

Titel = Thema / Bezeichnung der Methode

Array- genomische Hybridisierung

Synonyme: Array-CGH, Matrix-CGH, aCGH, DNA-Mikro-Array, Gen-Array, Chip-CGH, Chipdiagnostik, DNA-Chip, Biochip, Genom-Chip, Gen-Chip, Genexpressionsprofil, komparative genomische Hybridisierung auf einem Chip, genomweite Hybridisierung, DNA-Sequenz-Analyse, Oligonukleotid -Array-Sequenz-Analyse.

Kommerzielle Bezeichnungen: DualChip® human general Microarray, Human-Wide GeneChip®, Affymetrix GeneChip®, u.a.

Stichworte: genomische Hybridisierung, Transkriptomanalyse, Transkriptionsanalyse, Genexpressionsanalyse, Gensignatur, Genprofil, Onkobiogramm, molekulare Zytogenetik, Genregulation, Nukleotidpolymorphismen, Copy-number-variations (CNV), Single-nucleotide-polymorphisms (SNP), Molekulargenetik.

Kurze Schilderung der Methode / des Prinzips

Die Methode kommt in der MDK-Begutachtung hauptsächlich in folgenden Zusammenhängen vor:

Die Array- oder Matrix- CGH in „unspezifischer“ Form, wird - in der Regel ohne eine kommerzielle Bezeichnung - zur ungezielten Mutations-Suche in der **Prä- und Postnataldiagnostik** bei **humangenetischen Fragestellungen** eingesetzt. Es handelt sich hier um den Versuch, bei Verdacht auf eine genetisch bedingte Störung durch Vergleich mit Datensätzen aus Gen-Datenbanken bislang unbekannte Mutationen zu identifizieren. Nur diese Anwendung soll im Folgenden betrachtet werden.

Andere Anwendungen der Array-Technologie werden unter „Sonstiges“ (s.u.) kurz erwähnt, sie werden z.T. in anderen Informationsmaterialien im Detail besprochen.

Hintergrund der Methode, Grundlagen:

Die genomische Hybridisierung mittels Chip ist eine **Methode der molekularen Zytogenetik**, die sich der **Hybridisierung von Nukleinsäuren** bedient.

Ein bereits gut eingeführtes Hybridisierungsverfahren ist die In-Situ-Hybridisierung (ISH). Diese kommt vor allem in Form der Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung (FISH) in der Tumordiagnostik und in der Pränataldiagnostik, zur Aufdeckung von numerischen Chromosomenaberrationen (überzählige oder fehlende Chromosomen) und von strukturellen Chromosomenbesonderheiten zum Einsatz.

Die Array- genomische Hybridisierung mittels Chip ist eine Fortentwicklung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Das Prinzip beruht auf dem indirekten Nachweis von DNA über Markierung einer Referenz-DNA (Sonde) mit Hilfe eines fluoreszierenden Farbstoffes. Dies ermöglicht den gleichzeitigen Nachweis mehrerer gesuchter Strukturen durch den Einsatz verschiedener Fluoreszenzfarbstoffe. So kann zum Beispiel nachgewiesen werden, dass zwei verschiedene Gene in ein und derselben Zelle aktiv sind (exprimiert werden), was mit Hilfe konventioneller Färbemethoden nur eingeschränkt möglich ist.

Die FISH, auch als FisH-Test bezeichnet, ist im EBM 2008 als Leistung der Kap. 1.7.4 „Mutterschaftsvorsorge“, Kap. 1.7.5 „Empfängnisregelung“, Kap. 8.5 „Reproduktionsmedizin“ und Kap. 11.3 „Humangenetische Diagnostische Leistungen“ enthalten.

