

Polkörperdiagnostik aus reproduktionsmedizinischer Sicht

Georg Griesinger, Askan Schultze-Mosgau und Klaus Diedrich

Klinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe,
Abteilung für gynäkologische
Endokrinologie und Reproduktions-
medizin, Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

Zusammenfassung

Die Polkörperdiagnostik ist eine Methode zur präkonzeptionellen Diagnose bestimmter monogener Erkrankungen, sowie mütterlich vererbter, struktureller Chromosomenaberrationen. Da die meisten numerischen Chromosomenstörungen während der Reifeteilung der Eizellen entstehen, wird die Polkörperdiagnostik auch als Methode zur Effizienzsteigerung der künstlichen Befruchtung angesehen. Lediglich euploide Eizellen sollen im Embryonalstadium weiterkultiviert und in die Gebärmutter transferiert werden. Da die Häufigkeit von Chromosomenfehlverteilungen in Eizellen mit zunehmendem Alter steigt, wurde die „Aneuploidie-Diagnostik“ am Polkörper bisher in erster Linie für Frauen im fortgeschrittenen reproduktiven Alter klinisch angewandt.

Schlüsselbegriffe

Polkörperdiagnostik, Präkonzeptionsdiagnostik, Präimplantationsdiagnostik

Abstract

Genetic analysis of the polar body can be a suitable approach for preimplantation genetic diagnosis of certain monogenic disorders and maternal structural chromosomal aberrations. Because most numerical chromosomal abnormalities originate from female meiosis it has also been suggested that polar body testing might be used to increase the efficiency of assisted reproduction techniques by positive selection of euploid oocytes for further in-vitro culture and transfer in the womb. Since the chance of meiotic errors in oocytes increases with age, aneuploidy screening in polar body analysis has mostly been performed for women with increased maternal age.

Key words

polar body analysis, preconception diagnosis, preimplantation genetic diagnosis

Einleitung

Der unerfüllte Kinderwunsch tritt in den Industriestaaten zunehmend häufiger auf. Nach aktuellen Zahlen sind im Jahr 2002 in Deutschland 87.044 in-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) Behandlungszyklen durchgeführt worden (DIR Jahrbuch 2002). Eine der Ursachen liegt in gesellschaftlichen Veränderungen, die das durchschnittliche Alter, in dem Frauen ihre erste Schwangerschaft anstreben, zunehmend ansteigen lässt. Geschätzte 10 % aller Partnerschaften bleiben ungewollt kinderlos. In zunehmendem Maße suchen Betroffene Hilfe durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen. Etwa die Hälfte der Paare, die sich zu einer reproduktionsmedizinischen Intervention entscheiden, bleibt jedoch auch nach mehreren Behandlungszyklen erfolglos. Die Schwangerschaftsrate nach assistierter Reproduktion ist trotz wesentlicher wissenschaftlicher und klinischer Bemühungen bisher vergleichsweise gering geblieben. Selbst bei Transfer von 2 oder 3 Embryonen im Rahmen der IVF-Behandlung liegt die mittlere Konzeptionschance pro Embryotransfer nur wenig über der geschätzten natürlichen Fertilität pro ovulatorischem Zyklus eines normal fertilen Paares. Nach Daten des deutschen IVF-Registers (DIR Jahrbuch 2002) entspricht die mittlere Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer unter den restriktiven Bedingungen des deutschen Embryonenschutzgesetzes (EschG) 24 %, die kumulative Schwangerschaftsrate nach vier Behandlungszyklen wird auf 45–65 % ge-

schätzt. Umgerechnet auf den einzelnen Embryo bedeutet dies, dass sich lediglich einer von 8 – 10 transferierten Embryonen tatsächlich in die Gebärmutter schleimhaut einnistet und eine Schwangerschaft etabliert.

Neben der geringen Effizienz ist die Kinderwunschbehandlung mit gesundheitlichen Risiken und psychischen Belastungen für das Paar, sowie beträchtlichen finanziellen Kosten und oft Folgekosten assoziiert. Eine Optimierung der Sterilitätstherapie wird daher unter mehreren Gesichtspunkten angestrebt. Das Hauptaugenmerk gilt dabei der Steigerung der Effizienz der Behandlung im Sinne der Erhöhung der Lebendgeburtrate nach IVF-Behandlung, sowie der Verminderung der Inzidenz von Mehrlingsgraviditäten.

