

Der Stellenwert der „array comparative genomic hybridization“ in der Pränataldiagnostik

Vierzig Jahre lang war die konventionelle Chromosomenanalyse der Goldstandard in der Pränataldiagnostik. Mit Einführung der Bänderungstechniken wurde es nicht nur möglich, Veränderungen in der Kopienzahl der Chromosomen zu erkennen (Aneuploidien), sondern auch balancierte und unbalancierte Translokationen sowie Deletionen und Duplikationen im mikroskopisch nachweisbaren Bereich. Hauptindikation für die Pränataldiagnostik blieb über mehr als 30 Jahre ein erhöhtes Alter der Schwangeren. Die Fortschritte in der Ultraschalldiagnostik haben jedoch das demographische Profil der Frauen, die Pränataldiagnostik in Anspruch nehmen, und damit die Anforderungen an die Diagnostik erheblich verändert. Die Einführung der hochauflösenden Ultraschalldiagnostik machte pränatal die Einführung einer hochauflösenden molekularen Karyotypisierung notwendig. Ebenso wie in der postnatalen Diagnostik die hochauflösende Array-Technologie zur Erkennung neuer syndromaler Erkrankungen führte, ist jetzt auch pränatal eine Differenzierung von Krankheitsbildern möglich, die bisher einer Diagnostik nicht zugänglich waren.

Array-Diagnostik

Vorteile und Grenzen pränatal

Die „array comparative genomic hybridization“ (Array-CGH) erkennt mit hoher Sicherheit alle (unbalancierten) Veränderungen in der Kopienzahl, die mit der

konventionellen Chromosomenanalyse erkannt werden. Sie hat dabei das Potenzial, Kopienzahlveränderungen auch im Bereich weit unterhalb des Auflösungsbereichs gebänderter Chromosomen zu erkennen (durchschnittliche Auflösung der konventionellen Chromosomenanalyse: etwa 5 Mb im Vergleich z. B. mit dem pränatal zum Einsatz gekommenen 105-K-Oligo-Array der Fa. Agilent (Auflösung etwa 30 Kb), daraus ergibt sich eine etwa 150-fach höhere Auflösung). Anders als die konventionelle Chromosomenanalyse verlangt die Array-CGH keine vorherige Zellkultur. In Fällen, in denen für eine Zellkultur nur eine unzureichende Menge fetaler Zellen zur Verfügung steht, können DNA-Mengen im Nanogrammbereich durch eine „whole genome amplification“ (WGA) ohne nachweisbaren Bias für eine Array-CGH genutzt werden [2].

Seit über 10 Jahren steht die Array-CGH-Technologie zur Verfügung [8, 11]. Trotz der genannten Vorteile hat sie sich nur schwer in der Pränataldiagnostik etablieren können. Gegenüber der konventionellen Karyotypisierung bestehen unbestreitbar höhere Investitions- und Verbrauchskosten. Daneben besteht eine kontrovers geführte Diskussion darüber, ob in der Pränataldiagnostik eine Technologie eingesetzt werden darf, bei der mit einiger Wahrscheinlichkeit Kopienzahlvarianten („copy number variations“, CNVs) detektiert werden, deren Bedeutung, ob benigne oder pathologische Kopienanzahlvariante, häufig unklar sei. Ebenso wird kritisiert, dass bei der Untersuchung si-

cher pathologische CNVs detektiert werden können, die nicht im Zusammenhang mit der eigentlichen Fragestellung stehen (Übersicht bei [7]). Auch wurde argumentiert, dass das Ergebnis der molekularen Karyotypisierung in den meisten Fällen keine prognostische Einschätzung zulasse [3, 9]. Letzteres Argument könnte zutreffen, wenn routinemäßig ein hochauflösender Oligo- oder Single-nucleotide-polymorphism(SNP)-Array als First-tier-Test in einer Niedrigrisikogruppe, wie z. B. Altersrisiko bei unauffälligem Ultraschallbefund, eingesetzt würde. Wie jede andere Technologie sollte die Array-CGH in der Pränataldiagnostik nur nach klaren Indikationskriterien unter Berücksichtigung von Verhältnismäßigkeit und Wirtschaftlichkeit sowie Festlegung der Standards für die Auswertung und Befundinterpretation durchgeführt werden ([1, 6], **Tab. 1**).