Bei allen zur Zeit in der Medizin angewendeten Hybridisierungsverfahren wird **komplementäre DNA (cDNA)** eingesetzt. Komplementäre DNA entsteht durch Auslesen der „Messenger-RNA“ (m-RNA) und spiegelt den Anteil der aktiven DNA wieder. Dies hat den Vorteil, dass mittels cDNA nur solche genetischen Informationen nachgewiesen werden, die in einer Zelle tatsächlich aktiv sind. Nachgewiesen werden also nur **aktive Gene** oder die „**exprimierte**“ **genetische Information**. Daher

Array- genomische Hybridisierung mittels Chip „NUB-Kurzinformation“ für InfoMeD

handelt es sich bei allen Hybridisierungsverfahren, die cDNA einsetzen, um Verfahren der Genexpressionsanalyse.

Ein limitierender Faktor der Hybridisierungsverfahren (CGH) vor der Einführung der Chip-Techniken ergab sich aus der Notwendigkeit, komplexe Strukturen auszuwerten, da die Hybridisierung auf Chromosomenpräparaten stattfand.

Mit der Entwicklung der **Array- CGH als Methode der DNA-Chip-Technologie** können Limitationen der traditionellen, einfacheren Hybridisierungsverfahren (CGH) überwunden werden. Mit Chip-basierenden Methoden wie der Array-CGH kann eine Vielzahl von DNA-Sequenzen (DNA-Sonden) auf kleinstem Raum aufgebracht werden.

Die Array-Technik ermöglicht es, das Auflösungsvermögen der chromosomengebundenen CGH, wie z.B. der einfachen FISH, um ein Vielfaches zu erhöhen. Der Chip ersetzt die Chromosomenpräparate. Je nach Größe der Spottedurchmesser (DNA-Sequenzen oder DNA-Sonden) unterscheidet man sogenannte „Mikroarrays“ (Spottedurchmesser < 200 µm bzw. 200 - 500 Basenpaare) oder „Makroarrays“ (Spottedurchmesser > 300 µm).

Grundsätzlich lassen sich zwei verschiedene Herstellungs- bzw. Durchführungsmethoden der Chip-basierenden Hybridisierung unterscheiden:

Bei dem am häufigsten eingesetzten (und älteren) Verfahren wird zur Herstellung der Arrays zunächst die cDNA mittels Klonierung (in der Regel Polymerasekettenreaktion = PCR) hergestellt und erst dann auf dem Chip aufgebracht. Bei dieser Technik können die DNA-Spots auf den Trägerchip **„aufgedruckt“** werden.

Mit dieser Methode sind Veränderungen bis zu einer Auflösung von 0,5 Mb (Mega-Basen) erkennbar. Anfang 2008 waren rund 7600 Gene definiert, täglich werden es mehr.

Eine weniger verbreitete, neuere Variante der Technologie besteht darin, die Untersuchungs-**Oligonukleotide direkt auf dem Chip** zu synthetisieren. Bei diesem Verfahren lassen sich Chips mit einer Oligonukleotid-Dichte von mehr als einer Million je Quadratzentimeter herstellen. Diese Technik ist teurer als das ältere Verfahren mittels Klonierung und/oder PCR-gestützter Erstellung der Sonden. Das Verfahren wurde zuerst von der Firma Affymetrix eingesetzt.

Mit dieser Methode können ganze Genome in einem einzigen Hybridisierungsschritt gleichzeitig auf Gewinn oder Verlust definierter DNA-Sequenzen (Sonden) untersucht werden. Die Hybridisierungsunterschiede (= Unterschiede der aktiven DNA) werden statt auf einzelnen Chromosomen auf den "gespotteten" DNA-Bereichen (Sonden) festgestellt, die aus der kompletten DNA, z.B. eines Tumorgewebes, bestehen können.

Im Prinzip ermöglichen die Array-genomischen Hybridisierungsmethoden den Nachweis aller Veränderungen innerhalb eines untersuchten Genoms, die mit einem Zugewinn oder Verlust von aktiver (exprimierter) DNA einhergehen. Gemessen werden die quantitativen Unterschiede zur Test-DNA bzw. zum Test-Genom.

