

## Genetische Untersuchungen der Embryonen (preimplantation genetic testing)

Die **Präimplantationsdiagnostik** (PGT; preimplantation genetic testing) ist eine Methode zur genetischen Untersuchung der Embryonen, bevor diese in die Gebärmutter transferiert werden. Das Ziel ist es, den Embryo mit dem besten Potential für eine Schwangerschaft zu priorisieren, um dies für den Embryotransfer zu verwenden. Mit dieser Methode lassen sich die Chancen auf die Geburt eines gesunden Kindes nach künstlicher Befruchtung erhöhen, Fehlgeburten verhindern und die Weitergabe von bekannten Erbkrankheiten vermeiden.

## Ablauf der PGT

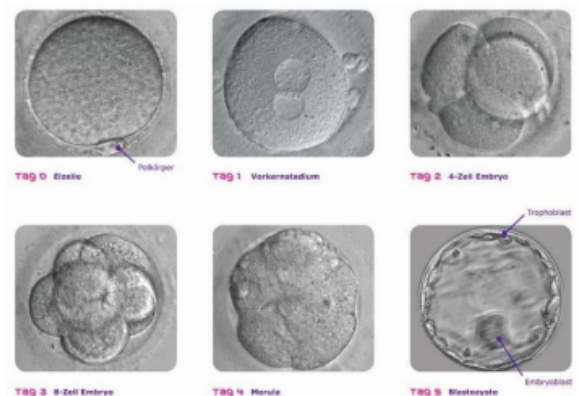
Die Präimplantationsdiagnostik ist ausschliesslich in Kombination mit einer IVF/ ICSI- Behandlung durchführbar. Nach der künstlichen Befruchtung werden einige Zellen des heranwachsenden Embryos im Labor entnommen und auf mögliche genetische Abweichungen untersucht. Nach der Zellentnahme (Biopsie), werden die Embryonen eingefroren bis die Resultate der genetischen Analyse vorliegen. Anhand dieses Berichtes und der morphologischen Qualität der Embryonen wird dann gemeinsam entschieden, welcher Embryo für einen Transfer am besten geeignet ist.

## Prinzip der Genetik

Die Embryonen werden traditionell im Labor anhand der Morphologie, d.h. anhand des «äusserlichen Aussehens» beurteilt und für den Transfer ausgewählt. Diese optischen Merkmale widerspiegeln aber nicht (immer) die genetische Qualität der einzelnen Embryonen. Eine genetische Untersuchung bietet somit zusätzlich wertvolle Informationen, welche die Selektionen eines besonders geeigneten Embryos erleichtert. Das menschliche Erbgut befindet sich im Zellkern jeder Körperzelle und besteht aus DNS (engl. DNA) und ist in Chromosomenpaaren organisiert. Bei dem normalen Befruchtungsvorgang kommen 23 Chromosomen vom Spermium mit 23 Chromosomen der Eizellen zusammen, womit dann der resultierende Embryo 46 Gesamtchromosomen (bedeutet sie sind «euploid») aufweist. Rund 200'000 Gene sind auf den Chromosomen lokalisiert und bestimmen die Merkmale eines Lebewesens. Änderungen in diesen Sequenzen, sowie eine falsche Verteilung der je 23 Chromosomen können Probleme für die Fruchtbarkeit bedeuten und u.U. Erbkrankheiten verursachen.

## PGT durch Embryobiopsie

Um eine solche genetische Untersuchung durchzuführen, müssen den Embryonen einige Zellen entnommen werden. Das Verfahren der Embryobiopsie wird schon seit über 20 Jahren angewandt, hat sich aber stetig weiterentwickelt. Gemäss heutigem Stand wird mittels der sogenannte Trophektodermbiopsie 5-10 Zellen des Blastozysten am Tag 5 oder Tag 6 entnommen. Die Biopsie erfolgt strikt an den Zellen, die sich zum Mutterkuchen entwickeln werden (Trophoblast) ohne dass der Embryoblast (derjenige Anteil, der sich später zum Kind entwickeln wird) dabei verletzt wird. Die entnommenen Zellen werden dann für die genetische Analyse in ein externes Labor verschickt. Nach der Biopsie werden die Embryonen eingefroren (kryokonserviert) bis die Resultate der genetischen Analyse vorliegen. Anhand dieser Resultate und der morphologischen Qualität der Embryonen wird dann entschieden, welcher Embryo für den Transfer in die Gebärmutter am besten geeignet ist. Für diese genetische Analyse arbeiten wir mit Genetica AG zusammen, die den Sitz hier in Zürich haben. Damit ist gewährleistet, dass eine rasche und hürdenfreie Probenübermittlung stattfinden kann. Genetica AG ist ein Zentrum für humangenetische Diagnostik und Beratung mit langjähriger Erfahrung im Bereich der vorgeburtlichen Diagnostik, in der Analyse von Erbkrankheiten und Abstammungsuntersuchungen. Für die genetische Beratung stehen mehrere Spezialisten zur Verfügung (mehr Infos unter [www.genetica-ag.ch](http://www.genetica-ag.ch)).



