

Patienteninformation zur Präimplantationsdiagnostik

Unter einer Präimplantationsdiagnostik (PID) versteht man die genetische Untersuchung von Embryos bzw. Eizellen vor einer Übertragung in die Gebärmutter, d. h. vor dem Eintritt einer Schwangerschaft. Voraussetzung für eine PID sind Maßnahmen der assistierten Reproduktion (künstliche Befruchtung, in-vitro-Fertilisation, IVF) mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Als Untersuchungsmaterial können die Polkörper einer Eizelle oder Trophektodermzellen eines Embryos dienen.

Polkörperdiagnostik

Polkörper entstehen bei der Eizellreifung und erlauben die Untersuchung der mütterlichen Gene und Chromosomen einer entsprechenden Eizelle. Polkörper wurden vor der Entstehung eines Embryos gebildet und können durch eine behutsame Biopsie aus der Zona pellucida (Raum zwischen Eizellwand und Eihülle) entnommen werden (Abbildung 3). Für ein verlässliches Ergebnis müssen beide Polkörper (PK1, PK2) einer Eizelle untersucht werden. Die befruchtete Eizelle wird anschließend bei einem unauffälligen Ergebnis der Polkörperdiagnostik in die Gebärmutter (Uterus) eingesetzt. Die PKD wird in Deutschland nicht durch das Embryonenschutzgesetz (ESchG) und Präimplantationsdiagnostikgesetz (PräimG) geregelt und erfordert kein Votum einer Ethikkommission.



Abbildung 1:

Polkörperbiopsie, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bernd Seifert, KITZ-Kinderwunsch Therapie im Zentrum, Regensburg).

PID nach Trophektodermbiopsie

Bei der PID nach Blastozysten- oder Trophektodermbiopsie werden Zellen eines Embryos (Trophoblasten = Trophektoderm einer Blastozyste) genetisch untersucht. Zu dem Zeitpunkt der Biopsie (meist etwa 5 Tage nach ICSI) ist der Embryo soweit differenziert, dass Zellen, die sich zum Kind (Embryoblast) entwickeln, von denjenigen Zellen unterschieden werden können, die sich zur Plazenta (Choriongewebe, Trophoblast) entwickeln. Die bei der Trophektodermbiopsie entnommenen Trophoblasten besitzen nach heutiger Kenntnislage das gleiche Erbgut wie der Embryoblast und können stellvertretend für diesen untersucht werden (Abbildung 2 und 3). Nach der Biopsie werden die Embryonen kryokonserviert (eingefroren) und die genetische Untersuchung der Trophektodermprobe durchgeführt. Diese Untersuchung erfordert die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission für PID.

PID-Zentrum München

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Zugelassenes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums
Bayerstraße 3 - 5 • D-80335 München • Tel. +49 89 30 90 886 - 0 • Fax +49 89 30 90 886 - 66
www.pid-zentrum.de • info@pid-zentrum.de • Deutsche Apotheker- und Ärztebank • Kto. 000 669 52 13 • BLZ 300 606 01
IBAN DE96 3006 0601 0006 6952 13 • SWIFT DAAEEDDXXX • USt.-ID DE288087570

PID-PI-Methode-2018-01



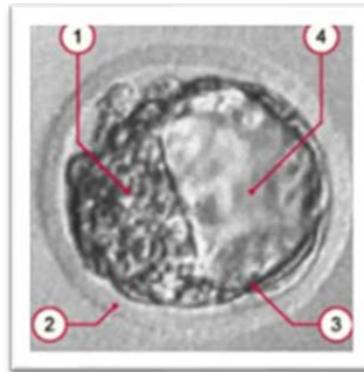
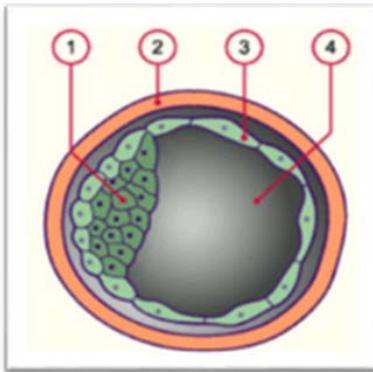


Abbildung 2:

Aufbau der Blastozyste: 1 Embryo- blast; 2 Zona pellucida; 3 Tropho- blast; 4 Blastozysten- höhle
(Quelle: www.embryology.ch)

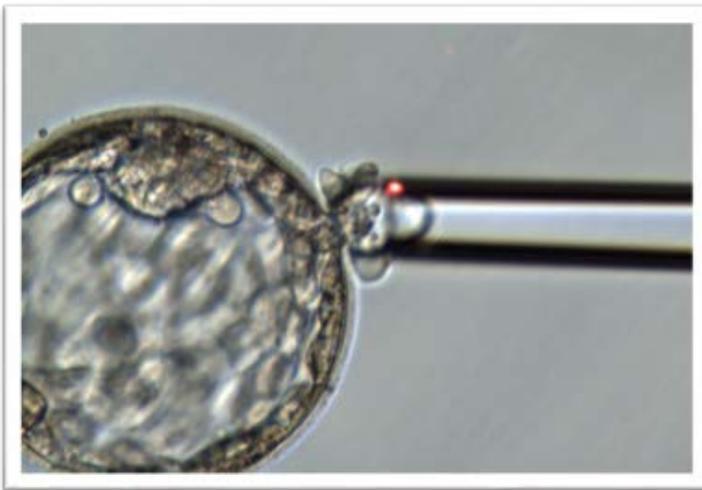


Abbildung 3:

Trophektodermbiopsie, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Bernd Seifert, KITZ-Kinderwunsch Therapie im Zentrum, Regensburg).

Das PID-Zentrum München im MGZ

Seit dem 30.06.2015 ist das MGZ ein vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege lizenziertes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik (PID-Zentrum). Wir sind dadurch berechtigt, Zellen eines Embryos nach den Vorgaben des Präimplantationsdiagnostikgesetzes (PräimpG) zu untersuchen.

Humangenetische Beratung

Vor einer PID muss das Paar im Rahmen einer humangenetischen Beratung über die Möglichkeiten und Risiken der genetischen Untersuchung aufgeklärt werden. Ein Facharzt für Humangenetik prüft, ob eine PID für die in der Familie vorliegende Genmutation oder Chromosomenveränderung angeboten werden kann. Sie erhalten von uns einen Kostenvoranschlag für die geplante PID sowie alle notwendigen Unterlagen, die bei der Bayerischen Ethikkommission eingereicht werden müssen. Bei der Antragstellung unterstützen wir Sie natürlich gerne und reichen den vollständigen Antrag zusammen mit unserem ärztlichen Gutachten gerne für Sie ein.

PID-Zentrum München

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Zugelassenes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums

Bayerstraße 3 - 5 • D-80335 München • Tel. +49 89 30 90 886 - 0 • Fax +49 89 30 90 886 - 66

www.pid-zentrum.de • info@pid-zentrum.de • Deutsche Apotheker- und Ärztekbank • Kto. 000 669 52 13 • BLZ 300 606 01

IBAN DE96 3006 0601 0006 6952 13 • SWIFT DAAEEDDXXX • USt.-ID DE288087570

PID-PI-Methode-2018-01



Psychosoziale Beratung

Neben der humangenetischen Beratung ist eine unabhängige Beratung zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen einer PID erforderlich (Anlage 2 des Antrags). Die Beratung muss erfolgen, bevor sie einen Antrag bei der Ethikkommission einreichen und kann zum Beispiel vom / von der betreuende/n Gynäkologin/en durchgeführt werden.

Votum der Ethikkommission

Für eine PID nach Trophektodermbiopsie ist ein Antrag bei der Bayerischen Ethikkommission für Präimplantationsdiagnostik erforderlich. Sind die Voraussetzungen für eine PID erfüllt, kann eine Diagnostik im PID-Zentrum München durchgeführt werden.

Untersuchungsmethoden

Sowohl Veränderungen eines einzelnen Gens als auch Chromosomenveränderungen können im Rahmen einer Präimplantationsdiagnostik oder Polkörperdiagnostik untersucht werden.