Indikationen

Die Array-CGH-Technologie wird heute in der Präimplantationsdiagnostik nach Trophoektodermbiopsie und in der Pränataldiagnostik im 1. Trimenon in Chorionzottenzellen sowie im 2. und 3. Trimenon in Fruchtwasserzellen und fetalen Blutzellen eingesetzt. Aufgrund der Heterogenität der zu untersuchenden Gewebe und wegen der unterschiedlichen Fragestellungen kommen verschiedene Array-Plattformen zur Anwendung. Wie bei den einzelnen Indikationsgruppen detailliert ausgeführt, sind wir der Ansicht, dass

Tab. 1 Voraussetzungen zur Durchführung einer Array-CGH in der Pränataldiagnostik

1. Vorliegen eines auffälligen Ultraschallbefundes und/oder anamnestischer Daten, die für ein hohes Risiko einer unbalancierten Chromosomenaberration des Fetus sprechen
2. Vorliegen eines unauffälligen Befundes nach First-tier-Diagnostik
– ≤17. SSW: unauffälliger Befund nach konventioneller Karyotypisierung
– ≥18. SSW: unauffälliger Schnelltest für die Chromosomen 13, 18, 21, X und Y sowie Triploidie (QF-PCR, FISH, MLPA)
3. Nachweis der Beratung der Schwangeren über Vorteile, Grenzen und Nachteile der pränatalen Chromosomendiagnostik
4. Nachweis einer Einwilligung nach GenDG, GTG oder GQG/GUMV ^a mit Angabe des gewünschten Umfangs der Untersuchung bzw. Umfang der Informationen über das Untersuchungsergebnis

^a Bei der Durchführung einer pränatalen Diagnostik sind die jeweiligen gesetzlichen Vorgaben zu berücksichtigen. Deutschland: Gendiagnostikgesetz (GenDG), Schweiz: Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) sowie Verordnung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMV), Österreich: Gentechnikgesetz (GTG). Die Gesetze machen strenge Vorgaben u. a. für Einwilligung, Aufklärung, Beratung und Indikation.

CGH „comparative genomic hybridization“, FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, GQG Gesundheitsqualitätsgesetz (Österreich); MLPA „multiplex ligation-dependent probe amplification“; QF-PCR „quantitative fluorescence-polymerase chain reaction“; SSW Schwangerschaftswoche.

Tab. 2 Anteil der Fruchtwasserproben nach Indikation, ≥18. SSW und Aberrationsraten (%) in kultivierten Fruchtwasserzellen nach konventioneller Karyotypisierung (N=4626)

Indikation	Anteil (%)	Davon Anteil >18. SSW (%)	Aberrationsrate (%)
Altersrisiko	71,7	3,5	2,4
FTS ↑ Risiko	8,7	3,5	8,0
≥2 Softmarker	6,9	34,8	4,7
Auffälliger US (1 Organ)	8,0	57,3	8,6
Auffälliger US (≥2 Organe)	2,8	60,4	32,1
SGA/IUGR	1,0	100	19,2
SGA/IUGR + auffälliger US (≥1 Organ)	0,7	82,6	68,8

FTS Ersttrimesterscreening („first trimester screening“); IUGR intrauterine Wachstumsretardierung („intrauterine growth retardation“); SGA klein für die Schwangerschaftsdauer („small for gestational age“); SSW Schwangerschaftswoche; US Ultraschall.

eine Array-CGH pränatal nicht als First-tier-Testung durchgeführt werden sollte. Zur schnellen molekularen Diagnostik der häufigsten Chromosomenaberrationen hat sich als First-tier-Diagnostik der sog. Schnelltest etabliert, welcher mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungs(FISH)-, Quantitative-fluorescence-polymerase-chain-reaction(QF-PCR)- oder Multiplex-ligation-dependent-probe-amplification(MLPA)-Technik durchgeführt wird. Die QF-PCR als rasche und außerordentlich kostengünstige Technik [10] erlaubt gleichzeitig auch eine Aussage hinsichtlich einer maternalen Kontamination der fetalen Zellen.

