



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Vorstand:

Vorsitzender:	Univ.Doz.Dr. H.-Ch. Duba, Linz	Stellvertr. Vorsitzende:	O.Univ.Prof.Dr. Ch. Fonatsch, Wien
Schriftführer:	Univ.Prof.Dr. K. Huber, Wien	Stellvertr. Schriftführer:	Dr. G. Webersinke, Linz
Kassier:	Univ.Prof.Dr. P. Kroisel, Graz	Stellvertr. Kassier:	Univ. Prof. Dr. M. Speicher, Graz
Beisitzer:	Univ.Prof.Dr. F. Kronenberg, Innsbruck	Beisitzer:	Univ.Doz.Dr. O. Rittinger, Salzburg

Linz / Graz im April 2008

STELLUNGNAHME DER ÖGH ZUR GEN-CHIP-TECHNOLOGIE IN DER POLKÖRPERANALYSE

In den Medien wurden verschiedentlich über eine angeblich neue Gen-Chip-Technologie berichtet, die von den Wiener Kollegen Feichtinger und Hengstschläger entwickelt worden sei. Leider enthalten diese Berichte inkorrekte Darstellungen. Die ÖGH, die um eine angemessene Positionierung der Humangenetik in der modernen klinischen und präventiven Medizin bemüht ist, hat große Befürchtungen, dass durch solche wissenschaftlich nicht fundierten Artikel Patienten verunsichert werden und die Humangenetik in ein falsches Licht gestellt wird. Aus diesem Grunde werden die publizierten Mediendarstellungen im Nachfolgenden korrigiert und die Korrekturen durch wissenschaftliche Publikationen belegt:

Medien-Darstellungen:

Bisher hat man sich weltweit bei der Polkörper-Analyse auf die Untersuchung der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 konzentriert (Science-ORF).

...vor einer IVF alle Chromosomen der Polkörper der Eizelle auf mögliche Veränderungen zu untersuchen. Das war bisher nicht möglich (**Standard**).

Dieses Verfahren erlaubt es erstmals alle 23 Chromosomen an einzelnen Polkörpern zu untersuchen (**Standard**).

Wiener Spezialisten haben jetzt mit einer Gen-Chip-Technologie die Möglichkeit geschaffen, vor einer In-Vitro-Fertilisation (IVF) alle Chromosomen der Polkörper der Eizelle auf mögliche Veränderungen zu untersuchen. Dies war bisher nicht möglich (**Wiener Zeitung**).

Tatsächlicher Sachverhalt:

Seit Jahren wird an vielen IVF-Zentren das Verfahren der Vergleichenden Genomischen Hybridisierung (comparative genomic hybridization: CGH) eingesetzt, das die Analyse aller Chromosomen in einem Polkörper erlaubt. Die erste diesbezügliche Publikation erschien im Jahre 2002 (Wells et al. 2002). Seitdem sind eine Vielzahl weiterer Publikationen erschienen, die den Einsatz der CGH für die Analyse aller Chromosomen in Polkörpern beschreiben (Andersen et al. 2006; Escudero et al. 2000; Fragouli et al. 2006; Gutierrez-Mateo et al. 2004; Sermon et al. 2007; Sher et al. 2007; Wells et al. 2003; Landwehr et al. 2007). Diese Publikationen belegen, dass es inkorrekt ist zu behaupten, dass sich "weltweit die Polkörper-Analyse auf die Untersuchung der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 konzentriert habe."

Ferner belegen die Arbeiten, dass es sehr wohl möglich war, alle Chromosomen in einem Polkörper zu untersuchen, die Aussage „Das war bisher nicht möglich“, ist falsch.