Monogene Erkrankungen: Untersuchung von Veränderungen einzelner Gene

Unter einer monogenen Erkrankung versteht man eine Erkrankung, die durch die Veränderung (Mutation) eines einzelnen Gens verursacht wird (Einzelgenerkrankungen). Für die PID zur Untersuchung monogener Erkrankungen werden unterschiedliche Methoden, wie beispielsweise Multiplex-PCR und Sequenzanalyse eingesetzt. Die familiäre Mutation wird meist direkt sequenziert und zusätzlich mit sogenannten Marker-Sequenzen (Kennsequenzen), die mit der Mutation eng gekoppelt sind und für jedes Paar spezifisch sein müssen, abgesichert. Für diese Untersuchung ist es notwendig, für jedes Paar ein spezifisches Untersuchungsverfahren zu etablieren. Dieses Vorgehen ist sehr aufwändig und erfordert durchschnittlich 3-6 Monate.

Eine zweite Untersuchungsmethode, das sogenannte Karyomapping, nutzt die Microarray-Technologie mit der sogenannten SNP-Genotypisierung. Dabei werden Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) verwendet, um den elterlichen Ursprung der Chromosomen im Embryo zu identifizieren. Dieses Verfahren ist universell einsetzbar. Es ist daher nicht notwendig, für jedes Paar die Untersuchung individuell zu etablieren. Jedoch ist es notwendig, vor einer geplanten PID eine Untersuchung des Paares selbst und des Indexpatienten durchzuführen. Sollte keine Blutprobe eines Indexpatienten vorliegen, kann die Untersuchung weiterer Familienmitglieder notwendig sein.

Mit dieser Methode können auch Hinweise auf Fehlverteilungen der Chromosomen festgestellt werden. Für den Fall, dass Sie über solche Ergebnisse informiert werden möchten, müssen Sie dies auf der Einwilligung in die PID vermerken. Die Ethikkommission muss dann auch über diese Untersuchung der Chromosomen entscheiden. Unter Umständen können durch die Bestätigung eines auffälligen Befundes mit einer zweiten unabhängigen Methode zusätzliche Kosten entstehen.

Untersuchung von Chromosomenveränderungen

Balancierte (ausgeglichene) Chromosomenveränderungen kommen mit einer Häufigkeit von etwa 1:500 in der Bevölkerung vor. Dazu gehören zum Beispiel reziproke Translokationen (Abbildung 4) und Robertsonsche Translokationen (Häufigkeit bis 1:1000, Abbildung 5), bei denen es sich um die Fusion ganzer Chromosomenarme der Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22 handelt.

Träger solcher Chromosomenveränderungen, die selbst gesund sind, haben ein erhöhtes Risiko für Nachkommen mit einem unbalancierten (unausgeglichene) Erbgut, was die Ursache für wiederholte (habituelle) Fehlgeburten oder für Kinder mit Fehlbildungen sein kann. Daher sollten vor jeder IVF-Maßnahme bei Paaren mit habituellen Fehlgeburten die Chromosomen des ratsuchenden Paares untersucht werden.

PID-Zentrum München

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Zugelassenes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums
Bayerstraße 3 - 5 • D-80335 München • Tel. +49 89 30 90 886 - 0 • Fax +49 89 30 90 886 - 66
www.pid-zentrum.de • info@pid-zentrum.de • Deutsche Apotheker- und Ärztekammer • Kto. 000 669 52 13 • BLZ 300 606 01
IBAN DE96 3006 0601 0006 6952 13 • SWIFT DAAEEDDDXXX • USt.-ID DE288087570

PID-PI-Methode-2018-01



Bei Vorliegen einer balancierten Chromosomenveränderung kann eine Präimplantationsdiagnostik angeboten werden.

Der Chromosomensatz der Polkörper oder des Embryos wird mit einer sogenannten Next-Generation Sequencing-Diagnostik (NGS) ermittelt, die den Nachweis oder den Ausschluss eines Verlustes oder eines Zugewinns von Chromosomen- oder Chromosomenabschnitten als Folge der beim Paar vorliegenden Chromosomenveränderung ermöglicht.

