

## **PGT-A**

Präimplantationsdiagnostik für  
chromosomale Aneuploidien





## Chromosomale Aneuploidien und PGT-A

In unseren Zellkernen finden sich 46 Chromosomen bzw. 23 Chromosomenpaare. Von jedem Paar wird ein Chromosom von der Mutter und eines vom Vater an das Kind vererbt. Während der Reifung der Gameten (Eizellen und Spermien) werden die 46 Chromosomen so aufgeteilt, dass die Eizelle und das reife Spermium jeweils 23 Chromosomen enthalten. Dies gewährleistet, dass die erste Zelle des zukünftigen Embryos nach der Befruchtung 46 Chromosomen enthält. Der Prozess, durch den die Chromosomen halbiert werden, wird **Meiose** genannt.

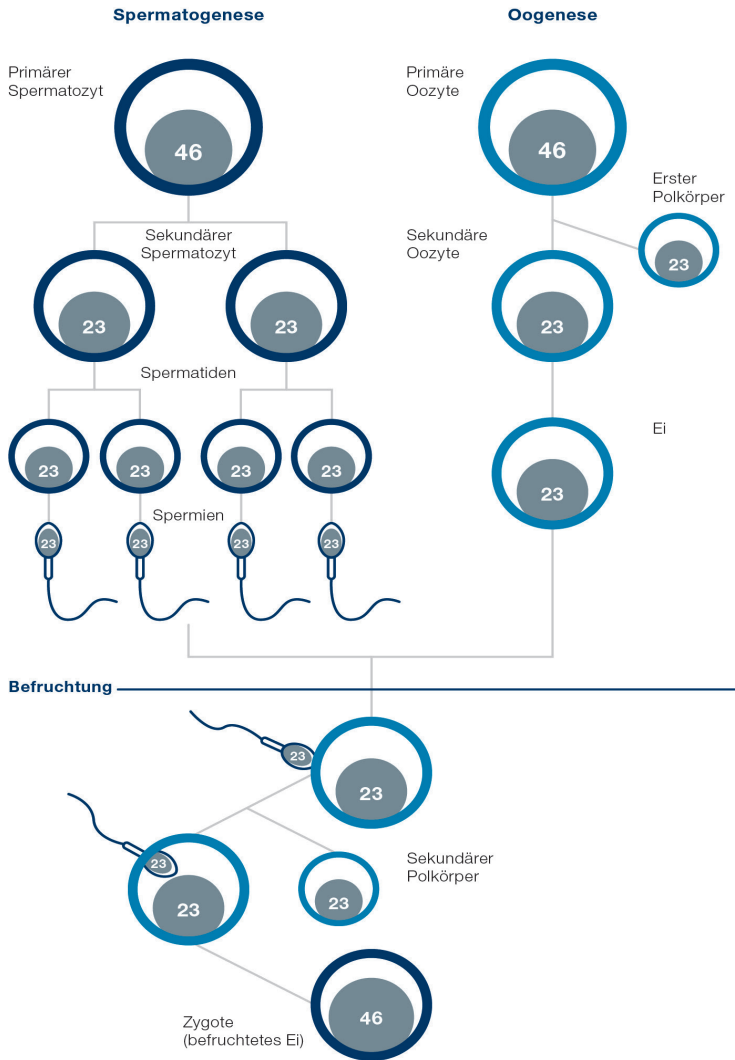


Abb. 1: Reifung von Spermien und Eizellen und die Befruchtung

Während der Meiose können Fehler auftreten; in solchen Fällen enthält die Eizelle oder das Spermia am Ende der Gametogenese eine andere Chromosomenzahl als 23.

Wenn eine **aneuploide** Eizelle (die eine falschen Anzahl von Chromosomen enthält) befruchtet wird, bildet sich eine aneuploide **Zygote** (die erste Zelle des zukünftigen Embryos), d. h. mit einer Anzahl von Chromosomen, die kleiner oder grösser als 46 ist. Dasselbe passiert, wenn ein aneuploides Spermatozoon eine **euploide** Eizelle befruchtet (d. h. mit einer korrekten Anzahl von Chromosomen).