Im 2. und 3. Trimenon

Die Array-CGH wird in der Pränataldiagnostik mit Abstand am häufigsten bei Untersuchungen im 2. und 3. Trimenon

eingesetzt. Ein Problem der pränatalen Ultraschalldiagnostik ist, dass viele fetale Auffälligkeiten erst zum Ende des 2. Trimenon, gelegentlich auch erst später erkannt werden bzw. erkannt werden können. So lässt sich die Mehrheit der intrauterinen Wachstumsretardierungen erst nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW) nachweisen und ebenso dabei assoziiert vorkommende strukturelle, im Ultraschall nachweisbare Auffälligkeiten, wie eine Mikrozephalie und ein großer Teil aller Herzfehler oder Hand- und Fußstellungsanomalien. So betrug im eigenen Patientenkollektiv bei über 4000 konsekutiven Fruchtwasserproben (2009–2010) der Anteil der Proben >18. SSW bei der Indikation „eine oder mehrere nachgewiesene Fehlbildungen“ 60% und bei der Indikation „intrauterine Wachstumsretardierung“ („intrauterine growth retar-

ation“, IUGR)“ mit oder ohne assoziierte Fehlbildung 95%. Ein spezielles Problem ist dabei, dass in diesen Fällen häufig nicht die klassischen Trisomien vorliegen, die sich mithilfe der QF-PCR oder einer anderen Schnelltestmethode nachweisen lassen, sondern Strukturaberrationen, die unterhalb des Auflösungsvermögens des Mikroskops liegen oder numerische Aberrationen im Mosaikstatus. Im genannten Patientenkollektiv ließen sich bei der Indikationsstellung „auffälliges Ersttrimesterscreening“ („first trimester screening“, FTS) 85% aller detektierten Chromosomenaberrationen mithilfe der QF-PCR nachweisen, in den Hochrisikogruppen hingegen sank der Anteil auf 60%. Vor allem bei fortgeschrittener Schwangerschaft ist der Wunsch der Schwangeren nach rascher Abklärung nicht nur nachvollziehbar, sondern eine umfassende und schnelle Diagnostik, wie sie die Array-CGH ermöglicht, ist objektiv aus juristischen und ethischen Gesichtspunkten zu begründen. So sollte z. B. eine abschließende Diagnostik bis zum Ende der 20. SSW wegen der danach bestehenden potenziellen Lebensfähigkeit des Fetus vorliegen. Die **Tab. 2** zeigt den Anteil der einzelnen Indikationsgruppen an der Zahl aller Fruchtwasserproben, den jeweiligen Anteil an Spätmniozentesen und die jeweilige Häufigkeit der Chromosomenaberrationen in 4626 konsekutiven Fruchtwasserproben.

Das „Altersrisiko“ stellt in unserem Einsenderlabor mit etwa 72% immer noch die häufigste Indikation dar. Der Anteil an detektierten Chromosomenaberrationen nach konventioneller Karyotypisierung in dieser Indikationsgruppe entsprach mit 2,4% der erwarteten Aberrationsrate. 60% aller Aberrationen in dieser Gruppe wurden mithilfe der QF-PCR detektiert. Von der Anwendung der Array-CGH bei den nach QF-PCR unauffälligen Proben hätte lediglich 1% dieser Patientinnen in dieser Indikationsgruppe im Sinne einer schnelleren Diagnosestellung profitiert. Unter Abwägung der Kosten, des Aufwands und der Möglichkeit der Entdeckung von CNVs mit unklarer Bedeutung erscheint es nicht gerechtfertigt, in einem so großen Patientenkollektiv eine Array-CGH als First-tier-Diagnostik durchzuführen. Für die Indikationsgruppe „erhöhtes Risiko nach Erst-

Fallbeschreibung

Ergebnis der Array-CGH-Diagnostik nach Fruchtwasserpunktion in der 26+6. SSW wegen Mikrophthalmie und Hirnanlagestörung mit Corpus-callosum-Agenesie beim Fetus (Abb. 1): Bei unauffälligem Befund in der konventionellen Karyotypisierung ergab die gleichzeitig in unkultivierten Fruchtwasserzellen durchgeführte Array-CGH (Fa. Agilent, 105-K-Chip) eine etwa 7,3-Mb-Deletion Xp22.2p22.32, die u. a. die Gene *HCCS*, *AMELX*, *KAL1* und *NLGN4X* einschließt. Die syndromale Mikrophthalmie (MIDAS-Syndrom) wird durch Deletionen in der Region Xp22.2 unter Einschluss des *HCCS*-Gens verursacht. Mutationen im *AMELX*-Gen führen zu einer Amelogenesis imperfecta. Die X-gekoppelte mentale Retardierung wird durch Mutationen im *NLGN4X*-Gen verursacht. Mutationen im *KAL1*-Gen verursachen das Kallmann-Syndrom. Die Deletion konnte im vorliegenden Fall molekularzytogenetisch mithilfe einer FISH-Sonde für die KAL1-Region an kultivierten Fruchtwasserzellen bestätigt werden.

trimesterscreening“ und die Indikationsgruppe „2 oder mehr Softmarker im Ultraschall“ gilt dies entsprechend, da hier 85% aller unbalancierter Karyotypen mithilfe der QF-PCR detektiert werden.