Technische Durchführung / Untersuchungsmaterial:

Zur Untersuchung werden formalinfixierte, paraffinierte Gewebeproben, aber auch andere Körpermaterialien eingesetzt.

Beanspruchte Indikation(en)

In der **prä- und postnatalen Diagnostik (humangenetischen Diagnostik)** sollen Array-CGHs indiziert sein:

- zur Mutationssuche bei Patienten mit unklaren Dysmorphien
- bei Syndromen, bei denen vorausgegangene zytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen unauffällige Ergebnisse erbracht haben.
- bei Verdacht auf genetisch bedingte kognitive Einschränkungen bei Kindern
- bei Verdacht auf kongenitale Herzerkrankungen
- bei Verdacht auf diverse genetisch bedingte Erkrankungs-Anlagen

Array- genomische Hybridisierung mittels Chip „NUB-Kurzinformation“ für InfoMeD

Im Vergleich zur konventionellen humangenetischen Diagnostik sollen die Array-CGH-Untersuchungen insbesondere die Identifizierung von Punktmutationen (also Änderungen an einzelnen Nukleinsäure-Basen) ermöglichen und werden ungezielt, ohne konkreten Verdacht auf bestimmte Zielerkrankungen, eingesetzt.

Hersteller / Anbieter

Von einzelnen humangenetischen Labors individuell zusammengestellte Arrays werden als "home brew" bezeichnet, hier sind die Kosten vom Labor und von der genauen Indikation (Anzahl der zu „spottentenden“ Gene) abhängig.

Beispiel: Das Zentrum für medizinische Genetik Osnabrück bietet bei Verdacht auf unklare genetische Erkrankungen Untersuchungen mittels Array-genomischer Hybridisierung an. Der verwendete Array ist nicht bekannt, vermutlich kommen hier "home brew" -Arrays zum Einsatz. Die Kosten für die Untersuchung werden mit rund 2.000 Euro angegeben.

Von der Firma [Affymetrix®](http://www.affymetrix.com/) (<<http://www.affymetrix.com/>>) werden mehrere Arrays der Serie „Whole Genome Mapping“ angeboten. Hierzu gehören der [Affymetrix® Genome-Wide Human SNP Array 5.0](#) und der [Affymetrix® Genome-Wide Human SNP Array 6.0](#). Diese Tests werden z.B. von KFB ([Kompetenzzentrum Fluoreszenz Bioanalytik](http://www.kfb-regensburg.de/) - <http://www.kfb-regensburg.de/>) angeboten. Die Kosten betragen für die Probenprozessierung ohne GeneChip® Array mindestens 200 Euro - hinzu kommen Kosten für den Array ab ca. 1.000 US-Dollar - deutsche Preise konnten nicht ermittelt werden.

Information zur Datenlage

Grundlegende Informationen zur Chip-Technologie wurden folgenden Druckwerken entnommen:
Renneberg R. Biotechnologie für Einsteiger. Spektrum Akademischer Verlag. 2. Auflage. Heidelberg. Oktober 2006.

Brown TA. Gentechnologie für Einsteiger (Sav Biowissenschaften). Spektrum Akademischer Verlag. 5. Auflage. Heidelberg. Juli 2007.

Die Recherche in Medline, zuletzt am 09.10.2008 über Pubmed, ergab eine Fülle von Publikationen:

Suchstrategie: „(cDNA[tiab] AND microarray[tiab]) OR microarray-based[tiab] OR ("molecular profiling"[tiab] AND array[tiab]) OR ("gene expression-analysis"[tiab] AND array[tiab]) OR (DNA[tiab] AND array[ti]) OR (DNA[ti] AND chip[ti]) OR ("comparative genomic hybridization" AND (array OR matrix))“ - insgesamt 8.421 Treffer.