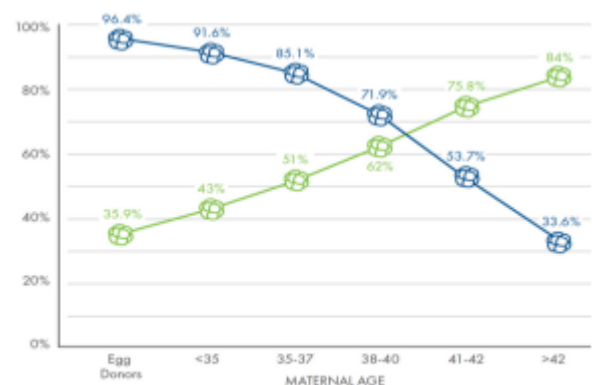
## Die 3 Varianten der PGT

Es gibt drei Formen von PGT, die sich jeweils in der Fragestellung der genetischen Analyse unterscheiden.

### PGT-A - als Screening auf numerische Anomalien der Chromosomen (Aneuploidie)

Das Ziel von PGT-A ist es, euploide (gesunde) Embryonen zu identifizieren, um diese für den Embryotransfer zu priorisieren. PGT-A bezeichnet das systematische Screening von Embryonen auf neu aufgetretene (altersbedingte) genetische Defekte (sog. Aneuploidien) und zeigt, welche Embryonen die korrekte Anzahl an Chromosomen aufweisen. Diese Aneuploidien sind für die überwiegende Mehrheit der spontanen Fehlgeburten und erfolglosen IVF-Versuchen verantwortlich. Durch das Identifizieren von normalen (euploiden) Embryonen kann PGT-A zu einer Erhöhung der Implantationsrate pro Transfer, einer Verringerung der Fehlgeburtenrate und einer Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Geburt eines gesunden Babys führen.

Das fehlende oder zusätzliche Chromosom kann entweder auf einen Fehler in der Eizelle, ein defektes Spermium oder einem späteren Fehler in der Zellteilung zurückzuführen sein. Ein häufiges Beispiel für eine Chromosomenanomalie ist das Down-Syndrom, das durch drei statt zwei Kopien von Chromosom 21 verursacht wird (Trisomie 21). Die Wahrscheinlichkeit aneuploide Embryonen zu haben steigt mit dem Alter der Mutter deutlich an, was die biologische Grundlage der steil abnehmenden Fruchtbarkeit wie auch der zunehmenden Häufigkeit von Fehlgeburten jenseits von 35 Jahren erklärt.



**Der Anteil an aneuploiden Embryonen (grün) steigt mit dem Alter der Frau und somit sinkt auch die Wahrscheinlichkeit auf einen euploiden Embryo (blau).**

Ob eine Indikation für PGT-A besteht, wird mit dem behandelnden Arzt unter Berücksichtigung der reproduktionsmedizinischen Anamnese besprochen. Folgende Faktoren sind mögliche Indikationen:

- Fortgeschrittenes mütterliches Alter
- Rezidivierendes Implantationsversagen (IVF-Fehlversuche)
- Schwerer männlicher Faktor
- Habituelle Aborte