Ergibt sich aufgrund des Ultraschallbefundes und/oder der anamnestischen Daten (Infobox „Fallbeschreibung“, **Abb. 1**) eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen unbalancierten Chromosomenbefund, erscheint es bei fortgeschrittener Schwangerschaftsdauer (≥ 18 . SSW) gerechtfertigt, nach Vorliegen eines unauffälligen QF-PCR-Befundes nicht erst das Ergebnis der konventionellen Karyotypisierung abzuwarten, sondern dann unmittelbar eine Array-CGH durchzuführen. Da auch bei den Indikationsgruppen „auffälliger Ultraschallbefund in mehreren Organen“ und „intrauterine Wachstumsretardierung mit oder ohne assoziierte Fehlbildungen“ in etwa 60% ein positiver QF-PCR-Befund zu erwarten ist, handelt es sich um eine vertretbar geringe Anzahl an Untersuchungen. Beschränkt man die Array-Untersuchung auf die Fruchtwasserproben jenseits der 18. SSW, betrifft das etwa 2–3% aller Fruchtwasserproben. Der potenzielle Nachteil einer Entdeckung von CNVs mit unklarer Bedeutung wird unseres Erachtens in dieser Situation bei Weitem aufgewogen durch die Vorteile, unbalancierte Chromosomenab-

medgen 2012 · 24:108–113 DOI 10.1007/s11825-012-0325-0
© Springer-Verlag 2012

K.R. Held · C. Kähler · S. Kerber · B. Auber

Der Stellenwert der „array comparative genomic hybridization“ in der Pränataldiagnostik

Zusammenfassung

Die hochauflösende „array comparative genomic hybridization“ (Array-CGH) erkennt ohne eine vorhergehende Anzüchtung fetaler Zellen mit hoher Sicherheit Veränderungen in der Kopienzahl weit unterhalb des Auflösungsvermögens der konventionellen Chromosomenanalyse. Trotz dieser unstreitigen Vorteile wurde die Array-CGH bisher nur zögerlich in der Pränataldiagnostik eingesetzt. Dies ist auf die Befürchtung zurückzuführen, dass bei der Diagnostik genomische Kopienzahlveränderungen („copy number variations“, CNVs) mit unklarer Bedeutung detektiert werden können. Um Unsicherheiten zu minimieren, sollte die Array-CGH in der Pränataldiagnostik nicht als primäre („first tier“),

sondern nur als ergänzende Diagnostik eingesetzt werden. Die Indikationen hierfür werden in der Arbeit definiert und begründet. Als Voraussetzung für die Durchführung sollten in jedem Labor klare Vorgaben bestehen hinsichtlich der Mindestgröße der Kopienzahlveränderungen, die bewertet, und der genomischen Regionen, die als klinisch relevant angesehen werden.

Schlüsselwörter

„Array comparative genomic hybridization“ · Pränataldiagnostik · First-tier-Diagnostik · DNA-Kopienzahlveränderungen · Präimplantationsdiagnostik

The value of array comparative genomic hybridization testing in prenatal diagnosis

Abstract

Array comparative genomic hybridization (CGH) enables, without the need for cell culture, the detection of changes in copy numbers with high accuracy below the resolution of standard chromosome analysis. The implementation of array CGH in prenatal diagnosis has been hesitant in spite of these obvious advantages. This has been predominantly due to the likelihood of finding copy number variations (CNVs) of uncertain clinical significance. In prenatal diagnosis array CGH should not be offered as a first tier but as an adjunct to standard diagnostic procedures in

order to minimize uncertainty. Indications for the use of array CGH will be defined and substantiated in the present article. Guidelines should be established at each laboratory regarding the minimum size of CNVs to be assessed and the genomic regions considered clinically significant.

Keywords

Array comparative genomic hybridization · Prenatal diagnosis · First tier test · DNA copy number variations · Preimplantation diagnosis

errationen mit hoher Sicherheit auch im submikroskopischen Bereich zu erkennen, ohne eine Zellkultur durchführen zu müssen. Um Unsicherheiten in pränatalen Fällen zu vermeiden, sollte jedes Labor, das pränatal eine Array-CGH einsetzt, nicht nur klare Kriterien für die Indikation zur Durchführung dieser Untersuchung, sondern v. a. klare Vorgaben hinsichtlich der Mindestgröße der Kopienzahlveränderungen haben (in Abhängigkeit von der benutzten Plattform, [3]), die bewertet werden und hinsichtlich der genomischen Regionen, die als klinisch signifikant gelten (**Tab. 1**). In pränatalen Fällen „targeted arrays“, die ausschließlich

bekannte Mikroaberrationsregionen umfassen, zu benutzen, um damit die Wahrscheinlichkeit für die Detektion unklarer CNVs zu minimieren, halten wir für problematisch, da damit auch klinisch wichtige Aberrationen evtl. nicht detektiert werden.