Möglichkeiten der Effizienzsteigerung der IVF-Behandlung

Strategien zur Steigerung der Schwangerschaftsraten nach IVF-Behandlung zielen in zwei Richtungen: Einerseits gilt es, den Embryo mit dem höchsten Implantations- und Entwicklungspotential zu identifizieren, andererseits gilt es, das Endometrium optimal für die Nidation eines Embryos vorzubereiten, bzw. den Zeitpunkt der höchsten endometrialen Rezeptivität zu erkennen und für den Embryotransfer zu nutzen. Im Gegensatz zum Wissen um die Voraussetzungen und Vorgänge der Embryoimplantation ist das Wissen um den Präimplantationsembryo in den letzten Jahren sprunghaft gewachsen.

Embryonenselektion nach morphologischen Kriterien

Die wichtigsten Beiträge zur Verbesserung der Schwangerschaftsrate nach IVF wurden durch Identifizierung morphologischer Kriterien des Präimplantationsembryos, die mit der Wahrscheinlichkeit der Etablierung einer Schwangerschaft korrelieren, erzielt. Im Besonderen die Entwicklungsgeschwindigkeit, also die Zahl der Blastomeren zu einem bestimmten Zeitpunkt der Embryonalentwicklung, besitzt prädiktiven Wert für eine erfolgreiche Einnistung. Der sogenannte „Embryoscore“, ein Zahlen-

wert der die Embryonenqualität nach morphologischen Kriterien zusammenfasst, ist im Ausland Entscheidungsgrundlage für die Auswahl und die Zahl der Embryonen, die transferiert werden sollen, und die Auswahl der Embryonen, die sinnvollerweise kryokonserviert werden sollten. Die mikroskopische Beurteilung der Embryonen erlaubt einerseits eine individuelle Abschätzung der Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer Schwangerschaft, und andererseits die Auswahl jener Embryonen, die das höchste Implantationspotential besitzen. Allerdings ist die Beurteilung der Embryonalentwicklung lediglich eine indirekte und ungenaue Methode zur Abschätzung des Entwicklungspotentials eines Embryos. Selbst nach Transfer von morphologisch idealen Embryonen ist nicht in jedem Fall mit dem Eintritt einer Schwangerschaft zu rechnen, sodass davon auszugehen ist, dass andere Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit der Etablierung einer Schwangerschaft nach Embryotransfer, wie beispielsweise die genetische Ausstattung des Embryos, existieren.

Verbot der Embryonenselektion in Deutschland

Das im deutschen EschG festgelegte Verbot der Selektion und Schaffung überzähliger Embryonen führt dazu, dass in Deutschland prinzipiell die Selektion für die weitere Embryokultur noch im Stadium der unbefruchteten Eizelle erfolgen muss, da diese nicht als Embryo im Sinne des EschG gilt. Auch an der imprägnierten, unbefruchteten Eizelle kann die Implantationswahrscheinlichkeit durch eine morphologische Beurteilung (dem sogenannten „Pronucleus-scoring“) abgeschätzt werden, allerdings sind die Unterschiede im Entwicklungspotential einzelner Embryonen zu späteren Stadien der Entwicklung besser ersichtlich. Im Verbot der Embryonenselektion dürfte sich die in Deutschland vergleichsweise niedrige Schwangerschaftsrate und hohe Mehrlingsrate nach IVF-Behandlung im Wesentlichen begründen, sodass zahlreiche Anstrengungen unternommen werden, Selektionsmerkmale von Eizellen vor Syngamie (Verschmelzung der Vorkerne) zu identifizieren. Die Untersuchung

der Polkörper mittels Fluoreszenz in situ Hybridisierung auf den chromosomalen Status zielt in diese Richtung (van der Ven et al. 2002)

Grundlagen der „Aneuploidie-Diagnostik“ im Rahmen der IVF-Behandlung

Chromosomenaberrationen werden in 50-60 % aller Spontanaborte gefunden (Boue et al., 1985), wobei Monosomie X, Triploidien und Trisomien der Chromosomen 13, 15, 16, 18, 21 und 22 die überwiegende Mehrzahl der Ursachen aller klinischen Aborte ausmachen. Chromosomenfehlverteilungen entstehen de novo während der Reifeteilung der Gameten. Der einzige bekannte Risikofaktor für das Auftreten einer numerischen Aneuploidie ist das erhöhte maternale Alter.

