

## Was bringt die Untersuchung – Wertigkeit

Mit einem zytogenetischen Array wird das gesamte Genom auf das Vorliegen von zusätzlicher und damit **überzähliger Information** (wie bei einer Trisomie oder der Duplikation eines Abschnitts auf einem Chromosom) oder von **fehlender Information** (Monosomie oder Deletion eines Abschnitts auf einem Chromosom) untersucht.

Im Vergleich zur mikroskopischen Darstellung der Chromosomen im Rahmen der klassischen Chromosomenanalyse ist eine etwa 100-fach detailliertere Analyse möglich: kleine, jetzt diagnostizierbare, Deletionen und Duplikationen sind die Ursache vieler genetischer Syndrome, von gewissen geistigen Entwicklungsstörungen (mentale Retardierung), manchen Fällen von Autismus und anderen angeborenen Fehlentwicklungen.

Auch diese erweiterte pränatale Diagnostik dient dazu, die Eltern und die betreuenden Ärzte in die Lage zu versetzen, sich mit der weiteren Betreuung und dem Verlauf der Schwangerschaft zu beschäftigen, die richtigen Entscheidungen über Erhalt oder Beendigung einer Schwangerschaft zu treffen oder einfach möglichst viel Information über eine chromosomale Auffälligkeit zu haben. Viele wollen auch den möglichst sicheren Ausschluss einer solchen Erkrankung, um die Schwangerschaft angstfrei und gelassen erleben zu können.

## Wie läuft die Untersuchung ab – Diagnostik

Nach der Gewinnung fetaler Zellen durch Chorionzottenbiopsie / Plazentabiopsie, nach Fruchtwasserpunktion oder nach Punktion der Nabelschnur wird weiterhin die bisher übliche Darstellung der Chromosomen durch die etablierten Techniken vorgenommen.

Ein Teil der Zellen wird für die Array-CGH bereitgestellt. Nach Präparation und Fluoreszenzmarkierung der DNA-Bruchstücke wird ein CHIP mit dieser Probe beladen. Auf dem CHIP sind tausende kleiner DNA-Sonden fixiert, die mit hoher Auflösung kleinste Abschnitte aller Chromosomen repräsentieren. Die fluoreszenzmarkierten DNA-Stücke 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. Fehlende Abschnitte (Deletionen) werden durch zu geringe Intensität, überzählige Abschnitte (Duplikationen) durch zu hohe Intensität nachgewiesen.

Für viele Deletionen oder Duplikationen ist die Auswirkung auf die Entwicklung bekannt. In umfangreichen Datenbanken, mit denen wir bei dieser Diagnostik verbunden sind, kann das Wissen über die jeweilige Auffälligkeit sofort nachgesehen und nach aktuellstem Wissensstand interpretiert werden. Jede Auffälligkeit muss in einem genetischen Beratungsgespräch erläutert werden.

## Was kann nicht erkannt werden – Grenzen

Durch eine pränatale CHIP-Diagnostik können nicht alle genetischen Störungen und Erkrankungen erkannt werden. Mit einer solchen Untersuchung kann nicht garantiert werden, jegliche Entwicklungsstörung zu finden, vor allem nicht alle möglichen Formen geistiger Retardierung und grundsätzlicher Entwicklungsverzögerung. Es können keine Einzelgen-Mutationen wie bei cystischer Fibrose (Mukoviszidose), vielen Skelettdysplasien oder Stoffwechselerkrankungen gefunden werden.

Balanzierte 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 die Darstellung der Chromosomen als Karyogramm vor, während oder nach einem Array-Test erfolgen.

## Was sind die Risiken

Die Untersuchung ist eine typische Laboruntersuchung. Risiken beziehen sich auf die diagnostischen Punktionen wie Chorionzottenbiopsie und Fruchtwasserpunktion.

Die Beschäftigung mit bisher nicht bekannten Syndromen und Erkrankungen, der Aufwand der Klärung seltener Befunde, und die Unsicherheit über die richtige oder falsche Entscheidung im Zusammenhang mit pränataler Diagnostik kann als Risiko verstanden werden.

Das Recht auf Nichtwissen kann berührt oder verletzt werden. Nach einer auffälligen Diagnose kann man nicht zurück in die Naivität des Unwissenden vor der Diagnostik.

## Dauer der Untersuchung

Das Ergebnis liegt üblicherweise eine Woche nach Entnahme der Probe vor.

## Kosten der Untersuchung

Die pränatale Array-CGH Untersuchung auf Wunsch 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).