Adresse: Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Austria ; Tel: +43(0)50 554 63 29600, Fax +43(0)50 554 63 29604

Bankverbindung: PSK Kto.Nr. 92.066.612, BLZ 60.000; **E-mail:** hans-christoph.duba@gespag.at

Website: <http://www.oegh.at> – **ZVR-Zahl:** 369361439



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Vorstand:

Vorsitzender:	Univ.Doz.Dr. H.-Ch. Duba, Linz	Stellvertr. Vorsitzende:	O.Univ.Prof.Dr. Ch. Fonatsch, Wien
Schriftführer:	Univ.Prof.Dr. K. Huber, Wien	Stellvertr. Schriftführer:	Dr. G. Webersinke, Linz
Kassier:	Univ.Prof.Dr. P. Kroisel, Graz	Stellvertr. Kassier:	Univ. Prof. Dr. M. Speicher, Graz
Beisitzer:	Univ.Prof.Dr. F. Kronenberg, Innsbruck	Beisitzer:	Univ.Doz.Dr. O. Rittinger, Salzburg

Am Institut für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz werden mittels der CGH bereits alle Chromosomen in Polkörpern seit ca. einem Jahr untersucht.

Literatur:

Andersen AN, et al. (2006) Hum Reprod 21:1680-1697
Escudero T, et al. (2000) Prenat Diagn 20:235-237
Fragouli E, et al. (2006) Hum Reprod 21:2319-2328
Gutierrez-Mateo C, et al. (2004) Hum Reprod 19:2859-2868
Landwehr C, et al. (2007) Fertil Steril Nov 17 PMID:18023437
Sermon KD, et al. (2007) Hum Reprod 22:323-336
Sher G, et al. (2007) Fertil Steril 87:1033-1040
Wells D, et al. (2002) Fertil Steril 78:543-549
Wilton L, et al. (2003) Ferti Steril 80:860-868

Medien-Darstellungen:

Diese Methode hat für einen Großteil der Patienten ausgereicht. Doch es gibt ganz klar eine Klientel, die auch auf anderen Chromosomen Störungen aufweist (**Science-ORF**).

„Bisher hat man sich weltweit bei der Polkörper-Analyse auf die Untersuchung der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 konzentriert. Diese Methode hat für einen Großteil der Patienten ausgereicht. Doch es gibt ganz klar eine Klientel, die auch auf anderen Chromosomen Störungen aufweist. Wir können das jetzt untersuchen“, sagte Hengstschläger (**Standard**).

"Bisher hat man sich weltweit auf die Untersuchung der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 konzentriert. Diese Methode hat für einen Großteil der Patienten ausgereicht. Doch es gibt ganz klar eine Klientel, die auch auf anderen Chromosomen Störungen aufweist", erklärt der Genetiker Markus Hengstschläger. 2007 wurde erkannt, dass bei Eizellen bestimmter Patientinnen alle 23 Chromosomen (1 bis 22 und X) von Störungen betroffen sein können (**Wiener Zeitung**).

Tatsächlicher Sachverhalt:

Es ist falsch, dass die Analyse der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 für einen Großteil der Patienten ausreicht. In der Meiose, bei der die Polkörper gebildet werden, kann jedes Chromosom von einer Fehlbildung (Fehlverteilung?), die dann zu einer Über- oder Unterrepräsentierung des betreffenden Chromosoms führen kann, betroffen sein. Dabei handelt es sich um ein seit Jahrzehnten etabliertes Lehrbuchwissen (z.B.: Chromosome Abnormalities and Genetic Counselling von R.J. McKinlay Gardner und G.R. Sutherland; Oxford Monographs on Medical Genetics oder Taschenatlas der Genetik von E Passarge, Thieme Verlag), nach Schätzungen weisen weit mehr als 40% der Eizellen und damit auch der Polkörper Aneuploidien auf und sind Hauptursache für, vor allem frühe, Spontanaborte. Mit der Untersuchung der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 erfasst man inklusive der lebensfähigen

Adresse: Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Austria ; Tel: +43(0)50 554 63 29600, Fax +43(0)50 554 63 29604