Darüber hinaus ist mit zunehmendem mütterlichem Alter eine starke Verringerung der natürlichen Fertilität assoziiert. Laut Studien an älteren Frauen, die eine Eizelle von einer reproduktionsbiologisch jungen Frau gespendet bekommen haben, begründen nicht uterine oder endokrine Faktoren, sondern eine Verringerung der „Eizellqualität“ die mit dem Alter abnehmende Fertilität. Studien an überschüssigen Eizellen im Rahmen der IVF-Behandlung zeigten, dass in Abhängigkeit des Alters der Frau bis zu 70 % aller Eizellen aneuploid sind. Insgesamt ist die Inzidenz von Aneuploidien in Eizellen und Embryonen bei weitem höher als in klinischen Aborten, sodass vermutet wird, dass eine hohe Zahl an aneuploidien Embryonen früh in der Entwicklung arretiert, bzw. sich gar nicht erst in die Schleimhaut einnistet - und dieses die abnehmende Fertilität mit zunehmendem Alter begründet. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass auch numerische Aneuploidien, die potentiell mit dem Leben vereinbar sind, in der Mehrzahl nicht entwicklungsfähig sind. Selbst klinische Schwangerschaften, bei denen eine Trisomie 21 diagnostiziert wurde, abortieren in Abhängigkeit des Alters der Mutter in 84-93 % (Warburton et al., 1986).

Ziele der Aneuploidie-Diagnostik

Die Aneuploidie-Diagnostik (AD) verfolgt durch negative Selektion von Eizellen oder Embryonen nach ihrem chromosomalen Status zwei Ziele im Rahmen der IVF-Behandlung: die Steigerung der Implantationsrate, respektive Schwangerschaftsrate, und die Verringerung der Abortrate. Beides zusammen soll die Lebendgeburt rate, letztlich das Behandlungsziel der IVF-Behandlung, erhöhen. Weitere erwartete Folgewirkungen der AD sind die Verringerung der Inzidenz von aneuploiden Lebendgeburten nach IVF und die Verringerung der Inzidenz von höhergradigen Mehrlingschwangerschaften durch Selektion von Embryonen mit hohem Implantationspotential und selektivem Transfer von lediglich einem oder zwei Embryonen.

Aneuploidie-Diagnostik an Polkörpern

Die Untersuchung von Eizellen auf das Vorliegen von numerischen Aneuploidien wurde im Wesentlichen von zwei amerikanischen Arbeitsgruppen entwickelt und propagiert (Verlinsky et al., 1990; Munne 1995). Die Grundlage der Aneuploidie-Diagnostik basiert auf der Tatsache, dass die Mehrzahl der autosomalen Aneuploidien durch Fehlverteilung der Chromosomen in der ersten maternalen Reifeteilung entsteht. Darüber hinaus wird argumentiert, dass die weitere embryonale Entwicklung des Embryos durch Entnahme der Polkörper unbeeinträchtigt bleibt, und eine Testung und ggf. Verwerfung von Eizellen vor Syngamie ethisch eher vertretbar ist, als eine Verwerfung von Embryonen. Schließlich steht ein langer Zeitraum zwischen Biopsie der Polkörper und Transfer der Embryonen für die Analyse zur Verfügung. Allerdings ist die Polkörperanalyse im Vergleich zur genetischen Testung an Blastomeren des Embryos auch mit signifikanten Nachteilen verbunden:

1. Die Polkörperdiagnostik ist nur eine indirekte Methode der Untersuchung des chromosomalen Status der Eizelle. Es kann beispielsweise zur vorzeitigen Trennung von Schwesterchromatiden im ersten

Polkörper kommen und damit zu einer Fehldiagnose.

2. Die Bindungseffizienz der FISH Sonden an die DNA ist darüber hinaus im Polkörper geringer als in der Blastomere. Dieser Effekt wird besonders deutlich, wenn der erste Polkörper im fortgeschrittenen Stadium der Degeneration ist.
3. Schließlich sind Eizellen, deren Zona pellucida durch die Biopsie eröffnet wurde, sehr empfindlich für die Kryokonservierung, sodass nur eine geringe Zahl an kryokonservierten Eizellen im Vorkernstadium nach dem Auftauen vital ist.
4. Ein weiterer Nachteil der Polkörperdiagnostik liegt darin, dass paternal vererbte Aneuploidien oder Polyploidien nicht detektiert werden können.

Vorteilhaft an der Polkörper-Aneuploidie-Diagnostik ist allerdings, dass die Spezifität der Diagnose nicht durch Mosaikbefunde, die durch postzygotische Chromosomenfehlverteilungen verursacht werden, beeinträchtigt werden kann.