Gleichzeitig können auch zahlenmäßige Fehlverteilungen (Aneuploidien) aller anderen Chromosomen untersucht werden. Daher können bei dieser Untersuchungsmethode Zufallsbefunde erhoben werden, die mit der ursprünglichen Fragestellung nicht in Zusammenhang stehen. Diese chromosomalen Veränderungen, die im Rahmen der Diagnostik festgestellt werden können (meist Trisomien oder Monosomien eines oder mehrerer Chromosomen) würden nach heutigem Kenntnisstand zu einem frühen Kindstod in der Schwangerschaft führen.

Wir bitten daher in diesem Zusammenhang um Mitteilung, ob sie über solche Ergebnisse, die mit der eigentlichen Fragestellung nicht in direktem Zusammenhang stehen, informiert werden möchten und dies auf der Einwilligung in die Präimplantationsdiagnostik zu vermerken.

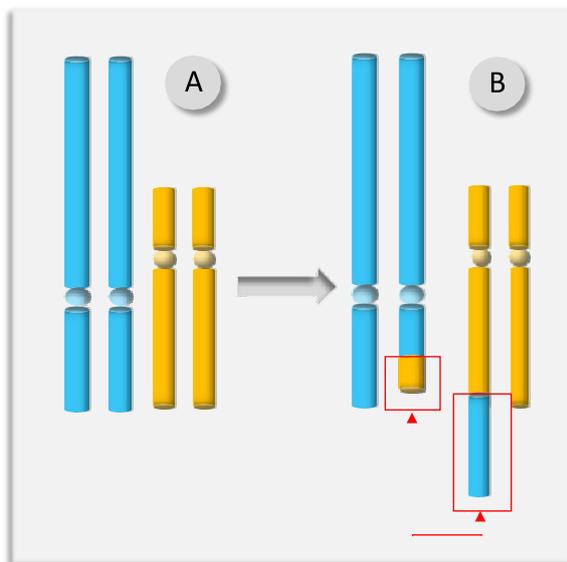


Abbildung 4:
Schematische Darstellung einer balancierten reziproken Translokation:
A. Zwei normale Chromosomenpaare;
B. zwei Chromosomenpaare mit balancierter reziproker Translokation

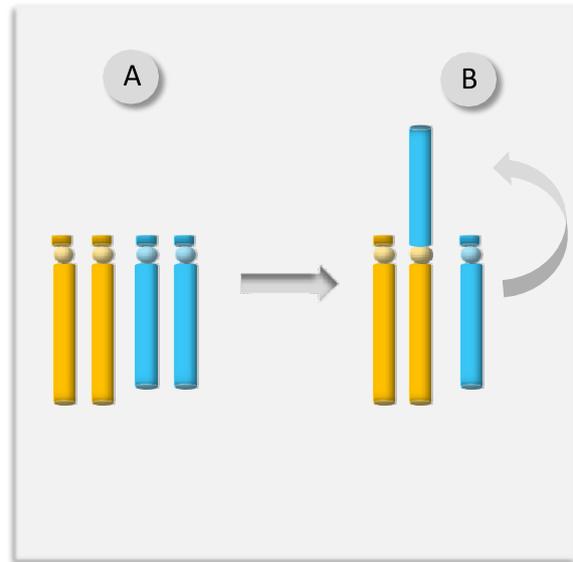


Abbildung 5:
Schematische Darstellung einer Robertsonschen Translokation:
A. Zwei normale Chromosomenpaare;
B. Chromosomenpaare mit Robertsonscher Translokation

PID-Zentrum München

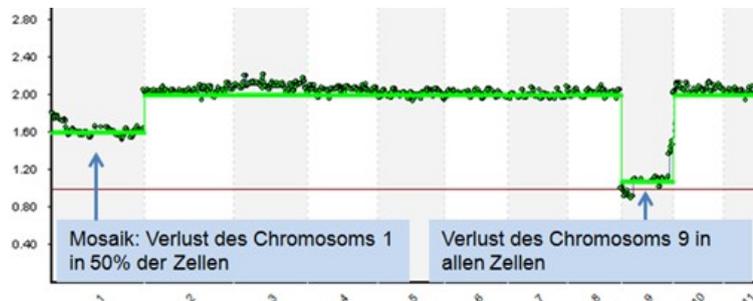
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Zugelassenes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums
Bayerstraße 3 - 5 • D-80335 München • Tel. +49 89 30 90 886 - 0 • Fax +49 89 30 90 886 - 66
www.pid-zentrum.de • info@pid-zentrum.de • Deutsche Apotheker- und Ärztebank • Kto. 000 669 52 13 • BLZ 300 606 01
IBAN DE96 3006 0601 0006 6952 13 • SWIFT DAAEEDDXXX • USt.-ID DE288087570

PID-PI-Methode-2018-01

Was versteht man unter Mosaikbefunden?