### Meiose – Teilungsfehler

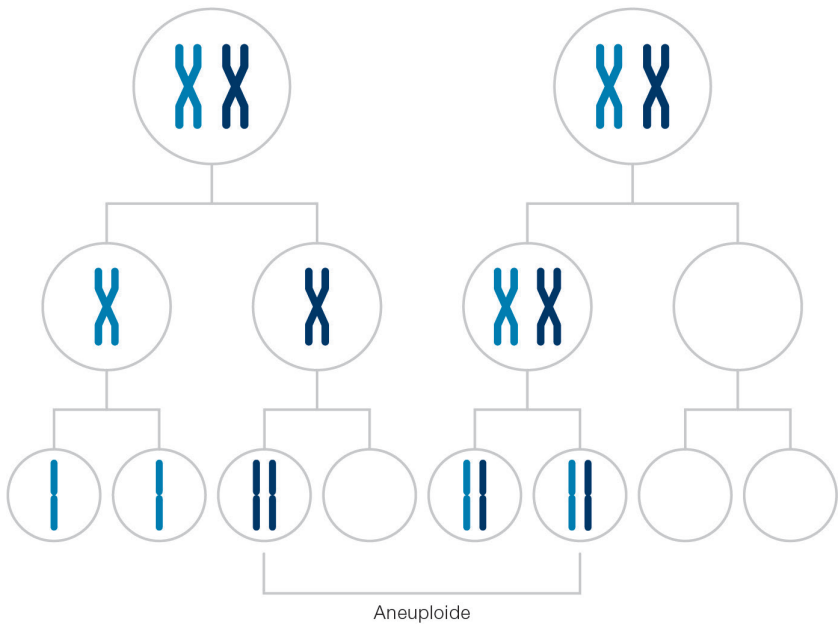


Abb. 2: Fehler beim Teilungsvorgang der Chromosomen während der Meiose

## Meiose Fehler – Befruchtung

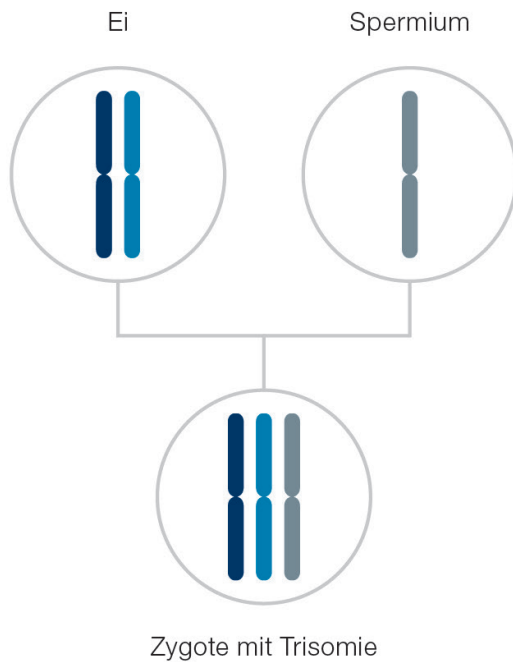


Abb. 3: Befruchtung mit einem aneuploiden Gameten

Das Schicksal eines aneuploiden Embryos besteht in den allermeisten Fällen darin, dass seine Entwicklung frühzeitig endet, er sich also entweder nicht in der Gebärmutter der Mutter einnisten kann, oder er nistet sich ein, wird dann aber als frühe Fehlgeburt ausgestossen.

**Aneuploidien sind die häufigste Ursache für Fehlgeburten im ersten Schwangerschaftsdrittel, und sie hängen eng mit dem Alter der Mutter zusammen.**

Die meisten Aneuploidien entstehen durch einen Fehler bei der Reifung der Eizellen und nur ein geringer Anteil durch einen Fehler bei der Reifung der Spermien.