Eine weitere wichtige Rolle kommt der Array-CGH als weiterführende Diagnostik nach Detektion von numerischen oder strukturellen Aberrationen nach konventioneller Karyotypisierung zu. Die exakte Bruchpunktbestimmung ist bei der Abschätzung des Risikos bei unbalancierten Strukturaberrationen sehr hilfreich, ebenso auch bei der Abschätzung von relevan-

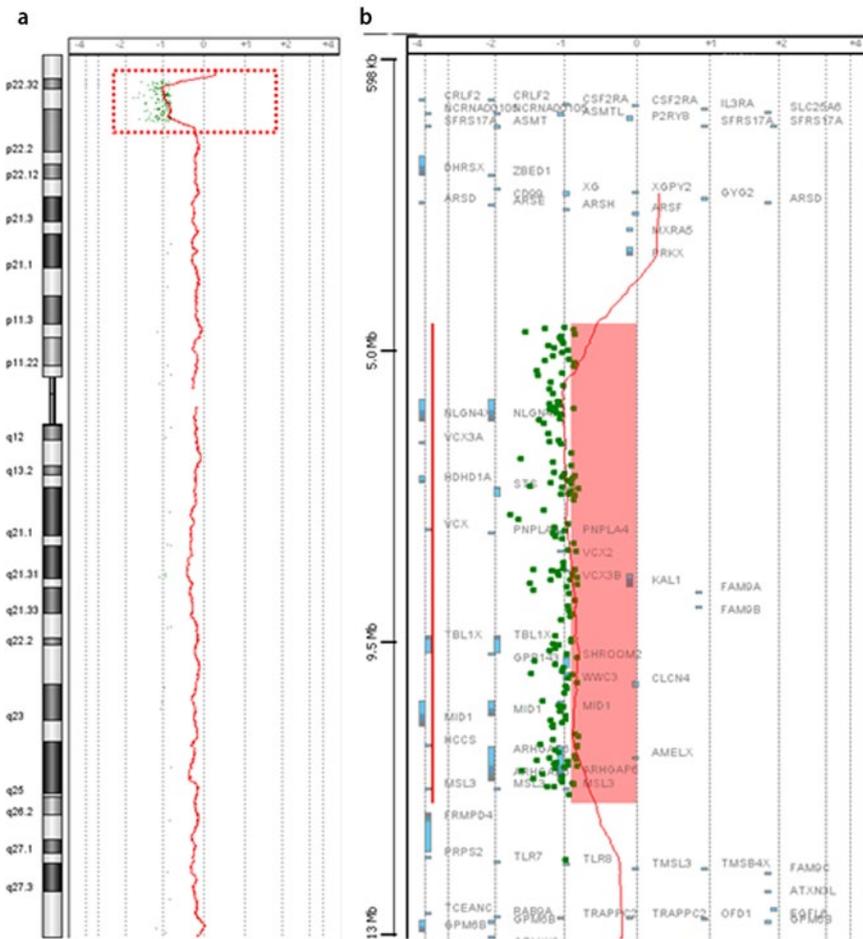


Abb. 1 ▲ Array-CGH (Fa. Agilent, 105-K-Chip). Etwa 7,3-Mb-Deletion Xp22.2p22.32, die u. a. die Gene *HCCS*, *AMELX*, *KAL1* und *NLGN4X* einschließt. **a** Schematische Übersicht des X-Chromosoms, gestrichelt umrandete deletierte Region Xp22.2p22.32. **b** Vergrößerte Darstellung des deletierten Bereichs, grüne Punkte Array-Sonden, die eine Deletion anzeigen (Erläuterung s. Infobox „Fallbeschreibung“)

