



Array CGH (Comparative Genomic Hybridisation)

Allgemeines

Die Array-CGH, auch molekulare Karyotypisierung genannt, ist eine Methode zur Erweiterung der herkömmlichen zytogenetischen Diagnostik. Chromosomale Veränderungen (Imbalancen), die mit der konventionellen zytogenetischen Auswertung nicht erfasst werden können, lassen sich mit dieser Methode nachweisen.

In der zytogenetischen Analyse im Lichtmikroskop sind chromosomale Stückverluste (Deletionen) und Zugewinne (Duplikationen) in der Regel erst ab ca. 5- 10 Megabasen (Mb, 1Mb = 1000 kb) zu erkennen. Die Array-CGH erlaubt einen Nachweis von Imbalancen mit einer extrem hohen Auflösung (unter 50 Kilobasen (kb)). Solche Imbalancen treten nicht selten auf. Einige sind relativ häufig und bereits gut beschrieben, wie zum Beispiel das DiGeorge-Syndrom oder das Williams-Beuren-Syndrom. Mittlerweile wurden zahlreiche weitere chromosomale Imbalancen nachgewiesen, die als neue Mikrodeletions- und -duplikations- Syndrome definiert werden konnten.

Bei Kindern mit mentaler Retardierung und unauffälliger konventioneller Chromosomenanalyse findet sich zu etwa 10-20% eine solche Imbalance, die den Phänotyp hinreichend erklärt.

Indikation

Voraussetzung für eine Array-CGH ist eine vorab durchgeführte konventionelle Chromosomenanalyse, deren Ergebnis die diagnostische Fragestellung nicht hinreichend beantworten konnte. Eine ergänzende Array-CGH Untersuchung ist bei Patienten mit Verdacht auf eine syndromale Erkrankung sinnvoll, bei denen eine oder mehrere der folgenden Symptome ohne Hinweis auf eine bekannte monogene Erkrankung vorliegen:

- mentale Retardierung,
- Entwicklungsstörungen aus dem Autismus-Formenkreis,
- Entwicklungsverzögerung
- Fehlbildungen und Funktionsstörungen des Gehirns unklarer Ursache,
- Wachstumsstörungen,
- angeborene Fehlbildungen / Dysmorphien.

Bei Patienten mit einer unspezifischen syndromalen Erkrankung kann die Array-CGH auch zur näheren Abklärung und Bruchpunktbestimmung von zytogenetisch erkennbaren Chromosomenanomalien, z. B. Deletionen, Duplikationen, Markerchromosomen oder balanciert erscheinender Strukturveränderungen verwendet werden.

Methodik

Für die Diagnostik wird ein hochauflösender Oligo-Array mit ca. 180.000 Oligo-Sonden verwendet („DNA-Chip“).

Etwa gleiche Mengen genomischer Patienten- DNA und Referenz-DNA werden mit unterschiedlichen Fluorochromen markiert und gemeinsam auf dem Array hybridisiert (CGH = „comparative genomic hybridization“). Durch Messung der Intensitätsverhältnisse der verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe sind Dosisunterschiede, also Deletionen und Duplikationen, nachweisbar. Bei dem verwendeten Chip liegt die Nachweisgrenze für Imbalancen bei etwa 20 kb.

Beurteilung

Der Nachweis einer Imbalance mit möglicher Relevanz für die Symptomatik des Patienten wird, soweit dies möglich ist, durch Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH) mit einer entsprechenden Sonde bestätigt. In manchen Fällen wird auch eine Abklärung über eine Elternuntersuchung durchgeführt. Die Beurteilung der Pathogenität wird zum einen anhand der Position und Frage nach klinisch relevanten Genen, die in dem deletierten oder duplizierten Bereich liegen, beurteilt. Zum anderen wird in den international verfügbaren Datenbanken geprüft, ob bereits Patienten mit der gefundenen Aberration beschrieben wurden und wenn ja, welche Symptomatik vorliegt. Die diagnostizierte Aberration kann *de novo* vorliegen, nicht selten werden Mikrodeletionen oder - duplikationen jedoch von einem Elternteil vererbt. Der Phänotyp kann oftmals auch innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein.

Material

Array-CGH: 2 ml EDTA-Vollblut (separates Röhrchen)
Karyotypisierung/FISH: 5 ml Heparin-Blut

Laut Gendiagnostikgesetz muss eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patientin/ des Patienten, bzw. des Erziehungsberechtigten vorliegen.

Bei Rückfragen stehen Ihnen Frau Dr. med. Susanne Markus oder Frau Dr. med. Saskia Herbst zur Verfügung
(Tel.: 0941 – 94 68 22-0)