Klinische Anwendung der Aneuploidie-Diagnostik

Von der AD ist vorweg an dieser Stelle die Polkörperdiagnostik im Rahmen der IVF bei bekannten strukturellen Chromosomenaberrationen und assoziierten Fertilitätsproblemen abzugrenzen. Erste Studien zur AD an Blastomeren des Embryos konnten aufgrund technischer Schwierigkeiten, insbesondere der geringen Anzahl an Chromosomen, für die FISH-Sonden zur Verfügung standen, keine signifikante Steigerung der Implantationsraten nach IVF nachweisen. Mit zunehmender technischer Expertise und zunehmender Zahl der untersuchten Chromosomen steigt jedoch die Effizienz der Behandlung im Sinne höherer Implantations-, und Schwangerschaftsraten (Gianaroli et al., 1999; Munne et al., 2002). Dieser Effekt kommt altersabhängig zum Tragen, und ist am höchsten in der Altersgruppe der über 35-jährigen. Die meisten vorliegenden Studien haben deshalb auch willkürlich die Indikation für die AD auf eine bestimmte Altersgruppe (z.B. ≥ 35 a, ≥ 37 a oder ≥ 39 a) eingeengt.

Eine große, retrospektive Studie konnte bei Testung der Chromosomen X, Y, 13, 18 und 21 bei IVF-Patientinnen über 35 Jahren zwar keine Steigerung der Implantationsraten, dafür jedoch eine signifikante Verringerung der Abortinzidenz, und eine signifikante Steigerung der fortlaufenden Schwangerschaften und Lebendgeburten berichten (Munne et al., 1999). Entscheidend für den Behandlungserfolg der AD ist, dass eine ausreichende Anzahl an Eizellen gewonnen wird. Die Schwangerschaftsrate nach AD ist proportional abhängig von der Zahl befruchteter Eizellen (Munne 2003).

Die größte Sammelstatistik für die Polkörper-AD bei Frauen im Alter von 34-46 Jahre stammt von der amerikanischen Gruppe um Kuliev und Verlinsky (Kuliev, 2003). Die Analyse von 8382 Eizellen, getestet auf die Chromosomen 13, 16, 18, 21 und 22 in beiden Polkörpern in 1297 Behandlungszyklen, zeigt eine Aneuploidierate von 52,1 % (3509). Lediglich in 6733 der Eizellen konnte ein FISH-Resultat erzielt werden. Die Schwangerschaftsrate wird bei einem Durchschnittsalter der Patientinnen von 38,5 Jahren mit 21,9% pro Embryotransfer beziffert. Aufgrund des unkontrollierten Charakters dieser retrospektiven Auswertung ist jedoch unklar, ob die AD tatsächlich zu einer Steigerung der Schwangerschaftsrate in diesem Kollektiv geführt hat.

Insgesamt ist festzuhalten, dass für die AD sowohl an Blastomeren als auch an Polkörpern keine Studien vorliegen, die den Nutzen der Methode zur Effizienzsteigerung der IVF-Behandlung oder zur Reduktion der Mehrlingshäufigkeit belegen. Die Mehrzahl der Publikationen sind entweder retrospektive Auswertungen, Beobachtungsstudien, oder sind schlichtweg nicht umfangreich genug, um die Fragestellungen beantworten zu können. Im Besonderen für die Polkörper-AD unter den Bedingungen des deutschen Embryonenschutzgesetzes liegt keine Studie vor, die den effektiven Nutzen der Methode wissenschaftlich einwandfrei belegt.

Andere Indikationen für die Aneuploidie-Diagnostik bei Infertilität

Andere Indikationen für die AD an Embryonen oder gegebenenfalls Eizellen sind möglicherweise der habituelle Abort oder das sogenannte Implantationsversagen, das häufig als Ausbleiben einer Embryoimplantation bei Transfer mehrerer Embryonen morphologisch guter Qualität in mindestens 3 vorangegangenen IVF-Zyklen definiert wird. Sowohl bei Patientinnen mit habituellem Abort als auch beim Implantationsversagen wurden hohe Raten an aneuploiden Embryonen beschrieben. Unklar ist allerdings, ob Patientinnen mit dieser Indikation zur AD tatsächlich therapeutisch profitieren, oder ob die AD mehr diagnostischen Stellenwert hat. Bei einer sehr hohen Rate an chromosomal aberranten Embryonen könnten dem Paar gegebenenfalls frühzeitig alternative Wege zur Erfüllung des Kinderwunsches (Gametenspende, Embryonenspende, Adoption) empfohlen werden, die teilweise jedoch nur im Ausland gesetzlich erlaubt sind.