Bankverbindung: PSK Kto.Nr. 92.066.612, BLZ 60.000; **E-mail:** hans-christoph.duba@gespag.at

Website: <http://www.oegh.at> – **ZVR-Zahl:** 369361439



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Vorstand:

Vorsitzender:	Univ.Doz.Dr. H.-Ch. Duba, Linz	Stellvertr. Vorsitzende:	O.Univ.Prof.Dr. Ch. Fonatsch, Wien
Schriftführer:	Univ.Prof.Dr. K. Huber, Wien	Stellvertr. Schriftführer:	Dr. G. Webersinke, Linz
Kassier:	Univ.Prof.Dr. P. Kroisel, Graz	Stellvertr. Kassier:	Univ. Prof. Dr. M. Speicher, Graz
Beisitzer:	Univ.Prof.Dr. F. Kronenberg, Innsbruck	Beisitzer:	Univ.Doz.Dr. O. Rittinger, Salzburg

Trisomien allerdings ca. 60% der bei Frühaborten gefundenen zahlenmäßigen Chromosomenveränderungen, ein Hauptgrund, warum diese Probenzusammensetzung gewählt wurde.

Die Chromosomenfehlverteilungen, die bei der Meiose auftreten können, erfolgen nach derzeitigem Kenntnisstand einem Zufallsmuster bei dem –wie oben bereits ausgeführt- jedes Chromosom involviert sein kann. Bei jeder Meiose kann das Muster an Chromosomenstörungen unterschiedlich sein. Von daher gibt es nicht „ganz klar eine Klientel, die auch auf anderen Chromosomen Störungen aufweist.“, da es nie vorhersehbar ist, welche Chromosomen an einer eventuellen Aneuploidie beteiligt sind. Die von Herrn Hengstschläger geäußerte Vorstellung, dass es eine „Klientel“ geben könnte, bei der die Analyse der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 ausreicht und eine andere „Klientel“, bei der zusätzliche Chromosomen analysiert werden müssen, belegt ein mangelhaftes Verständnis grundlegender Abläufe bei der Meiose.

Mediendarstellung:

Genau das kann jetzt mit Hilfe der neuen von Mediziner Wilfried Feichtinger und Genetiker Markus Hengstschläger entwickelten Methode untersucht werden (**Science-ORF**).

Einer der medizinischen "Väter" des ersten österreichischen Retorten-Babys, Wilfried Feichtinger, und der Genetiker Markus Hengstschläger (MedUni-Wien) haben jetzt mit einer Gen-Chip-Technologie die Möglichkeit geschaffen, vor einer IVF alle Chromosomen der Polkörper der Eizelle auf mögliche Veränderungen zu untersuchen (**Standard**).

Tatsächlicher Sachverhalt:

Die beiden vorgenannten Personen haben keine Methode entwickelt, sondern setzen ein kommerziell erhältliches Verfahren ein. Dieses Verfahren kann von jedem Labor eingesetzt werden.

Dieses kommerziell erhältliche Verfahren hat das Potential Chromosomenverluste, nicht aber Chromosomengewinne zu identifizieren. Ferner können auch nicht Chromosomenstörungen, die nur einen Teil eines Chromosoms betreffen, identifiziert werden. D.h., dass Eizellen mit Chromosomenfehlverteilungen übersehen werden können. Eine an der Humangenetischen Untersuchungs- und Beratungsstelle der Landesfrauen- und Kinderklinik Linz durchgeführte Stichprobenanalyse von 371 ausgewerteten Polkörpern – dort werden seit 2003 Polkörper mittels der FISH-Technik auf Fehlverteilungen der Chromosomen 13, 18, 21, 16 und 22 untersucht – hat ergeben, dass mit der Chiptechnologie nur ca. 30% der Aneusomien erkannt werden können, d.h. 70% der Chromosomenfehlverteilungen in der Eizelle bleiben unerkant. Damit ist auch die Aussage falsch, dass das von den Kollegen eingesetzte Verfahren in der Lage sei, alle Chromosomenstörungen zu identifizieren.

