

Medizinisches Versorgungszentrum am
Universitätsklinikum Münster - MVZ
Abteilung für Medizinische Genetik



Genetische Beratung: Tel. 0251 - 83-55424

Fax: 0251 - 83-55393

Information zur Chromosomenanalyse / FISH-Analyse

Bei zytogenetischen Untersuchungen werden die Chromosomen aus bestimmten Körperzellen (z.B. Blutzellen) unter dem Lichtmikroskop analysiert, um eventuelle zahlenmäßige oder strukturelle Chromosomenveränderungen zu erkennen. Bei der FISH-Analyse (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung) wird mit Hilfe farbmarkierter DNA-Sonden, welche für bestimmte Chromosomen bzw. Chromosomenabschnitte spezifisch sind, die Anzahl bestimmter Chromosomen bzw. das Vorhandensein bestimmter Chromosomenregionen überprüft.

Es kann gelegentlich vorkommen, dass die Chromosomensätze in verschiedenen Körperzellen oder Körpergeweben unterschiedlich sind. Man bezeichnet diesen Zustand als „chromosomales Mosaik“. Ein unauffälliger Chromosomensatz in dem untersuchten Gewebe schließt deshalb nicht aus, dass in diesem Gewebe oder in anderen Geweben Zellen mit einem auffälligen Chromosomensatz vorliegen. Umgekehrt bedeutet ein auffälliger Befund im untersuchten Gewebe nicht notwendigerweise, dass der Chromosomensatz in allen anderen Zellen oder Geweben ebenfalls auffällig ist.

Zur Chromosomenuntersuchung müssen in der Regel die Zellen zunächst in einer Zellkultur im Labor vermehrt werden. Durch diesen Vorgang können in einzelnen Zellen Chromosomenstörungen neu entstehen. Man spricht in diesen Fällen von „Kulturartefakten“. Die Unterscheidung von Kulturartefakten ohne klinische Bedeutung von Mosaiken mit klinischer Bedeutung ist nicht in allen Fällen sicher möglich.

Strukturelle Chromosomenaberrationen (Veränderungen in der Struktur der Chromosomen) können nur soweit erkannt werden, wie es die Qualität des jeweiligen Präparates erlaubt.

Bei der Untersuchung des Chromosomensatzes wird regelmäßig auch das chromosomale Geschlecht der untersuchten Person festgestellt. In sehr seltenen Fällen stimmen das chromosomale und das äußerlich sichtbare Geschlecht nicht überein. Dies hat in der Regel biologische Ursachen und wird gegebenenfalls mit Ihnen besprochen.

Information zur molekularen Karyotypisierung (Array-CGH)

Die molekulare Karyotypisierung ist ein molekulargenetisches Verfahren, bei dem genomische Verluste (Deletionen) oder Gewinne (z.B. Duplikationen) festgestellt werden können, die mit einer konventionellen Chromosomenanalyse möglicherweise nicht erkennbar sind. Hierfür wird eine sogenannte Array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) durchgeführt, bei der eine kompetitive Hybridisierung der Patienten-DNA und einer Referenz-DNA auf einem genomischen Chip erfolgt. Da Patienten- und Referenz-DNA mit unterschiedlichen Farbstoffen (rot und grün) markiert werden, führt eine genomische Imbalance in der Patienten-DNA zu einer Verschiebung des Rot-Grün-Verhältnisses, die durch einen Scanner registriert wird. Die Grenze dieser Methode ist die Auflösung des verwendeten genomischen Chips. Bei der Interpretation dieser Untersuchung ist zu berücksichtigen, dass Gewinne oder Verluste Varianten ohne derzeit bekannte klinische Bedeutungen, krankheitsrelevante Veränderungen oder derzeit nicht klassifizierbare Veränderungen (s.u.) sein können.

Gegebenenfalls ist für die Interpretation des Befundes eine Untersuchung der Eltern erforderlich. Balancierte Chromosomenveränderungen und Genmutationen können durch diese Untersuchung nicht festgestellt werden.

Molekulargenetik

Molekulargenetische Untersuchungen haben das Ziel, Veränderungen der Erbsubstanz festzustellen oder - soweit möglich - auszuschließen. Diese Untersuchungen erfolgen in der Regel gezielt im Hinblick auf einzelne Erbanlagen. Als Untersuchungsmaterial findet meist DNA aus zellkernhaltigen Zellen (meistens Blutzellen) Verwendung.

