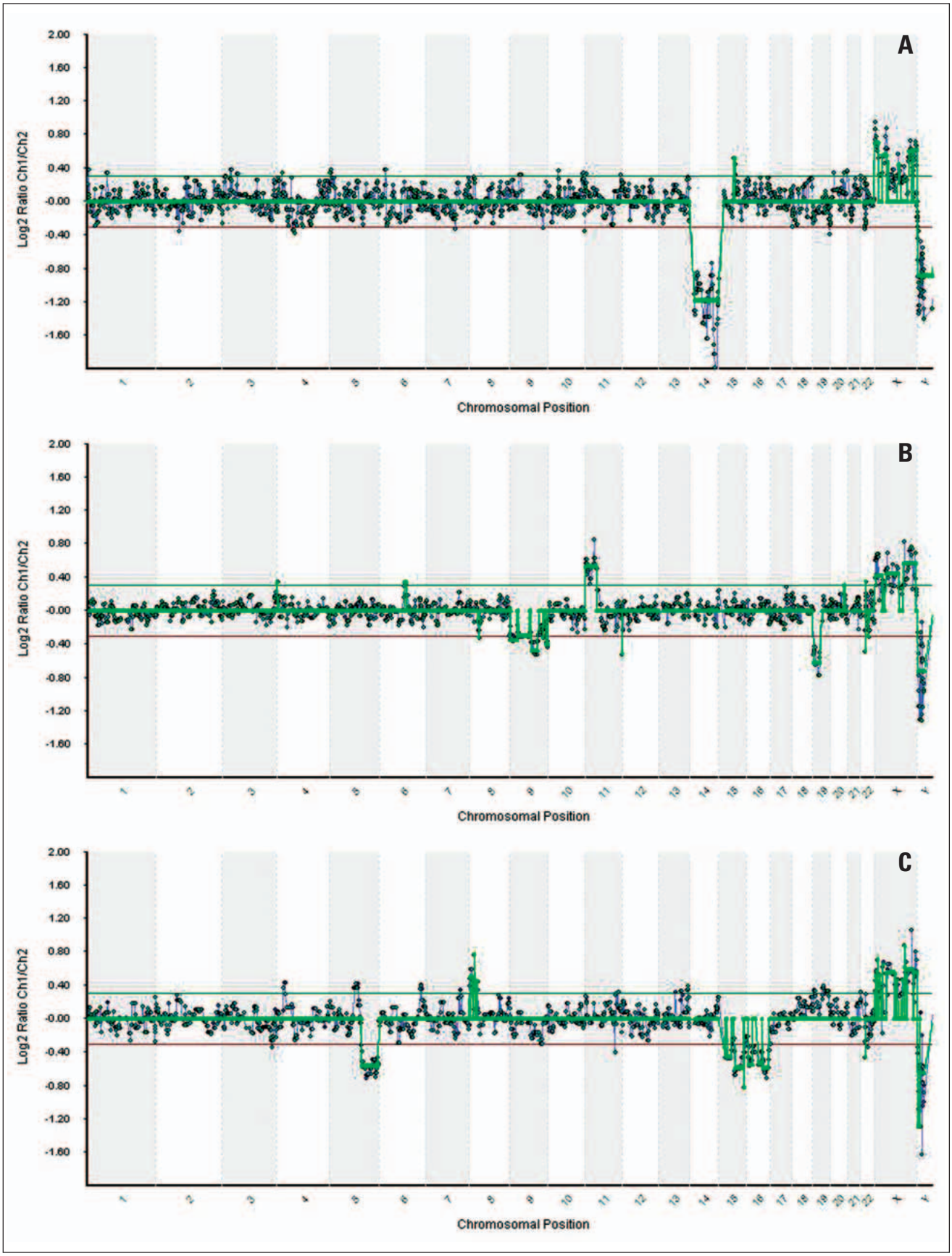


Abbildung 1: Scan-Auswertungsbeispiele für die 3 vorgestellten Translokationen. **(A):** Verlust zweier Chromatiden 14 im 2. Polkörper einer Eizelle bei Vorliegen einer balancierten mütterlichen Robertson'schen Translokation 45,XX,rob(13;14)(q10;q10). **(B):** Zugewinn einer Chromatide 11p und Verlust einer Chromosoms 19p sowie einer Chromatide für Chromosom 9 im 1. Polkörper bei Vorliegen einer balancierten mütterlichen reziproken Translokation 46,XX,t(11;19)(p10;p10). **(C):** Zugewinn einer Chromatide 8p und Verlust einer Chromatide 5q sowie je einer Chromatide für die Chromosom 15 und 16 im 1. Polkörper bei Vorliegen einer balancierten mütterlichen reziproken Translokation 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2). **A:** Robertson'sche Translokation 45,XX,rob(13;14)(q10;q10) **B:** Reziproke Translokation 46,XX,t(11;19)(p10;p10) **C:** Reziproke Translokation 46,XX,t(5;8)(q22;p11.2)

dem herkömmlich verwendeten FISH-kit für 5 Chromosomen nicht nachweisbar sind. Eine klinische Relevanz wäre in jedem Fall für die Patientin mit der Robertson'schen Translokation gegeben, da hier 4 Eizellen für andere als die Translokationschromosomen aneuploid waren und bei nicht durchgeführter Aneuploidiediagnostik möglicherweise zum Transfer verwendet worden wären.

Fazit

Der erfolgreiche Einsatz der Polkörperbiopsie mit anschließender FISH-basierter Diagnostik bei Vorliegen einer balancierten Translokation bei der Frau ist in mehreren Untersuchungen dokumentiert [6, 7, 23]. Eine erweiterte Diagnostik mit nachfolgender Untersuchung aller Chromosomen mittels der array-CGH ist beim Vorliegen einer weiblichen Translokation immer dann sinnvoll, wenn eine ausreichende Anzahl an BAC-Klonen die an der Translokation beteiligten distalen