Adresse: Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Austria ; Tel: +43(0)50 554 63 29600, Fax +43(0)50 554 63 29604

Bankverbindung: PSK Kto.Nr. 92.066.612, BLZ 60.000; **E-mail:** hans-christoph.duba@gespag.at

Website: <http://www.oegh.at> – **ZVR-Zahl:** 369361439



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Vorstand:

Vorsitzender:	Univ.Doz.Dr. H.-Ch. Duba, Linz	Stellvertr. Vorsitzende:	O.Univ.Prof.Dr. Ch. Fonatsch, Wien
Schriftführer:	Univ.Prof.Dr. K. Huber, Wien	Stellvertr. Schriftführer:	Dr. G. Webersinke, Linz
Kassier:	Univ.Prof.Dr. P. Kroisel, Graz	Stellvertr. Kassier:	Univ. Prof. Dr. M. Speicher, Graz
Beisitzer:	Univ.Prof.Dr. F. Kronenberg, Innsbruck	Beisitzer:	Univ.Doz.Dr. O. Rittinger, Salzburg

Mediendarstellung:

Der Hintergrund: Die Chance auf den Erfolg einer künstlichen Befruchtung hängt wesentlich von der Unversehrtheit der Chromosomen in den Eizellen bzw. Samenzellen ab (**Science-ORF**).

Der Hintergrund: Die Chance auf den Erfolg einer künstlichen Befruchtung hängt wesentlich von der Unversehrtheit der Chromosomen in den Eizellen bzw. Samenzellen ab (**Standard**).

Bei der In-Vitro-Fertilisation (IVF) gelang durch die Arbeiten von Wiener Spezialisten eine bedeutende Verbesserung (**Standard**).

Tatsächlicher Sachverhalt:

Die Bedeutung des Aneuploidie-Screenings wird kontrovers diskutiert. Eine kürzlich publizierte Studie legte nahe, dass ein Aneuploidie-Screening die Schwangerschaftsrate anheben könnte (Sher et al. 2007). Andere Studien konnten einen solchen Erfolg nicht nachweisen (Mastenbroek et al. 2007), sodass noch weitere Studien erforderlich sind, um den Wert dieser Analyse eindeutig festzulegen (Collins et al. 2007). Daher ist es zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu früh, um von einer "bedeutenden Verbesserung" zu sprechen.

Literatur:

Collins JA (2007) N Engl J Med 357:61-63
Mastenbroek S, et al. (2007) N Engl J Med 357:9-17
Sher G, et al. (2007) Fertil Steril 87:1033-1040

Mediendarstellung:

Hengstschläger: "Im Jahr 2007 hat die Polkörperdiagnostik international auch für die genetische Diagnostik anderer Fragestellungen an Bedeutung gewonnen, da Studien zeigten, dass die Zellentnahme an Embryonen nach der erfolgten Befruchtung (die in Österreich nicht erlaubte Blastomer-Biopsie, Anm.) eventuell zur negativen Beeinflussung der weiteren Embryonalentwicklung führen kann. Die Polkörperdiagnostik, die zwar nur das Erbgut der Eizelle analysiert, wird seitdem als schonendste und für viele Indikationen daher optimalste Form der Präimplantationsdiagnostik eingestuft." (**Standard**)

Tatsächlicher Sachverhalt:

Für eine akkurate Diagnostik müssen beide Polkörper entfernt und analysiert werden. Bei dieser Entnahme besteht ebenfalls die Gefahr, die Eizelle zu beschädigen. Es gibt keine größeren Studien die einwandfrei belegen, dass „die Zellentnahme an Embryonen nach der erfolgten Befruchtung (die in Österreich nicht erlaubte Blastomer-Biopsie, Anm.) eventuell zur negativen Beeinflussung der weiteren Embryonalentwicklung führen kann.“ In Ländern, in denen die Blastomer-Biopsie gesetzlich zugelassen ist, wird dieses Verfahren weiterhin durchgeführt, da es der