## Warum eine solche Untersuchung gemacht wird – Indikationen

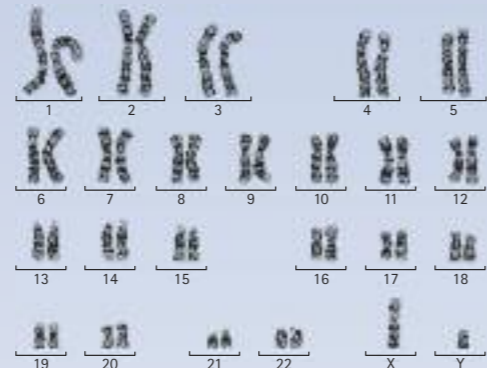
Die weitaus meisten Kinder werden gesund geboren, aber bei einem von 100 Neugeborenen liegt eine schwere geistige oder körperliche Behinderung vor. Diese Wahrscheinlichkeit steigt mit dem Alter der Mutter an und liegt bei Frauen über 35 Jahren bei zwei von 100, bei über 40-jährigen bei mehr als drei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

Mit den Methoden der sonographischen Diagnostik und der Untersuchung von Serumparametern (PAPP-A und freies  $\beta$ -hCG) kann das individuelle Risiko zum Beispiel für das Vorliegen eines Down-Syndroms sehr gut eingeschätzt werden (nicht-invasives Screening im ersten Trimenon). Bei den Untersuchungen der Chromosomen nach Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasserpunktion oder Nabelschnurpunktion konnte bisher schon die Zahl der Chromosomen und ihre Struktur anhand der sogenannten Banden zuverlässig diagnostiziert werden, soweit die Veränderungen im Mikroskop noch sichtbar waren.

Durch die Entwicklung hochauflösender Array-CGH Chips sind heute sehr viel weitergehende Detailuntersuchungen sicher möglich (array based cytogenetics). In den vergangenen Jahren wurde intensiv an der Entwicklung gearbeitet, heute ist die Diagnostik so sicher, dass sie bei der Untersuchung auffälliger Kinder zur Routine gehört. In der größten bisher vorliegenden Untersuchung (Lisa Shaffer, USA) wurden bei mehr als 30 000 Untersuchungen bei auffälligen Kindern und jungen Erwachsenen in 24 % pathologische Diagnosen gestellt!

Bei vorgeburtlicher Diagnostik sollten Array-CGH Chips den Patientinnen nicht länger vorenthalten werden.

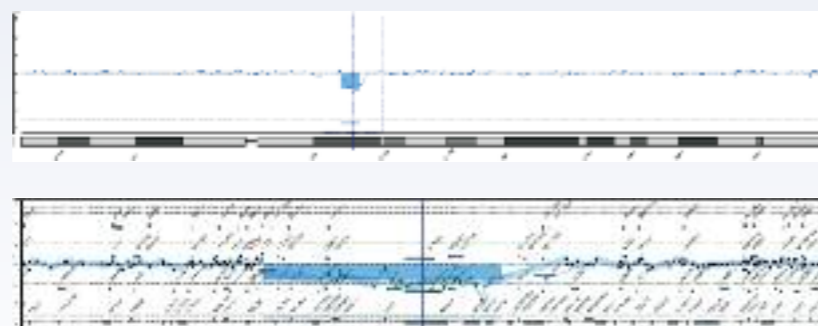
Zytogenetische Darstellung der Chromosomen aus den Zellen der Probe (Ergebnis: unauffällig).



Digitale Erfassung der Chromosomen und deren Auswertung (Ergebnis: Deletion 17q).



Analyse und Bewertung einzelner Chromosomenabschnitte (In diesem Fall auf Chromosom 17).



