

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH**Pränatal-Medizin**

Friends Tower I, Friedenheimer Brücke 19, 80639 München
Tel. +49 89 130744-0, Fax. +49 89 130744-99
praenatalmedizin@ctde.eurofinseu.com
www.praenatal-medizin.de

Humangenetik in Augsburg

Viktoriastraße 3b, 86150 Augsburg
2. Etage im Regus Business Center, Zugang auch von Gleis 1 bei D
Tel. +49 821 7898-5042, Fax +49 821 7898-5001
humangenetik-in-augsburg@ctde.eurofinseu.com
www.humangenetik-in-augsburg.de

Labor für Zytogenetik und molekulare Genetik

Lochhamer Straße 15, 82152 Planegg
Tel. +49 89 130744-22
humangenetik@ctde.eurofinseu.com

Fachärzte für Pränatalmedizin

Dr. med. Anne Janke
Dr. med. Daniela Bayer
Priv.-Doz. Dr. med. Julia Jückstock
Dr. med. Armin Hauer

Fachärzte für Humangenetik

Priv.-Doz. Dr. med. Moneef Shoukier
Dr. med. Cornelia Daumer-Haas
Daniela Liebrecht
Dr. med. Franziska Reschke
Priv.-Doz. Dr. Shoko Komatsuzaki

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH

Geschäftsführer: Dr. Florian Vogel, Maja Herberg

Array-CGH

Hochauflösende molekulare Karyotypisierung

**eurofins****Pränatal-Medizin**

Wertigkeit der Diagnostik

Warum beschäftigen wir uns mit Chromosomenstörungen?

Die weitaus meisten Kinder werden gesund geboren, aber bei einem von 100 Neugeborenen liegt eine schwere geistige oder körperliche Behinderung vor. Diese Wahrscheinlichkeit steigt mit dem Alter der Mutter an und liegt bei Frauen über 35 Jahren bei zwei von 100, bei über 40-jährigen bei mehr als drei von 100. In vielen Fällen ist eine chromosomale Aberration die Ursache.

Vorkommen (Inzidenz) chromosomaler Aberration

1%	aller lebend Geborenen
2%	aller lebend Geborenen bei Frauen > 35 Jahre
60%	aller Frühaborte und Fehlgeburten
3,7%	der Kinder mit Entwicklungsverzögerung
7,4%	der Kinder mit Autismus / ASD

Was bringt die Untersuchung – Wertigkeit

Mit der Array-CGH wird das gesamte Genom auf das Vorliegen von zusätzlicher Information (Duplikation eines Chromosomenabschnitts) oder fehlender Information (Deletion eines Chromosomenabschnitts) untersucht. Im Vergleich zur mikroskopischen Darstellung der Chromosomen im Rahmen der klassischen Chromosomenanalyse ist eine etwa **100-fach detailliertere Analyse** möglich.

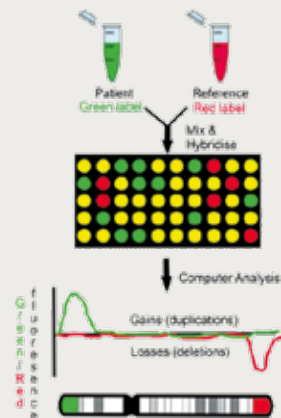
Kleine Deletionen und Duplikationen sind die Ursache vieler genetischer Syndrome, geistiger Entwicklungsstörungen, manchen Fällen von Autismus und anderen angeborenen Fehlentwicklungen. Mittlerweise sind mehrere hundert Mikrodeletion- und Mikroduplikationssyndrome bekannt.



Indikation

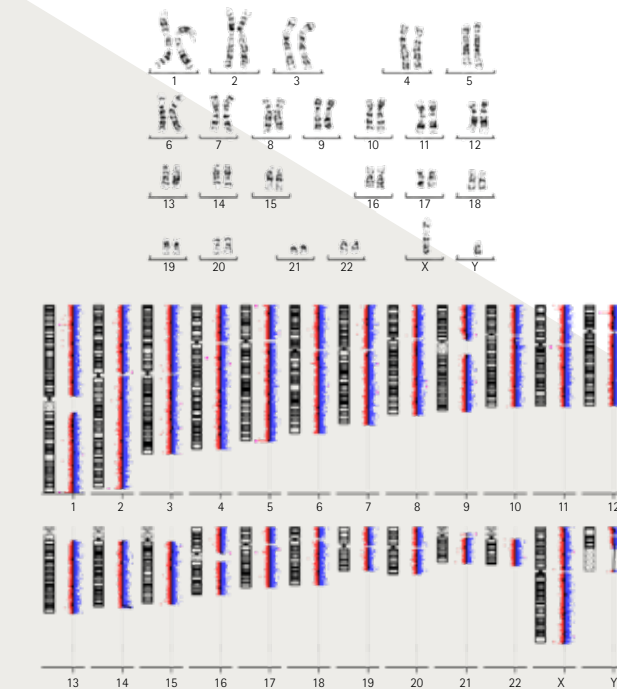
Wie läuft die Untersuchung ab – Diagnostik

Nach der Gewinnung plazentarer oder fetaler Zellen durch eine diagnostische Punktion wird zunächst eine klassische Chromosomenanalyse vorgenommen. Ein Teil der Zellen wird für die Array-CGH bereitgestellt. Nach Präparation und Fluoreszenzmarkierung der DNA wird ein CHIP mit dieser Probe beladen. Auf dem CHIP sind tausende kleiner DNA-Sonden fixiert, die kleinste Abschnitte aller Chromosomen repräsentieren.