Wie bereits erwähnt, hängt die Entstehung einer aneuploiden Eizelle eng mit dem Alter der Mutter zusammen: Ab einem gewissen Alter der Frau neigen die Eizellen eher dazu, Fehler bei der Teilung der Chromosomen zu verursachen. Dies ist der Grund, weshalb die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Down-Syndrom (Trisomie des Chromosoms 21) zu bekommen, mit zunehmendem Alter der Mutter höher wird.

Dabei muss jedoch beachtet werden, dass nur sehr wenige Fälle von Aneuploidie mit dem Leben vereinbar sind; zu diesen gehören das Down-Syndrom (47,XX+21; 47,XY+21), das Klinefelter-Syndrom (47,XXY) und das Turner-Syndrom (45,X).

## Mosaikbildung

Wir erwähnten zuvor Fehler, die während der Meiose auftreten, also der Chromosomenteilung während der Reifung der Gameten. Es ist auch möglich, dass die Aneuploidie nicht in allen Zellen des Embryos vorliegt, sondern nur in einigen. In diesem Fall sprechen wir von einem **Mosaik**.

Ein Mosaikembryo enthält sowohl euploide als auch aneuploide Zellen. Dies geschieht, wenn der Fehler nicht bereits in der ersten Zelle (d. h. in einem der beiden Gameten) vorliegt, sondern während den folgenden Zellteilungen des Embryos auftritt. Der Zellteilungsprozess wird **Mitose** genannt.

### Mosaikbildung



● Euploide Zelle      ● Aneuploide Zelle

**Vorhandensein von zwei oder mehr Zellpopulationen mit unterschiedlichen Genotypen in einem einzelnen Embryo**

Abb. 4: Mosaikembryo



Ein Fehler in der Mitose ist der Ausgangspunkt für die Entstehung des Mosaiks. Wenn der Fehler bei den ersten Teilungen des Embryos auftritt, kommt es zu einem Mosaik mit «hohem Prozentsatz», d. h. fast alle Zellen des Embryos sind aneuploid. Wenn der Fehler bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Embryonalentwicklung auftritt, ergibt sich ein Mosaik mit «geringerem Prozentsatz».

Das Mosaik im Embryonenmosaik muss nicht immer beim Fötus und dann auch beim Baby vorhanden sein. Es hängt alles davon ab, wann und wo der Fehler auftritt.

- Abbildung 5 zeigt drei Embryonen im Stadium der Blastozyste. Die Blastozyste wird zwischen dem 5. und 6. Tag nach der Befruchtung gebildet. Zu diesem Zeitpunkt besteht der Embryo aus einer inneren Masse und einer äusseren Hülle. Die innere Masse (Inner cell mass, ICM) bildet den Fötus, während die äussere Hülle, Trophektoderm (TE) genannt, die Plazenta bildet. Die innere Masse besteht aus einigen Dutzend Zellen, während das Trophektoderm aus einigen hundert Zellen besteht.
- Blastozyste A ist euploid; Blastozyste B ist Mosaik. Die Mosaikbildung ist jedoch auf das TE beschränkt, während die innere Masse euploid ist. In diesem Fall wird der Fötus euploid sein. Die Blastozyste C weist ein echtes Mosaik auf, bei dem sowohl das TE als auch die ICM Mosaik sind.