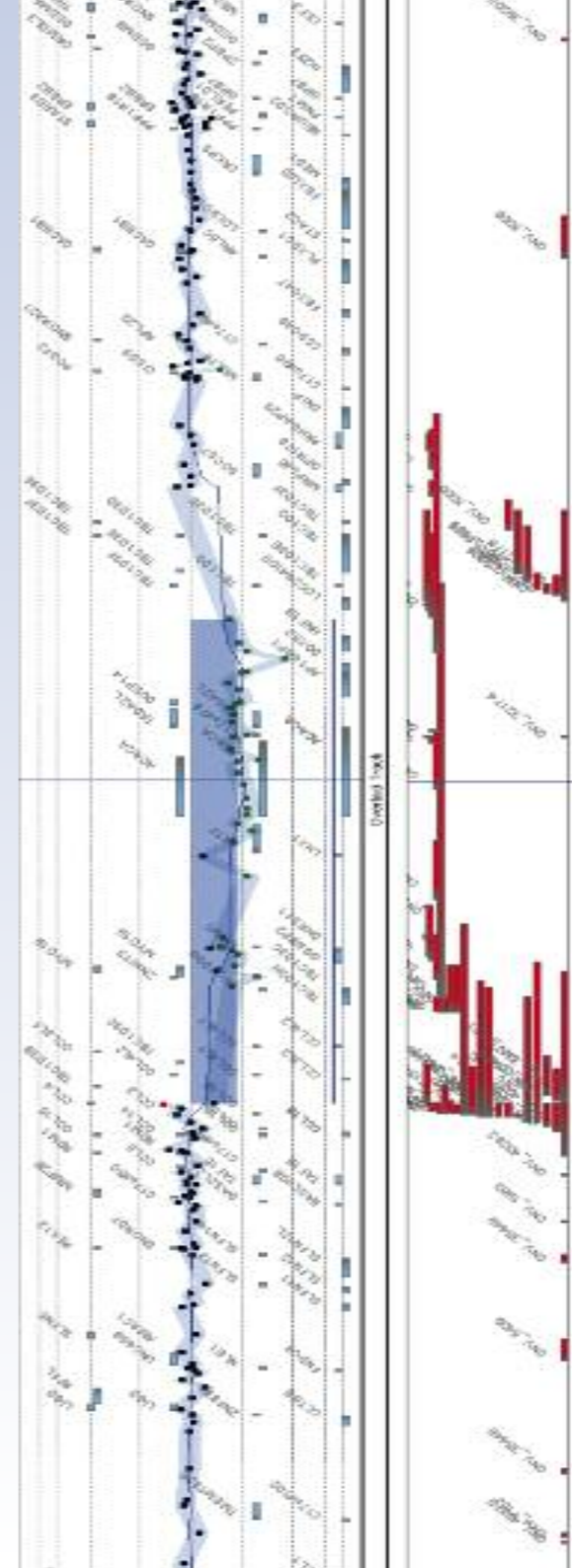
## Vorkommen (Inzidenz) chromosomaler Aberration

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

Bei folgenden Indikationen sollte eine pränatale Probe durch eine Array-CGH untersucht werden:

- Auffällige Befunde bei der speziellen sonographischen Untersuchung im ersten und zweiten Trimenon
- Auffällige Chromosomenanalyse zur weiteren Differenzierung
- Frühere Schwangerschaften mit multiplen Anomalien unklarer Genese
- Vorgeschichte mit mehreren ungeklärten Aborten und Totgeburten
- Familiäre, ungeklärte Vorgeschichte mit geistiger Retardierung oder Entwicklungsverzögerung
- Alle Schwangerschaften, bei denen eine diagnostische Punktion vorgenommen wird und mehr Informationen als bei einer konventionellen Chromosomenanalyse gewünscht werden (IGeL).

Für viele der nur mittels hochauflösender Array-CGH Technik detektierbaren genetischen Syndrome werden Häufigkeiten von 1 in 10 000 Neugeborenen angegeben. In aller Regel ist das Vorkommen im Verlauf der Schwangerschaft höher, da nicht alle Feten lebend die Geburt erreichen und überstehen. Wenn wir nun zusätzlich 30-50 Syndrome finden, ist der diagnostische Zugewinn erheblich und die Untersuchung erscheint gerechtfertigt und wichtig.



Bei der Analyse und Bewertung einzelner Chromosomenabschnitte werden kleinste Einheiten auf Verlust oder Verdoppelung und deren Bedeutung untersucht.

## Weitere Fragen

Gerne beantworten wir weitere Fragen zu dieser Diagnostik in einem persönlichen Beratungsgespräch. Alle auffälligen Befunde müssen in einer genetischen Beratung besprochen und erklärt werden.

Zur Terminvereinbarung rufen Sie uns an: +49 89 130744 0 oder fragen unter [info@praenatal-medizin.de](mailto:info@praenatal-medizin.de) gerne nach.

## Pränatal-Medizin München Frauenärzte und Humangenetiker

Dr. med. Karl-Philipp Gloning  
Dr. med. Sabine Minderer  
Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Schramm  
Dr. med. Cornelia Daumer-Haas  
Dr. med. Konstanze Hörtnagel  
Priv.-Doz. Dr. med. Dietmar Schlembach

Lachnerstraße 20, 80639 München  
Telefon +49 89 130744-0  
Telefax +49 89 130744-99  
[info@praenatal-medizin.de](mailto:info@praenatal-medizin.de)  
[www.praenatal-medizin.de](http://www.praenatal-medizin.de)

**Zytogenetisches Labor:**  
Telefon +49 89 130744-55  
Telefax +49 89 130744-96

**Labor für molekulare Genetik:**  
Telefon +49 89 130744-21  
Telefax +49 89 130744-99

**Frauenklinik vom Roten Kreuz:**  
Taxisstraße 3, 80637 München  
Telefon +49 89 15706-519  
Telefax +49 89 15704-909