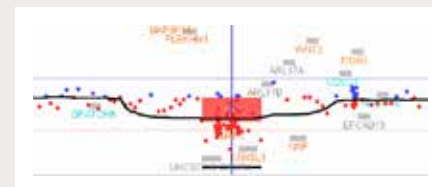
Die fluoreszenzmarkierten DNA-Fragmente hybridisieren (binden) dann an die jeweiligen passenden Sonden auf dem CHIP. Wenn bei der zu untersuchenden DNA weder Chromosomenabschnitte fehlen, noch Abschnitte zu viel sind, ergibt sich bei der Auswertung über die Intensität der Fluoreszenz für jede Sonde das gleiche Signal, wie für eine Referenzprobe. Deletionen werden dieser gegenüber durch zu geringe Intensität, Duplikationen durch zu hohe Intensität nachgewiesen. Für viele Deletionen oder Duplikationen ist die Auswirkung auf die Entwicklung bekannt. Jede Auffälligkeit muss in einem genetischen Beratungsgespräch erläutert werden.

Zytogenetische Darstellung der Chromosomen: Ergebnis unauffällig



Analyse und Bewertung einzelner Chromosomenabschnitte:

- Ergebnis Deletion 17q
- Koolen-De-Vries-Syndrom (s. auch Fallbeispiel rechts)



Weitere Informationen zur Untersuchung

Wann ist eine pränatale Array-CGH sinnvoll?

Indikationen für die Untersuchung einer pränatalen Probe durch eine Array-CGH sind:

- **Auffällige Befunde bei der sonographischen Untersuchung**
z.B. multiple fetale strukturelle Anomalien, die nicht zusammenhängende Organsysteme betreffen
- **Alle Schwangerschaften, bei denen eine diagnostische Punktion vorgenommen und mehr Information als bei einer konventionellen Chromosomenanalyse gewünscht wird.**
Nicht immer sind Deletions- oder Duplikationssyndrome mit sonographischen Auffälligkeiten beim Feten assoziiert. Auch sonographisch unauffällige Feten können von einer Chromosomenaberration betroffen sein.

Fallbeispiel: Für den Feten ergab die Array-CGH-Analyse eine Mikrodeletion auf Chromosom 17q21.31 mit einer Ausdehnung von ca. 644 Kilobasen. Die beim Feten nachgewiesene Mikrodeletion verursacht ein mehrfach beschriebenes Mikrodeletionssyndrom (Koolen-De Vries-Syndrom (KDS); Koolen et al., J Med Genet 45: 710-720, 2008). Dieses Mikrodeletionsyndrom zeichnet sich aus durch eine neonatale muskuläre Hypotonie mit Fütterungsschwierigkeiten (96%) und globale Entwicklungsverzögerung (100%).

Was kann nicht erkannt werden – Grenzen

Durch eine Array-CGH können nicht alle genetischen Störungen und Erkrankungen erkannt werden. Es kann nicht garantiert werden, jegliche Entwicklungsstörung zu finden, vor allem nicht alle möglichen Formen geistiger Retardierung und Entwicklungsverzögerung. Es können keine Einzelgen-Mutationen wie bei zystischer Fibrose (Mukoviszidose), vielen Skelettdysplasien oder Stoffwechselerkrankungen gefunden werden.

Balancierte Translokationen einzelner Abschnitte der Chromosomen und einige, sehr spezielle zahlenmäßige Änderungen und Mosaik können mit dieser Untersuchung nicht erkannt werden. Aus diesem Grunde muss weiterhin parallel die Darstellung der Chromosomen als Karyogramm erfolgen.

Kosten der Untersuchung

Die pränatale Array-CGH Untersuchung gehört nicht zum Leistungsumfang der gesetzlichen Krankenkasse. Sie ist eine individuelle Gesundheitsleistung (IGeL). In diesem Fall erhalten Sie eine detaillierte Privatliquidation nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ).

Literatur:
Kilby MD, et al.: Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:6-14
Ledbetter DH, et al.: Consensus Statement: Chromosomal Microarray. Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *Am J Human Genetics* 86, 749-764, May, 2010
Shaffer LG, et al.: Whole-genome microarray analysis in prenatal specimens identifies clinically significant chromosome alterations without increase in results of unclear significance compared to targeted microarray. *Prenat Diagn* 2009;29:1156-1166