Adresse: Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Austria ; Tel: +43(0)50 554 63 29600, Fax +43(0)50 554 63 29604

Bankverbindung: PSK Kto.Nr. 92.066.612, BLZ 60.000; E-mail: hans-christoph.duba@gespag.at

Website: <http://www.oegh.at> – ZVR-Zahl: 369361439



ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT FÜR HUMANGENETIK

Vorstand:

Vorsitzender:	Univ.Doz.Dr. H.-Ch. Duba, Linz	Stellvertr. Vorsitzende:	O.Univ.Prof.Dr. Ch. Fonatsch, Wien
Schriftführer:	Univ.Prof.Dr. K. Huber, Wien	Stellvertr. Schriftführer:	Dr. G. Webersinke, Linz
Kassier:	Univ.Prof.Dr. P. Kroisel, Graz	Stellvertr. Kassier:	Univ. Prof. Dr. M. Speicher, Graz
Beisitzer:	Univ.Prof.Dr. F. Kronenberg, Innsbruck	Beisitzer:	Univ.Doz.Dr. O. Rittinger, Salzburg

Polkörperdiagnostik eindeutig überlegen ist, weil nicht nur das mütterliche, sondern auch das väterliche Genom untersucht wird (Alukal und Lipshultz 2008).

Literatur:

Alukal JP, Lipshultz LI (2008) Nat Clin Pract Urol 5:140-50

Mediendarstellung:

Um diesen neuen Ansatz mit den international bisher angewandten Verfahren zu vergleichen, wird diese spezielle molekulargenetische Polkörperdiagnostik derzeit bestimmten Patientinnen kostenlos angeboten (**Standard**).

Tatsächlicher Sachverhalt:

Nach unseren Informationen soll die Untersuchung an 50 Patientinnen „getestet“ und mit der bewährten FISH-Methode verglichen werden. Diese Fallzahl ist mit Sicherheit zu klein, um zu statistisch relevanten Aussagen zu kommen.

Die österreichische Gesellschaft für Humangenetik fände es im Sinne einer korrekten, wissenschaftlich-fundierten Berichterstattung sehr wichtig, wenn Sie die oben angeführten Gegebenheiten mittels eines wissenschaftlichen Artikels oder eines Leserbriefes richtig stellen könnten. Wir sind uns dessen bewusst, dass Medien nur so gut sein können, wie deren Quellen. Eine irreführende Berichterstattung lanciert durch Eigeninteressen einiger weniger Kollegen schadet nicht nur dem Fachgebiet sondern verunsichert vor allem die betroffene Bevölkerung. Für Rückfragen und Kommentare stehen Ihnen die Verfasser der oben angeführten Richtigstellung, Herr Univ. Prof. Dr. med. Michael Speicher, Vorstand des Institutes für Humangenetik der Medizinischen Universität Graz 0316 380 4110 (4111) oder Univ. Doz. Dr. med. Hans-Christoph Duba, Leiter der Humangenetischen Untersuchungs- und Beratungsstelle an der Landes- Frauen- und Kinderklinik Linz 0732 7674 29600 (29601), gerne zur Verfügung.

Für den Vorstand der ÖGH

Univ. Doz. Dr. Hans-Christoph Duba

Univ. Prof. Dr. Michael Speicher

Adresse: Krankenhausstraße 26-30, A-4020 Linz, Austria ; Tel: +43(0)50 554 63 29600, Fax +43(0)50 554 63 29604

Bankverbindung: PSK Kto.Nr. 92.066.612, BLZ 60.000; **E-mail:** hans-christoph.duba@gespag.at

Website: <http://www.oegh.at> – **ZVR-Zahl:** 369361439