In der Regel erfolgt eine sog. direkte Gendiagnostik. Hierbei werden die krankheitsverursachenden Veränderungen (Mutationen) in einer Erbanlage (einem Gen) direkt nachgewiesen bzw. - soweit möglich

- ausgeschlossen. Wenn eine Mutation nachgewiesen wird, hat dieser Befund in der Regel eine hohe Sicherheit (geringe Rate sog. falsch positiver Befunde).

Wenn bei einer direkten Gendiagnostik keine Mutation gefunden wird, können je nach Erkrankung bzw. Erbanlage trotzdem für die Erkrankung verantwortliche Mutationen in nicht untersuchten Bereichen dieses Gens oder in anderen Genen vorliegen. Deshalb kann ein auf Grund der gewählten Untersuchungsmethode unauffälliges Ergebnis zu einer falschen Aussage im Hinblick auf die Anlageträgerschaft führen (falsch negativer Befund). Hierüber werden Sie gegebenenfalls gesondert beraten.

Für bestimmte Erkrankungen kann eine indirekte Gendiagnostik durchgeführt werden, wenn keine direkte Gendiagnostik möglich ist. Bei der indirekten Gendiagnostik werden nicht die Mutationen selbst, sondern genetische „Marker“ innerhalb oder in der Nachbarschaft des jeweiligen krankheitsverursachenden Gens untersucht. Hierüber werden Sie gegebenenfalls gesondert beraten.

Wenn mehrere Mitglieder einer Familie untersucht werden, ist eine korrekte Befundinterpretation davon abhängig, dass die angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse der Wirklichkeit entsprechen. Sollte ein Befund zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse (z.B. der Vaterschaft) führen, teilen wir Ihnen dies nur dann mit, wenn es zur Erfüllung unseres Untersuchungsauftrags unvermeidbar ist.

Genomweite Sequenzierung

Das Genom (Erbgut) einer menschlichen Zelle hat einen Umfang von 6 Milliarden Bausteinen (Nukleotiden). Etwa 20.000 Gene (Erbanlagen) sind über das gesamte Genom verteilt. Die Gene bestehen aus Exons und Introns. Nur die Exons enthalten kodierende Sequenzen. Alle Exons machen etwa 1% des Genoms aus. Menschliche Genome unterscheiden sich voneinander an einzelnen Positionen (Sequenzvarianten, Single Nucleotide Variants). Durchschnittlich unterscheiden sich zwei menschliche Genome voneinander an ca. 3 Millionen Positionen. Im kodierenden Bereich unterscheiden sich zwei Genome voneinander an ca. 20.000 Positionen. Viele Varianten sind für die Gesundheit des Menschen bedeutungslos. Einige Varianten können schwere Erkrankungen hervorrufen, andere können das Risiko für Erkrankungen erhöhen oder vermindern. Mithilfe von Sequenzierautomaten kann das gesamte Genom oder der gesamte kodierende Teil (Exom) in einer einzigen Untersuchung sequenziert werden. Nur ein Teil der Sequenzvarianten kann nach heutigem Stand in Hinblick auf Erkrankungsrisiken beurteilt werden. Es ist daher möglich, dass diese Untersuchung kein eindeutiges Ergebnis liefert. Je nach Art der Auswertung können bei dieser Untersuchung Nebenbefunde erhoben werden, d.h. Sequenzvarianten, die nicht im Zusammenhang mit der Fragestellung stehen, aber auf ein Risiko für eine andere Erkrankung hinweisen. Im Rahmen diagnostischer Fragestellungen werden die Sequenzdaten entsprechend der Fragestellung meistens selektiv entschlüsselt. Es werden dabei vorrangig die Gene untersucht, die im Zusammenhang mit der klinischen Fragestellung stehen können, um möglichst wenige Nebenbefunde zu erhalten. Wir weisen darauf hin, dass kein Anspruch auf Vollständigkeit oder Aktualisierung von Nebenbefunden besteht.

Unklare Varianten/Befunde

Bei allen oben genannten Untersuchungen können Varianten nachgewiesen werden, die nach dem aktuellen Kenntnisstand keine krankhafte Bedeutung haben. Diese werden in der Regel nicht im Befund genannt. Manche Varianten können derzeit nicht eindeutig klassifiziert werden (sog. unklare Varianten). Solche Varianten werden in Abhängigkeit von der Bewertung im Befund angegeben und mit Ihnen besprochen.

Blutentnahme

Für genetische Analysen ist meistens eine Blutprobe erforderlich. In der Regel bedingt eine solche Blutentnahme keine gesundheitlichen Risiken. Bei Frühgeborenen, Säuglingen und Kleinkindern sollten mögliche spezielle Risiken einer solchen Blutentnahme mit dem Kinderarzt besprochen werden.