Auch bei Fällen mit vorangegangener aneuploider Schwangerschaft, bei non-obstruktiver Azoospermie, sowie bei spezifischen morphologischen Spermiedefekten konnten hohe Raten an aneuploiden Embryonen gezeigt werden. Auch hier gilt, dass ein therapeutischer Nutzen der AD zur Zeit noch fraglich ist.

Reflexionen zur AD aus reproduktionsmedizinischer Sicht

Der Sinn und Zweck der Aneuploidie-Diagnostik an Polkörpern wurde ursprünglich damit begründet, dass

1. die Polkörper ein Nebenprodukt der Meiose seien,
2. keine Gefahr der Schädigung des Embryos durch Entfernung von Blastomeren bestehe, und
3. die Mehrzahl der Aneuploidien in der maternalen Meiose entstehen.

AD ist das Einzige unter dem deutschen ESchG zulässige Verfahren im Rahmen der IVF-Behandlung. Im Vergleich mit der Präimplantationsdiagnostik ist AD mit zahlreichen Nachteilen behaftet. Nach Daten des „PGD

Consortiums“ der Europäischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (ESHRE, 2002) wird die Mehrzahl der AD-Behandlungszyklen international deshalb an Blastomeren des Embryos und nicht an Polkörpern durchgeführt. Aus reproduktionsmedizinischer Sicht ist zur AD zu bedenken:

1. Die AD, egal ob am Polkörper oder der Blastomere, bedingt in jedem Fall die Durchführung der kosten- und zeitaufwendigen ICSI-Methode, die eigentlich nur bei männlicher Subfertilität indiziert ist.
2. Die Biopsie von Polkörper oder Blastomere kann Eizelle oder Embryo schädigen und damit einen positiven Effekt einer Auswahl eventuell abschwächen.
3. Nach den vorliegenden Studienergebnissen ist eine Steigerung der Schwangerschaftsrate nach AD bei Durchführung mit hoher technischer Expertise zu erwarten. Allerdings ist dieser Effekt gegebenenfalls gering, denn
4. auch Embryonen, die morphologisch ideal und euploid für die getesteten Chromosomen sind, implantieren nicht in überwiegender Mehrheit, sodass geschlossen werden kann, dass es noch weitere signifikante Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit einer Einnistung und Lebendgeburt nach IVF gibt, als den chromosomalen Status (Troncoso et al., 2003).
5. Die Effizienz der Kryokonservierung nach Eröffnung der Zona pellucida zur Biopsie ist gering. Ohne Biopsie stehen im Regelfall mehr Zygoten oder Embryonen nach Kryokonservierung für einen späteren Transfer zur Verfügung.
6. Je größer das Kollektiv an Eizellen ist, aus dem gewählt werden kann, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft. Gerade ältere Frauen, für die die AD vorgeschlagen wird, produzieren im Regelfall vergleichsweise weniger Eizellen nach Überstimulation der Eierstöcke entsprechend der physiologischen Erschöpfung mit zunehmendem Alter.
7. Die Rate der fälschlicherweise als aneuploid diagnostizierten Embryonen („falsch positiv“) wird mit 5 % beziffert (Munne et al., 2002), was

dazu führt, dass ein Teil der euploiden Eizellen oder Embryonen, die eine Schwangerschaft hätten etablieren können, verworfen werden.

8. Die AD macht die Pränataldiagnostik nicht entbehrlich: Da auch falsch negative Befunde (wie auch postzygotische Chromosomenfehlverteilungen) nicht ausgeschlossen werden können, wird zur Absicherung auch weiterhin die invasive Pränataldiagnostik zusätzlich zur AD empfohlen.
9. Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien großen Umfangs zum Nutzen der AD fehlen. Die vorgeschlagenen Indikationen sind bisher unzureichend evaluiert.
10. Kontrollierte Studien unter den spezifischen deutschen Bedingungen fehlen gänzlich.