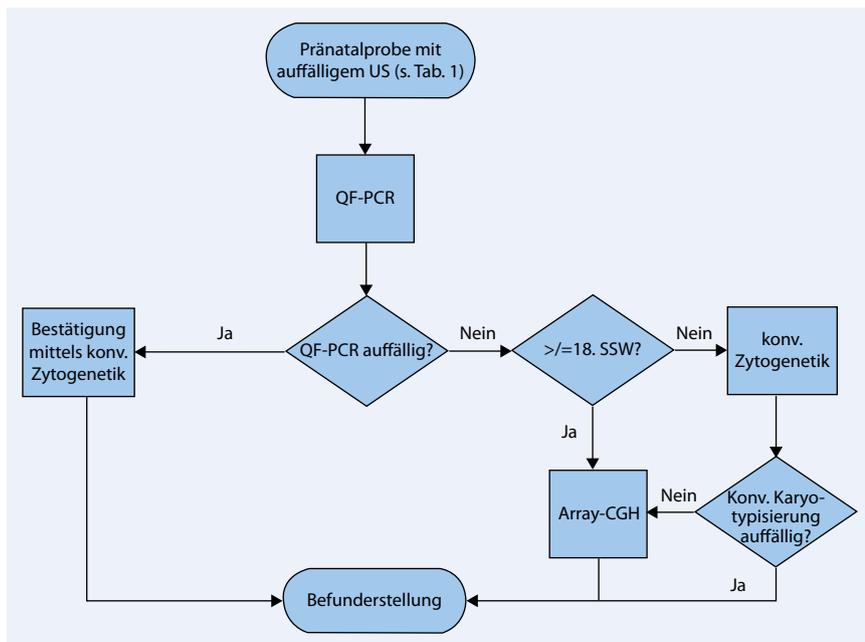


Abb. 2 ▲ Ablauf der Pränataldiagnostik unter Einbeziehung der Array-CGH

ten kodierenden Sequenzen bei Markerchromosomen und zum Ausschluss von Deletionen oder Duplikationen im submikroskopischen Bereich nach konventioneller Karyotypisierung und offenbar balancierter Chromosomenstrukturaberration. Wird eine Array-CGH nach Detektion von Mosaikbefunden in unkultivierten Zellen durchgeführt, gelingt mit ihr eine wesentlich bessere Abschätzung des prozentualen Anteils an Zellen mit unbalanciertem Karyotyp als nach konventioneller Diagnostik nach Zellkultur [5]. Dies kann v. a. bei der Differenzierung zwischen echtem fetalen Mosaikstatus und Pseudomosaik hilfreich sein.

Nach der Einführung der Array-CGH in die Laborroutine Ende 2008 wurden in unserem Labor nach den genannten Kriterien bis Ende 2011 bei über 7000 Fruchtwasserproben insgesamt 202 Array-CGH-Untersuchungen durchgeführt. Dies entspricht einem Anteil von 2,8% aller Fruchtwasserproben, 16% dieser Array-Analysen erfolgten nach Detektion eines Markerchromosoms, bei Translokationen de novo, zur Bruchpunktbestimmung bei unbalancierten Befunden oder bei unklaren strukturellen Befunden nach konventioneller Karyotypisierung.

In 8,9% dieser Array-Untersuchungen wurde ein gesicherter pathologischer Befund nach unauffälligem Befund in der konventionellen Karyotypisierung erhoben. In 2 Fällen (0,9% aller Untersuchungen) ergab sich ein sicher pathologischer Befund, der nicht mit der Fragestellung in Zusammenhang stand und welcher als ein gesonderter Punkt in der Beratung der Eltern unter Berücksichtigung der Einwilligung zur Untersuchung nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) besprochen wurde.

Nach Chorionzottenbiopsie im 1. Trimenon

Indikationen für die Durchführung einer Chorionzottenbiopsie (CVS) im 1. Trimenon sind mehrheitlich ein Altersrisiko bei auffälligem Ersttrimesterscreening oder isolierte Ultraschallbefunde, die auf ein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenaberration hinweisen – wie eine verbreiterte Nackentransparenz, ein Hygroma colli, Hydrops fetalis oder spezielle Herzfehler wie Atrioventrikular(AV)-Kanal. Die retrospektive Analyse von über 600