### PGT-M - für monogene Anomalien

Diese Methode richtet sich an Paare mit bekannter genetischer Vorbelastung, z.B. einer Erbkrankheit. Wenn die Sequenz eines Gens durch eine Veränderung (eine sogenannte Mutation) verändert wird, kann eine genetische Erkrankung auftreten. Solche Mutationen können in Familien von Generation zu Generation übertragen werden, gelegentlich Generationen überspringen oder plötzlich bei einem Individuum neu auftreten (Neumutation). PGT-M kommt dann zum Zuge, wenn die Vererbung einer schweren monogenen Krankheit befürchtet wird, z.B. Cystische Fibrose, Huntington-Krankheit. Die Embryonen werden auf die spezifische genetische Erkrankung, für die der Mann und/oder die Frau bekannte Trägerin ist, untersucht um dann einen Embryo ohne diese genetische Auffälligkeit für den Embryotransfer auszuwählen. Damit wird das Risiko, die Krankheit auf die Nachkommen zu übertragen drastisch reduziert und hilft Paaren mit einer belasteten familiären Vorgeschichte, Schwangerschaftsabbrüche bei auffälliger Pränataldiagnostik zu vermeiden.

Genetische Erkrankungen können auf verschiedene Weise vererbt werden, da die meisten Gene paarweise vorkommen, und von jeweils Eizelle und Spermium stammen. Eine dominante genetische Erkrankung wird durch eine Mutation in einer Kopie eines Gens verursacht. Das Risiko, für einen von der Krankheit betroffenen Elternteil, diese auf ein Kind zu übertragen, beträgt 50%. Eine rezessive genetische Erkrankung wird durch eine Mutation in beiden Kopien eines Gens verursacht. Die Mehrheit der Träger ist gesund, da eine normale Kopie normalerweise ausreicht, um die Krankheit zu verhindern. Zwei Trägereltern haben ein Risiko von 25%, ein Kind mit der Erbkrankheit zu bekommen. Geschlechtsgebundene genetische Erkrankungen werden durch Mutationen auf den X- oder Y-Chromosomen verursacht. Das Risiko für eine Mutter, die Trägerin einer rezessiven geschlechtsgebundenen Krankheit ist, einen Sohn mit der Erkrankung zu haben, beträgt 50%.

Ob eine PGT-M sinnvoll und rechtmässig ist, wird in jedem Einzelfall individuell überprüft.

## PGT-SR - für strukturelle Anomalien der Chromosomen (structural rearrangement)

Bei dieser PGT-Form werden die Chromosomen auf Defekte, sogenannte strukturelle Rearrangements, untersucht und sind daher geeignet, wenn ein Elternteil z.B. eine bereits bekannte chromosomale Translokation aufweist. Solche Rearrangements können durch einen Bruch von Chromosomensträngen und einer anschliessend fehlerhaften Vereinigung der Chromosomensegmente entstehen, was nachfolgend zu Unfruchtbarkeit oder Fehlgeburten führen kann.

## Voraussetzungen für PGT-M und PGT-SR

PGT-M und PGT-SR können nur eingesetzt werden, wenn die Analyse technisch möglich ist und die gesetzlich vorgeschriebenen Zulässigkeitskriterien erfüllt sind. Daher wird jeder Einzelfall von Fachpersonen in einem PGT-Gremium (Ethik-Board) besprochen und die Rechtmässigkeit gemäss dem medizinischen Fortpflanzungsgesetz (FmedG) geprüft, welches voraussetzt, dass es sich um eine identifizierte schwere, unheilbare und früh auftretende Krankheit handelt.

## Risiken und Limitationen

Die PGT kann keine gesunde Schwangerschaft garantieren oder das Risiko für Fehlgeburten, Totgeburten oder die Geburt eines Kindes mit Anomalien gänzlich ausschliessen. Einige Erkrankungen sind zudem multifaktoriell und können nicht durch die Analyse der Genetik diagnostiziert werden, da die genaue Ursache nicht bekannt ist (z.B. Autismus, Diabetes und weitere). Es gibt auch Embryonen, die eine heterogene Zellzusammensetzung aufweisen (sogenannte Mosaik), d.h. nicht alle Zellen weisen die gleichen genetischen Informationen auf, so dass Testresultate nicht immer eindeutig ausfallen. Zudem kann eine Biopsie nur durchgeführt werden, wenn sich die Embryonen in geeigneter Qualität bis zum Blastozystenstadium entwickeln. Es gibt auch Hinweise darauf, dass die Einnistungschancen der Embryonen durch die Biopsie selbst in einigen seltenen Fällen beeinträchtigt werden könnte.