Inwieweit die AD in Zukunft Einzug in die klinische Routine halten wird, wird jedoch – zumindest im Ausland – in näherer Zukunft möglicherweise nicht allein durch medizinische Fakten bestimmt. So werden Klagen von Paaren mit einem Abort nach IVF ohne AD infolge einer nicht lebensfähigen Trisomie des Embryos erwartet. Das bewusste In-Kauf-Nehmen des Transfers nicht entwicklungsfähiger Embryonen (obwohl mit der AD eine Methode zum Ausschluss der wichtigsten Chromosomenaneuploidien vorhanden ist) könnte besonders in den USA in so einem Fall schon bald als Kunstfehler oder Fahrlässigkeit von einem Gericht interpretiert werden. Die Implikationen einer solchen Entwicklung für die gesetzlichen Gegebenheiten in Deutschland können mit Spannung erwartet werden.

Literatur

Boue A, Boue J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet.* 1985;14:1-57

ESHRE PGD Consortium Steering Committee. ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III (May 2001). *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):233-46

Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Munne S. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in patients undergoing in vitro fertilization with a poor prognosis: identification of the categories

Jahrbuch des deutschen IVF-Registers 2002. Deutsches IVF-Register (www.deutsches-ivf-register.de)

AG Reproduktionsgenetik

Am 11.9.2003 wurde in München die Arbeitsgemeinschaft für Reproduktionsgenetik unter dem Dach der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin gegründet. Diese Arbeitsgemeinschaft soll einen regelmäßigen interdisziplinären Austausch zu verschiedenen Fragen der Reproduktionsgenetik ermöglichen, mit dem Ziel, aktuelle wissenschaftliche Aufgaben fachübergreifend zu bearbeiten und die Versorgung der gemeinsamen Patienten weiter zu verbessern.

Vom 16.–17.1.2004 wurde in Regensburg die erste Arbeitstagung der neu gegründeten AG Reproduktionsgenetik ausgerichtet. Etwa 100 Fachkollegen aus der Reproduktionsmedizin, Humangenetik und Reproduktionsbiologie erörterten verschiedene Aspekte der „Genetischen Beratung und Diagnostik von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch“. In der Mitgliederversammlung wurde die Satzung der AG verabschiedet sowie der Vorstand gewählt (Vorsitzender: Herr Prof. Peter F. Wieacker, Magdeburg; Stellvertreter: PD Michael Ludwig, Hamburg, und Prof. Jörg Gromoll, Münster; Schriftführerin: Dr. Ute Hehr, Regensburg).

Auf Wunsch der Tagungsteilnehmer hat der Vorstand der AG Reproduktionsgenetik inzwischen Empfehlungen zur genetischen Diagnostik von Kinderwunschpaaren erarbeitet (J. Reproduktionsmed Endokrinol 1 (3) 2004: 190-193; Abdruck in dieser Ausgabe).

Weitere Hinweise

7.-11.12.2005, Münster

2. Arbeitstagung AG Reproduktionsgenetik im Rahmen der Jahrestagung des Dachverbandes für Reproduktionsbiologie und -medizin

<http://www.repromedizin.de/ag-reproduktionsgenetik/index.html>

Aktuelle Informationen der AG Kontaktadressen Tagungsbericht und Vorträge der 1. Arbeitstagung

Kuliev A, Cieslak J, Ilkevitch Y, Verlinsky Y. Chromosomal abnormalities in a series of 6,733 human oocytes in preimplantation diagnosis for age-related aneuploidies. *Reproductive Biomedicine Online*. 2003 Jan-Feb;6(1):54-9

Munne S, Dailey T, Sultan KM, Grifo J, Cohen J. The use of first polar bodies for preimplantation diagnosis of aneuploidy. *Hum Reprod*. 1995 Apr;10(4):1014-20

Munne S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadovy S, Gianaroli L, Tucker M, Marquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R. Positive outcome after preimplantation diagnosis of aneuploidy in human embryos. *Hum Reprod*. 1999 Sep;14(9):2191-9

Munne S. Improved Implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2003;7(1):91-97.

Munne S, Cohen J, Sable D. Preimplantation genetic diagnosis for advanced maternal age and other indications. *Fertil Steril*. 2002 Aug;78(2):234-6

Troncoso C, Bosch E, Rubio C, Remohi J, Simon C, Pellicer. The origin of biochemical pregnancies: lessons learned from preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril*. 2003 Feb;79(2):449-50

Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 1990 Oct;5(7):826-9

Warburton D, Stein Z, Kline J, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter IH; Willey A (eds) *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment*. Academic Press, New York, S. 133 ff

Korrespondenzadresse

Dr. med. Georg Griesinger
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
Tel. +49 451 500 2134
Fax +49 451 500 2170
Georg.Griesinger@frauenklinik.uni-luebeck.de