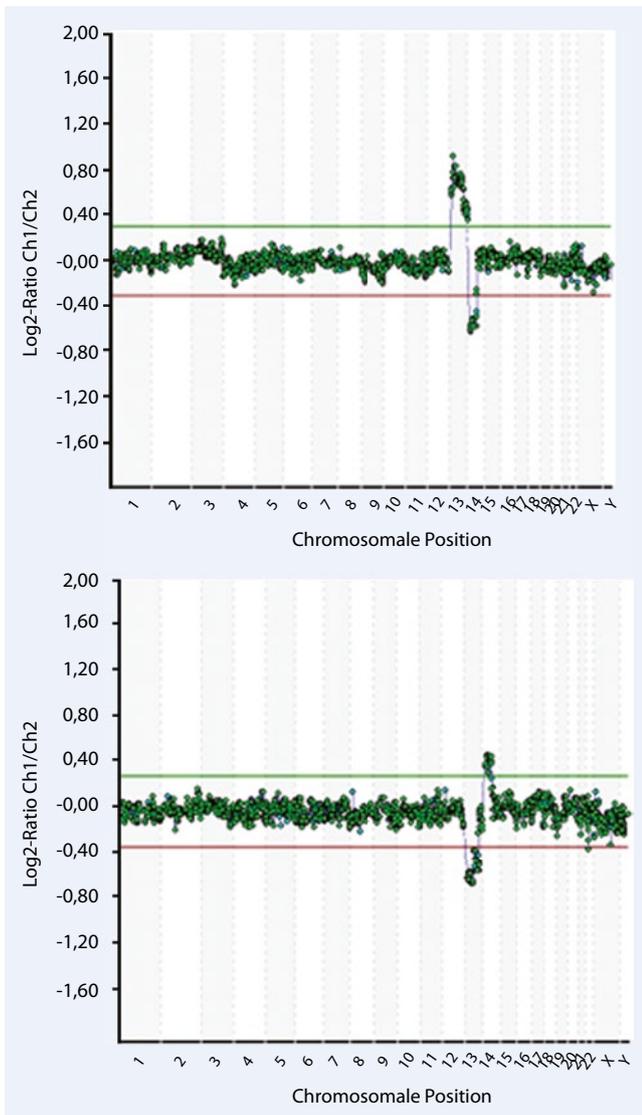


Abb. 3 ◀ Zeigt das Ergebnis zweier Bacterial-artificial-chromosome(BAC)-Arrays (24sure, BlueGnome) nach Trophoektodermiopsie aufgrund einer paternalen Robertson-Translokation der Chromosomen 13 und 14. Nach zwei erfolglosen IVF-Zyklen kam es im 3. Zyklus nach Transfer eines Embryos mit balanciertem Chromosomenbefund zur fortlaufenden Schwangerschaft. *Oben* Trisomie 13, Monosomie 14; *unten* Trisomie 14, Monosomie 13

konsekutiven CVS ergab eine Chromosomenaberrationsrate von 10% mit einem deutlich höheren Anteil pathologischer Befunde bei extrem verbreiteter Nackentransparenz/Hygroma colli (etwa 50%). Der Anteil an den klassischen Chromosomenaberrationen wie 45,X-Status und Trisomien der Chromosomen 13,18 und 21 am Gesamtanteil aller pathologischen Karyotypen betrug 85%. Von einer hochauflösenden Array-CGH hätten zusätzlich 0,9% der Schwangeren in dieser Gruppe profitiert. Nach der S2-Leitlinie sollen nach CVS sowohl eine Analyse nach Direktpräparation bzw. Kurzzeitkultur als auch nach einer Langzeitkultur erfolgen. In vielen Laboratorien wird die Kurzzeitkultur durch einen Schnelltest mithilfe der QF-PCR ersetzt. Entsprechend den vor-

herrschenden Indikationsgruppen im 2. und 3. Trimenon „Altersrisiko“ und „auffälliges Ersttrimesterscreening“ erscheint auch bei der CVS der Einsatz der Array-CGH als First-tier-Diagnostik nicht gerechtfertigt. Wegen des relativ hohen Risikos eines gewebebegrenzten Mosaikbefundes in Chorionzottenzellen [4] ist hingegen zu diskutieren, ob als First-tier-Testung ein niedrig auflösender Array sinnvoll ist, der alle Chromosomen umfasst.

Eine Möglichkeit, wie die Array-CGH in die pränatale genetische Diagnostik eingebunden werden kann, wird in **Abb. 2** schematisch dargestellt.

Präimplantationsdiagnostik

Nach der Entscheidung des Bundesgerichtshofs im Juli 2010 und dem Gesetzes-

beschluss des Deutschen Bundestags vom 02.09.2011 zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PID) wird eine Diagnostik zur Erkennung von Chromosomenaberrationen nach Trophoektodermiopsie (Blastozystendiagnostik) zukünftig in einem begrenzten Ausmaß auch in Deutschland als früheste Form einer Pränataldiagnostik möglich sein.