Chromosomenabschnitte abdecken. Eizellen mit unbalancierten Translokationen als auch Fehlverteilungen anderer Chromosomen können frühzeitig erkannt werden. Die Polkörperbiospie in Kombination mit der array-CGH ist auch in Deutschland im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung machbar und gegenüber dem herkömmlichen Verfahren der 5-Sonden-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung von Vorteil.

Ist der Mann Träger einer Translokation, so kann der väterliche Beitrag hinsichtlich des entstehenden Embryos über den Weg der Polkörperdiagnostik nicht untersucht werden. Hier bietet sich in Deutschland nach dem jüngsten Urteil des BGH eine Biopsie von Trophoblast-Zellen im Blastozystenstadium an. Auch diese Diagnostik sollte dann in Kombination mit einer array-CGH erfolgen.

Relevanz für die Praxis

- Bei Vorliegen einer Translokation bei der Frau kann nach Biopsie des 1. und 2. Polkörpers und anschließender array-CGH-Diagnostik eine Fehlverteilung der Translokationschromosomen sowie Aneuploidien aller übrigen Chromosomen innerhalb von 12 Stunden ausgeschlossen werden.
- Bei Translokationsträgerinnen müssen im Rahmen einer Polkörperdiagnostik wenn möglich beide Polkörper untersucht werden.
- Das vorgestellte Vorgehen ist eine Neuheit; mangels vergleichbarer Publikationen ist eine Validierung der Methodik durch andere Arbeitsgruppen wünschenswert.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril 2004; 81: 367–73.

2. Gardner RS, GR. Chromosome Abnormaliteis and Genetic Counseling. 3rd ed. Oxford Universityy Press, New York, 2004.

3. Goossens V, Harton G, Moutou C, Traeger-Synodinos J, Van Rij M, Harper JC. ESHRE PGD Consortium data collection IX: cycles from January to December 2006 with pregnancy follow-up to October 2007. Hum Reprod 2009; 24: 1786–810.

4. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S, Balicchia B, Escudero T, Crippa A. Possible interchromosomal effect in embryos generated by gametes from translocation carriers. Hum Reprod 2002; 17: 3201–7.

5. Pujol A, Durban M, Benet J, Boiso I, Calafell JM, Egozcue J, Navarro J. Multiple aneuploidies in the oocytes of balanced translocation carriers: a preimplantation genetic diagnosis study using first polar body. Reproduction 2003; 126: 701–11.

6. Buchholz T, Clement-Sengewald A. Polkörperdiagnostik bei Translokationsträgerinnen. Med Genet 2004; 4: 6.

7. Durban M, Benet J, Boada M, Fernandez E, Calafell JM, Lailla JM, Sanchez-Garcia JF, Pujol A, Egozcue J, Navarro J. PGD in female carriers of balanced Robertsonian and reciprocal translocations by first polar body analysis. Hum Reprod Update 2001; 7: 591–602.

8. Buchholz T, Vogt U, Clement-Sengewald A. Polkörperdiagnostik in Deutschland – Erfahrungen und neue Entwicklungen. J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 4: 4.

9. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening. Reprod Biomed Online 2008; 17: 293.

10. Geraedts J, Collins J, Gianaroli L, Goossens V, Handyside A, Harper J, Montag M, Repping S, Schmutzler A. What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach! Hum Reprod 2010; 25: 575–7.

11. Jansen RP, Bowman MC, de Boer KA, Leigh DA, Lieberman DB, McArthur SJ. What next for preimplantation genetic screening (PGS)? Experience with blastocyst biopsy and testing for aneuploidy. Hum Reprod 2008; 23: 1476–8.

12. Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG, Stevens J, Rawlins M, Munne S. Preimplantation aneuploidy testing for infertile patients of advanced maternal age: a randomized prospective trial. Fertil Steril 2009; 92: 157–62.

13. Mastenbroek S, Scriven P, Twisk M, Viville S, Van der Veen F, Repping S. What next for preimplantation genetic screening? More randomized controlled trials needed? Hum Reprod 2008; 23: 2626–8.

14. Staessen C, Verpoest W, Donoso P, Haentjens P, Van der Elst J, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic screening does not improve delivery rate in women under the age of 36 following single-embryo transfer. Hum Reprod 2008; 23: 2818–25.

15. Clement Sengewald AVU, Berg FD, Kreuzer E, Lacher H, Buchholz T. Kombinierte Aneuploidie- und Translokationsdiagnostik an Polkörpern. J Reproduktionsmed Endokrinol 2005; 2: 2.

16. Munné S. Preimplantation genetic diagnosis for infertility (preimplantation genetic screening). In: Harper J (ed). Preimplantation Genetic Diagnosis. 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2009; 203–29.

17. Voullaire L, Slater H, Williamson R, Wilton L. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. Hum Genet 2000; 106: 210–7.

18. Wells D, Delhanty JD. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. Mol Hum Reprod 2000; 6: 1055–62.

19. 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.

20. Landwehr C, Montag M, van der Ven K, Weber RG. Rapid comparative genomic hybridization protocol for prenatal diagnosis and its application to aneuploidy screening of human polar bodies. Fertil Steril 2008; 90: 488–96.

21. Montag M, van der Ven K, Rosing B, van der Ven H. Polar body biopsy: a viable alternative to preimplantation genetic diagnosis and screening. Reprod Biomed Online 2009; 18 (Suppl 1): 6–11.

22. Montag M, van der Ven K, Dorn C, van der Ven H. Outcome of laser-assisted polar body biopsy and aneuploidy testing. Reprod Biomed Online 2004; 9: 425–9.

23. Munne S, Sandalinas M, Escudero T, Fung J, Gianaroli L, Cohen J. Outcome of preimplantation genetic diagnosis of translocations. Fertil Steril I2000; 73: 1209–18.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D 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**