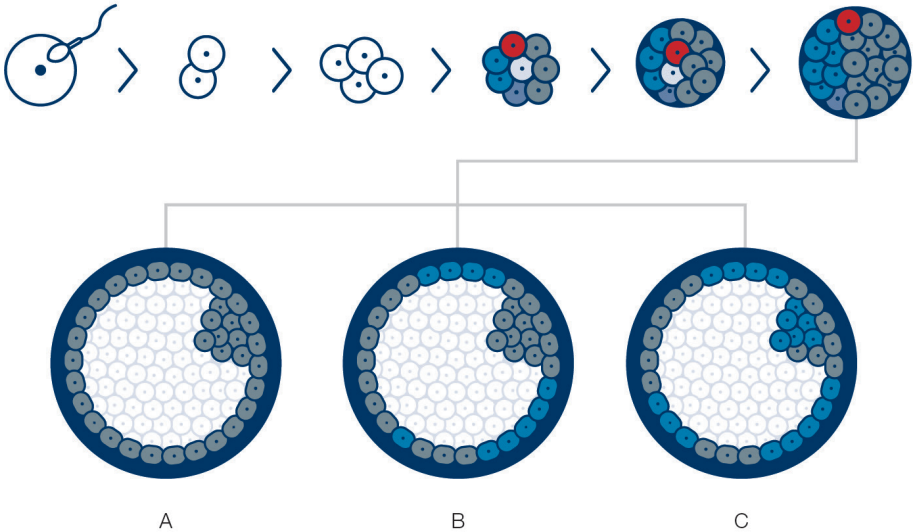


Abb. 5: Die verschiedenen Mosaikarten: a) euploider Embryo; b) auf die Plazenta beschränktes Mosaik; c) echtes Mosaik

**Die Technik zur Erkennung chromosomaler Aneuploidien – ob vollständige oder Mosaik – der Blastozysten wird als Präimplantationsdiagnostik für Aneuploidien oder auch PGT-A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies) bezeichnet.**

## **Wem wird eine PGT-A vorgeschlagen?**

**Das Ziel der PGT-A ist es, die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft nach einem IVF-Zyklus zu erhöhen.**

Bei Paaren mit Unfruchtbarkeitsproblemen können mithilfe von PGT-A euploide Embryonen ausgewählt werden, um sie in der Gebärmutter zu implantieren. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft. Die PGT-A dient daher dazu, um:

- die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft durch Transfer zu erhöhen
- das Risiko einer Spontan Fehlgeburt zu verringern
- das Risiko einer Chromosomenanomalie beim Fötus zu verringern
- die Zeit zu verringern, die benötigt wird, um eine evlutive Schwangerschaft zu erreichen.

Obwohl diese Technik bei allen Patienten angewendet werden kann, die eine assistierte Reproduktionstherapie benötigen, gibt es einige Paare, die am meisten davon profitieren. Nach den Empfehlungen der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Endocrinology) lauten die Indikationen für PGT-A:

- Fortgeschrittenes Alter der Mutter ( $\geq 36$  Jahre)
- Wiederholte Fehlgeburten
- Ausgeprägter männlicher Unfruchtbarkeitsfaktor
- Wiederkehrende Implementierungsfehler.

## Wie funktioniert die PGT-A?

Zugang zur Präimplantationsdiagnostik (PGT-A) haben unfruchtbare Paare, die sich einem Zyklus assistierter Reproduktion unterziehen müssen. Die Entscheidung, welche Therapie die beste ist, wird mit dem Gynäkologen besprochen, der das Paar behandelt.

Die PGT-A besteht darin, einige Zellen des Embryos zu entnehmen und genetisch zu analysieren, um festzustellen, ob der Embryo euploid und daher transferierbar ist, oder aneuploid und für die Implantation nicht in Frage kommt.

## Welche Zellen werden analysiert?

Am 5. Tag befindet sich der Embryo im **Blastozysten-Stadium**.