Bei der Blastozystendiagnostik werden etwa am Tag 5 der außerkörperlichen Entwicklung Zellen bei einem nach In-vitro-Fertilisation entstandenen Embryo entnommen und genetisch untersucht. Anders als bei der bisher in Deutschland ausschließlich angewandten Polkörperdiagnostik können so auch vom Vater stammende Eigenschaften untersucht werden. Bei familiären Chromosomenaberrationen lässt sich durch die Anwendung spezieller Arrays mit hoher Sicherheit ausschließen, dass übertragene Embryonen einen unbalancierten Karyotyp aufweisen (**Abb. 3**). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass nach Blastozystenbiopsie ein Teil der Embryonen wegen eines Mosaikstatus fälschlich als aneuploid diagnostiziert werden können. Wegen der geringen zur Verfügung stehenden DNA-Mengen wurden für das Untersuchungsverfahren Bacterial-artificial-chromosome(BAC)-basierte Arrays entwickelt, die sich in der Routine als robust erwiesen haben. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden Plattformen ist das Risiko einer zufälligen und ungewollten Detektion von CNVs mit unklarer Bedeutung als sehr gering einzustufen.

Fazit für die Praxis

- Die Array-CGH erkennt (ohne eine vorhergehende Anzüchtung fetaler Zellen) mit hoher Sicherheit Veränderungen in der Kopienzahl weit unterhalb des Auflösungsvermögens der konventionellen Chromosomenanalyse.
- Wegen der Möglichkeit, bei der Diagnostik Kopienzahlveränderungen mit unklarer Bedeutung zu detektieren, hat sich die Array-CGH trotz dieser unstrittigen Vorteile nur schwer in der Pränataldiagnostik etablieren können.

- Um Unsicherheiten zu minimieren, sollte die Array-CGH in der Pränataldiagnostik nicht als First-tier-Diagnostik, sondern nur ergänzend eingesetzt werden.
- Ergibt sich aufgrund des Ultraschallbefundes und/oder der anamnestischen Daten eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen unbalancierten Chromosomenbefund, erscheint es bei fortgeschrittener Schwangerschaftsdauer gerechtfertigt, nach Vorliegen eines unauffälligen Schnelltestbefundes unmittelbar eine Array-CGH durchzuführen.
- Für die pränatale Array-Diagnostik sollten in jedem Labor in Abhängigkeit von der benutzten Array-Plattform klare Vorgaben hinsichtlich der Mindestgröße der Kopienzahlveränderungen, die bewertet, und der genomischen Regionen, die als klinisch relevant angesehen werden, bestehen.

Korrespondenzadresse

K.R. Held

MVZ genteQ GmbH
 Falkenried 88, 20251 Hamburg
 held@genteq.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehung(en) hin: Die Autoren sind Angestellte der MVZ genteQ GmbH, Labor für Humangenetik.

Literatur

1. American College of Obstetrics and Gynecologists (2009) ACOG Committee Opinion No. 446: Array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 114:1161–1163
2. Bi W, Breman AM, Venable SF et al (2008) Rapid prenatal diagnosis using uncultured amniocytes and oligonucleotide Array-CGH. *Prenat Diagn* 28(10):943–949
3. Duffke A, Riess O, Bonin M (2008) Molekulare Karyotypisierung in der klinischen Anwendung. *Med Genet* 20:419–430
4. Filges I, Kang A, Klug V et al (2011) aCGH on chorionic villi mirrors the complexity of fetoplacental mosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 31(5):473–478
5. Fiorentino F, Caiazzo F, Napolitano S et al (2011) Introducing array comparative genomic hybridization into routine prenatal diagnosis practice: a prospective study on over 1000 consecutive clinical cases. *Prenat Diagn* 31(13):1270–1282
6. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK et al (2011) American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Working group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. *Genet Med* 13(7):680–685
7. Lichtenbelt KD, Knoers NV, Schuring-Blom GH (2011) From karyotyping to array-CGH in prenatal diagnosis. *Cytogenet Genome Res* 135(3–4):241–50
8. Pinkel D, Seagraves R, Sudar D et al (1998) High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 20:207–211
9. Rauch A (2008) Molekulare Karyotypisierung in der klinischen Diagnostik. *Med Genet* 20:386–394
10. Schmidt W, Jenderny J, Hecher K et al (2000) Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Mol Hum Reprod* 6(9):855–860
11. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S et al (1997) Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 20:399–407

Hier steht eine Anzeige.