Im Rahmen einer NGS-Untersuchung für Chromosomenveränderungen kann auch festgestellt werden, ob in allen untersuchten Zellen der gleiche Chromosomensatz (Karyotyp) vorliegt oder ob einige Zellen einen normalen Karyotyp aufweisen und andere einen veränderten. Man spricht dann von einem Mosaikbefund.



Wie werden Mosaikbefunden beurteilt?

Wenn in den untersuchten Zellen des Trophektoderm ein Mosaikbefund vorliegt, bedeutet dies nicht zwangsläufig, dass in den Zellen, die sich zum Kind entwickeln (dem Embryoblasten), der gleiche Mosaikbefund vorliegt, oder ob die Zellen des Embryoblasten normal oder chromosomal verändert sind.

Bisherige Daten zeigen, dass auch der Transfer eines Embryos mit Mosaikbefund in etwa der Hälfte der Fälle zur Geburt eines gesunden Kindes führen kann. In der etwa gleichen Anzahl der Fälle führte die Übertragung eines solchen Embryos entweder nicht zu einer Schwangerschaft oder zu einer Fehlgeburt in der Frühschwangerschaft. Dies ist auch abhängig davon, wie viele und welche Chromosomen betroffen sind und wie hoch der Anteil an veränderten Zellen ist. Ist er 80% und höher, wird das Ergebnis als auffällig gewertet, dieser Embryo wird nicht für einen Transfer empfohlen. Liegt der Anteil unter 20%, wird das Ergebnis als normal gewertet und der Embryo kann für einen Transfer empfohlen werden. Bei einem Anteil veränderter Zellen zwischen 20 und 80% wird anhand der betroffenen Chromosomen im Einzelfall entschieden. Zum Beispiel haben Embryonen mit einem Mosaik einer Trisomie der Chromosomen 13, 18 und 21 die niedrigste Priorität für eine Transferempfehlung. Embryonen mit einem Mosaik einer Monosomie 9 eine höhere Priorität.

Ergänzende Informationen

Wie bei jeder diagnostischen Maßnahme besteht auch bei der Präimplantationsdiagnostik trotz größter Sorgfalt ein methodisch bedingtes Restrisiko von ca. 2-5% für eine Fehldiagnose. Durch die umfangreiche Optimierung des Testsystems haben wir die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis auf ein methodisch nicht zu vermeidendes Minimum reduziert, vollständig auszuschließen ist es jedoch nicht. Nach abgeschlossener Präimplantationsdiagnostik kann es auch vorkommen, dass kein Embryo transferiert werden kann, da alle Eizellen oder Embryonen betroffen sind oder sich nicht weiter entwickelt haben.

Nach eingetretener Schwangerschaft wird in jedem Fall eine pränatale Diagnostik (Fruchtwasseruntersuchung) zur Sicherung des Untersuchungsergebnisses empfohlen.

Kosten der Untersuchung

Die Kosten einer Präimplantationsdiagnostik werden bisher nicht als Regelleistung von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und müssen von den Ratsuchenden selbst getragen werden.

PID-Zentrum München

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder, PD Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ

Zugelassenes Zentrum für Präimplantationsdiagnostik des MGZ – Medizinisch Genetischen Zentrums
Bayerstraße 3 - 5 • D-80335 München • Tel. +49 89 30 90 886 - 0 • Fax +49 89 30 90 886 - 66
www.pid-zentrum.de • info@pid-zentrum.de • Deutsche Apotheker- und Ärztebank • Kto. 000 669 52 13 • BLZ 300 606 01
IBAN DE96 3006 0601 0006 6952 13 • SWIFT DAAEEDDXXX • USt.-ID DE288087570

PID-PI-Methode-2018-01