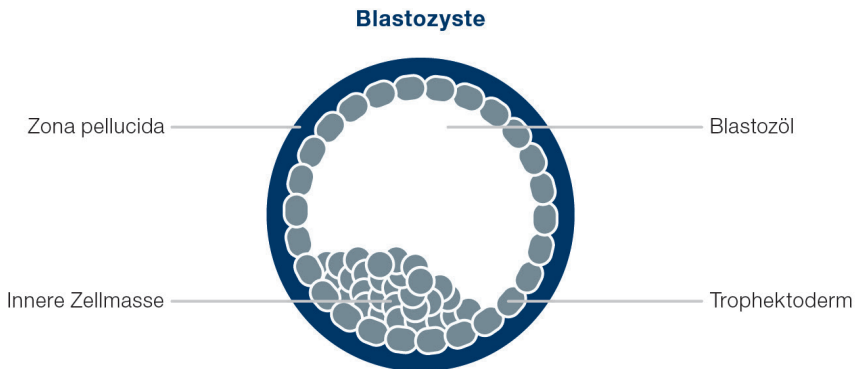


Abb. 6: Die Blastozyste

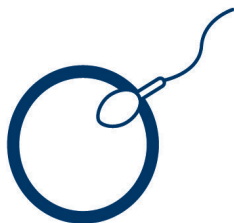
4 bis 8 Zellen werden aus dem Trophektoderm entnommen und analysiert. Diese Methode ist sehr sicher, da mit ihr die innere Zellmasse, aus der sich der Fötus entwickelt, nicht berührt wird.

## Die einzelnen Schritte

- Das Paar sucht ein Zentrum für assistierte Reproduktion auf
- Mit dem Gynäkologen wird besprochen, welche Therapie sich für das Paar am besten eignet
- Sollte die Wahl auf die In-vitro-Fertilisation (IVF) mit PGT-A fallen, wird das Paar ausführlich über die IVF-Behandlung und die genetische Analyse aufgeklärt
- Nach Entnahme der Eizellen werden diese mit den Spermien des Partners befruchtet
- Die Embryonen werden bis zum 5. Tag, also wenn sie das Blastozysten-Stadium erreicht haben, in ein Kulturmedium gelegt
- Der Embryologe entnimmt dem TE jeder Blastozyste 4-8 Zellen und legt sie in ein korrekt beschriftetes Analyseröhrchen, so dass das Ergebnis dieser Biopsie eindeutig einem bestimmten Embryo zugeordnet werden kann. Dieser Vorgang wird als **Tubing** bezeichnet
- Die Röhrchen mit den Biopsien werden an das Genetiklabor geliefert, wo die Analyse durchgeführt wird
- Während das Ergebnis abgewartet wird, werden alle Blastozysten eingefroren
- Sobald die Blastozyste anhand des genetischen Testergebnisses ausgewählt wurde, wird sie aufgetaut und im folgenden Monat in den Mutterleib übertragen. Dieser medizinische Eingriff wird als **Transfer** bezeichnet.

### IVF

Die In-vitro-Fertilisation wird durchgeführt und die entstandenen Embryonen werden inkubiert.



### Embryonenbiopsie

Ein Embryologe entnimmt jedem Embryo vorsichtig eine kleine Zellprobe.



### Embryotransfer

Falls verfügbar, wird für den Transfer ein Embryo mit normalem Chromosomensatz ausgewählt. Zusätzliche euploide Embryonen können für eine zukünftige Verwendung eingefroren werden.



### PGT-A

Die Proben werden an das PGT-Labor gesendet, die Tests werden durchgeführt und die Ergebnisse an das IVF-Zentrum weitergeleitet.



Abb. 7: Die einzelnen Schritte

## Der Gentest

Neue Technologien ermöglichen, mit sehr wenigen Ausnahmen, die Analyse aller chromosomalen Aneuploidien. Die verwendete Technik nennt sich **«Next Generation Sequencing» (NGS)**, sie ermöglicht die Amplifikation und Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms. Abbildung 8 zeigt die Darstellung der Analyse aller Chromosomen (auf der horizontalen Achse) und die Anzahl der Kopien für jedes (vertikale Achse). In diesem Fall fehlt ein Chromosom 21 (Monosomie), und es gibt ein zusätzliches Chromosom 22 (Trisomie). Alle anderen Chromosomen ausser dem X- und Y-Chromosom liegen zu zweit vor.

