



NORMAL / DELETION / DUPLIKATION

Das **IMM** ist akkreditiert und nimmt an externen qualitätssichernden Maßnahmen teil.

Unser Leistungsspektrum Humangenetik:

- Genetische Beratung
- Genetische Diagnostik
 - Molekulargenetische Diagnostik
 - Zytogenetische Diagnostik/ klassische Karyotypisierung
 - Molekularzytogenetische Diagnostik / FISH
 - Immungenetik / HLA-Analysen
- Abstammungsgutachten / Vaterschaftstests

Hinweis:
Humangenetische Leistungen sind nicht budgetiert.

Kontaktdaten

Praxisgemeinschaft für Laboratoriumsmedizin und Humangenetik

Dr. med. Helena Jung
Ärztin / Medizinische Genetik
helena.jung@online.de

Dr. rer. nat. Alexander Jung
Arzt / Dipl.-Biologe
drjung@online.de

Paul-Schallück-Straße 8
D-50939 Köln

Tel.: 02 21 / 94 20 13 - 0
Fax: 02 21 / 94 20 13 31



Blickpunkt Humangenetik

Entwicklungsstörungen/
Fehlbildungen

Array-CGH

Chromosomenuntersuchung
mit modernster Technik

INSTITUT FÜR
MEDIZINISCHE GENETIK &
MOLEKULARE MEDIZIN

Praxisgemeinschaft für Laboratoriumsmedizin und Humangenetik

Dr. med. Helena Jung
Dr. rer. nat. Alexander Jung

www.genetikzentrum.de



Die Array-CGH-Analyse:

Die Analyse von Chromosomen ist auch heute noch ein unverzichtbarer Bestandteil der genetischen Diagnostik. Veränderungen werden jedoch immer nur bei einem Teil der untersuchten Patienten erkannt, weil entweder die Auflösung per konventioneller Chromosomenanalyse zu gering ist oder bei einer FISH-Analyse nur ausgewählte Regionen in der Erbsubstanz mit hoher Auflösung getestet werden können.

Es fehlte bisher eine Methode, um **genomweit und hochauflösend** nach unbekanntem chromosomalen Stückverlusten oder Verdoppelungen zu suchen, die zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Krankheiten, Störungen oder Fehlbildungen) führen.

Die Molekulare Karyotypisierung mittels Array-Analyse stellt insbesondere bei der Diagnostik von nicht bekannten Mikrodeletions- und Mikroduplikations-syndromen eine **wirtschaftlich sinnvolle** Untersuchungsmethode dar.

So kann nämlich anstatt der Analyse von mehreren Kandidatengenomen eine genomweite Analyse mit hoher Aussicht auf ein positives Testergebnis (hohe Detektionsrate) durchgeführt werden.

Indikationskriterien für die nachgeburtliche Molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse:

- Mentale Retardierung bzw. Entwicklungsverzögerung und körperliche Auffälligkeiten (eine größere Organfehlbildung oder drei kleine Fehlbildungen oder Anomalien) ungeklärter Ätiologie (erwartete Entdeckungsrate liegt über 15%, bei der normalen Chromosomenanalyse bei 3-5%)
- Auffälliger Phänotyp mit scheinbar balancierten de novo Chromosomenaberrationen (erwartete Detektionsrate liegt bei 15%) oder unklaren Strukturaberrationen zur Identifizierung der involvierten Genregionen.
- Körperliche Auffälligkeiten, die eine Chromosomenstörung als Ursache vermuten lassen.

- Wird bei einem Patienten ein auffälliger Befund erhoben, kann es für die Validierung erforderlich sein, bei den Eltern eine Molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse durchzuführen.

Indikationskriterien für die vorgeburtliche (pränatale) Molekulare Karyotypisierung:

Eine Indikation für die pränatale Molekulare Karyotypisierung mittels Mikroarray-Analyse kann bei sonographischen Auffälligkeiten des Feten oder bei einem auffälligen Chromosomenbefund zur weiteren Abklärung gegeben sein.

Bei einem auffälligen Ultraschallbefund mit dem Verdacht auf eine Chromosomenimbalance ist eine sichere Aussage bisher nur für Aneuploidien oder schon gut bekannte (Mikro-) Deletions- oder (Mikro-) Duplikationssyndrome möglich.

Häufig liegen bei fetalen Fehlbildungen jedoch zuvor nicht vermutete chromosomale Imbalancen vor, die mit konventionellen Methoden nicht diagnostiziert werden.

Es ist zu erwarten, dass sich der Kenntnisstand rasch verbessern wird. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Molekulare Karyotypisierung mittels Array-Analyse zukünftig auch vorgeburtlich eingesetzt wird.

Ein Vorteil dieser Methode wäre, dass für die Array-Analyse eine Kultur der kindlichen Zellen nicht mehr unbedingt erforderlich ist und damit Zeit gewonnen wird. Weiterhin kann die Auflösung im Vergleich zur konventionellen Chromosomendiagnostik um das bis zu 100-fache erhöht werden.

Wirtschaftlichkeit:

Für zwei Drittel der Menschen mit geistiger Behinderung konnte bisher die Ursache ohne Einsatz der Array-CGH nicht aufgeklärt werden.

Bei diesen Patienten wird häufig eine Vielzahl von diagnostischen Tests ohne Erfolg eingesetzt.

Mit der Array-CGH-Analyse können diagnostische Mehrfachuntersuchungen bei fehlender Diagnose vermieden werden.

Die Methodik der Molekularen Karyotypisierung mittels Array-Untersuchung erlaubt nach unauffälliger Chromosomenanalyse bei weiteren 15% der Menschen mit Entwicklungsverzögerung die Aufklärung der Ursache.

Dies entspricht einer Verdoppelung der Detektionsrate gegenüber der normalen Chromosomenanalyse und einer Steigerung der Aufklärungsrate bei Menschen mit Entwicklungsstörungen um ca. 50%.

Grenzen der Methode:

- Die Auflösung der Molekularen Karyotypisierung ist aufgrund technischer Gegebenheiten nicht über das ganze Genom homogen.
- Strukturelle, balancierte Chromosomenaberrationen können zudem mit der Molekularen Karyotypisierung bisher nicht erkannt werden.
- Kleinste Veränderungen auf Genebene (Punktmutationen oder kleinste Deletionen oder Insertionen auf Genebenen, die Ursache vieler genetischer Krankheiten wie z.B. Mukoviszidose sind) sind nicht die Domäne der molekularen Karyotypisierung, sondern (weiterhin) der molekulargenetischen Diagnostik.
- Die Interpretation der Ergebnisse einer Array-CGH kann u.U. bei Stückverlusten oder Verdopplungen im Genom, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben sind, Probleme bereiten. Dann kann es schwierig sein zu beurteilen, ob die betreffende Veränderung von Bedeutung ist. In solchen Fällen ist eine Untersuchung der Eltern zum Vergleich sinnvoll, um zu erkennen, ob die Veränderung neu entstanden ist oder auch bei einem Elternteil vorliegt bzw. nicht vorliegt.