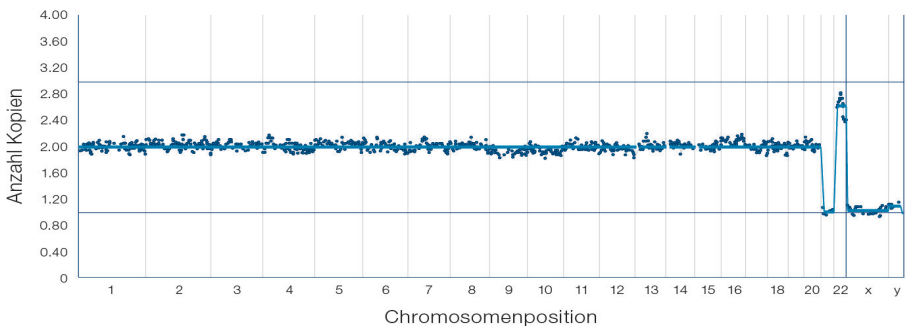


Abb. 8: Ergebnis der NGS-Technik bei einer Blastozyste mit Monosomie des Chromosoms 21 und Trisomie des Chromosoms 22.

## Welche Ergebnisse können sich aus der Analyse ergeben?

Nach der genetischen Analyse wird auf jede Blastozyste eines der folgenden Ergebnisse zutreffen:

- **Euploid** Die Blastozyste wird einen normalen euploiden Chromosomensatz besitzen, d. h. ohne fehlendes oder zusätzliches genetisches Material. Diese Blastozysten können übertragen werden, das Risiko für eine spontane Fehlgeburt ist stark reduziert.
- **Aneuploid** Die Blastozyste hat aufgrund des Vorhandenseins einer oder mehrerer Aneuploidien einen aneuploiden Chromosomensatz. In diesem Fall wird die Blastozyste nicht übertragen.
- **Mosaik** Ein oder mehrere Chromosomen können in einigen Zellen der TE-Biopsie eine Aneuploidie aufweisen, jedoch nicht in allen. Dieses Phänomen wird als Mosaik bezeichnet. In manchen Fällen ist es möglich, eine Mosaik-Blastozyste mit einem geringen Risiko, dass diese auch beim Fötus und dann beim Kind vorhanden sein wird, zu übertragen.

**Der Transfer kann nur nach genetischer Beratung durch einen Spezialisten erfolgen.**

- **Unbestimmtes Ergebnis** Aufgrund eines technischen Problems während der Biopsie oder während der genetischen Analyse kann kein Ergebnis geliefert werden. Nach Absprache mit dem Embryologen kann festgelegt werden, ob eine zweite Biopsie möglich ist.



## **Unser PGT-Labor**

- Das Labor ist gemäss der Norm ISO 17025:2018 akkreditiert
- Es ist im Besitz der Eidgenössischen Zulassung für die Durchführung jeder Art von Präimplantationsanalyse
- Sämtliche Analysen werden jährlich durch externe Qualitätskontrollen überprüft
- Die Protokolle und Befunde werden regelmässig entsprechend den fachlichen Richtlinien überprüft
- Das gesamte Verfahren (genetische Beratung, IVF, genetische Analyse des Embryos) wird vollständig in der Schweiz nach Schweizer Vorschriften durchgeführt.

**Das Labor bietet auf Anfrage eine genetische Beratung durch einen unserer Experten (Mediziner mit Fachrichtung Genetik und/oder Biologe FAMH mit Spezialisierung auf medizinische Genetik) in italienischer, französischer, deutscher und englischer Sprache an.**





## **Kontaktdaten für Informationen:**

### **SYNLAB Suisse SA**

Abteilung für Genetik

Via Pianon 7

6934 Bioggio

Telefon +41 58 400 15 10

**[genetics.ti.ch@synlab.com](mailto:genetics.ti.ch@synlab.com)**



SYNLAB Suisse SA

Sternmatt 6

6010 Kriens

[www.synlab.ch](http://www.synlab.ch)

© 2020 SYNLAB Suisse SA. Alle Rechte vorbehalten.  
Für Versehen, Fehler oder ungenaue Preisangaben wird im gesetzlich zulässigen Umfang jegliche Haftung abgelehnt. Die Texte, Bilder und Inhalte unterliegen dem Copyright von SYNLAB Suisse SA.

Ausgabe 01/2021