Anhand der Medline-Publikationstypen wurden 53 Publikationen als klinische Studien eingestuft. 89 Publikationen wurden mittels der Pubmed-Qualitätsfilter (Clinical Queries) als systematische Reviews eingestuft. Eine sensitive Suche mit therapeutischer Fragestellung ergab 645 möglicherweise relevante Publikationen und eine spezifische Suche in Hinblick auf therapeutische Konsequenzen ergab 11 Treffer.

Alle mittels Qualitätsfilter identifizierten Abstrakts wurden gelesen und nach Artikeln zu humangenetischen Fragestellungen bzw. Grundsatzfragen der Array- genomischen Chiptechnologie durchsucht. Die identifizierten potentiell relevanten Artikel wurden, soweit möglich, im Volltext besorgt und gelesen.

In der [HTA-Datenbank](http://www.inahta.org/HTA/) der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment (<<http://www.inahta.org/HTA/>>)) wurden mit den Suchbegriffen „microarrays OR genomic OR dna-chip“ 19 Publikationen gefunden.

In einer Umfeldrecherche in www.google.de wurden alleine für die Begriffskombination „Affymetrix GeneChip® Array“ 142.000 Treffer angezeigt, für die Kombination aus „Gen + Chip + Array“ wurden 427.000 Treffer angegeben.

Grundlegende Informationen wurden u.a. folgenden Internetseiten entnommen:

Array- genomische Hybridisierung mittels Chip „NUB-Kurzinformation“ für InfoMeD

Webseite von Professor Jeremy Buhler, Abteilung "Computer Science and Engineering" der Washington University in St. Louis, USA: <<http://www.cse.wustl.edu/~jbuhler/research/array/>>.

Internetseiten von Prof. Peter von Sengbusch, Universität Hamburg: <<http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d21/21.htm>>.

Webseite der Organisation „[Critical Assessment of Microarray Data Analysis](http://camda.bioinfo.cipf.es)“ (<<http://camda.bioinfo.cipf.es>>): Bei CAMDA handelt es sich um eine wissenschaftliche Organisation, initiiert von Biologen und Bioinformatikern, die regelmäßige Konferenzen zu Fragen der Analyse Array-genomischer Experimente abhält sowie die Parallel- und Mehrfach-Analyse von Array-genomischen Daten organisiert.

Allgemeine Probleme der Array- CGH:

Effektivität-Vorhersage-Güte: Prädiktive Werte sind bei Einsatz in der Humangenetik / Testung auf unbekannt Mutation nicht bekannt, aber in jedem Fall als gering einzuschätzen. Bei Einsatz zur Primärtumorsuche ist die Prädiktivität noch nicht sicher beurteilbar.

Interpretation: Die Bedeutung einzelner Befunde der Array-genomischen Hybridisierung ist vielfach unklar.

Spezifität: Für klinische Fragestellungen ist die Auflösung geringer als bei FISH.

Technische Aspekte der Array- CGH:

Das Untersuchungsergebnis ist extrem abhängig von adäquater Proben-Gewinnung: DNA-Variationen zwischen einzelnen Zellen sind möglich, Gewebe-Proben müssen Zellen in ausreichender Zahl und Verteilung enthalten. Die Fehlertoleranzen der Untersuchungsmethode sind (noch) nicht für Einzelfalluntersuchungen festgelegt. Bislang existiert keine standardisierte Qualitätssicherung hinsichtlich Gewinnung, Aufbereitung, Fixierung, Transport.

Komplexität: Je größer das untersuchte Genom, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass relevante Genabschnitte in der Probe aufgrund geringer partieller Konzentration relativ unterrepräsentiert sein könnten.

Normierung: Die statistisch-bioinformatischen Methoden der Auswertung sind weder hinreichend validiert noch standardisiert.

Standardisierung: Geräte und Chip-Bestückungen (Auswahl der zur Hybridisierung verwendeten DNA-Segmente) sind nur zum Teil standardisiert (s. "home brew"-Sonden). Ausnahmen: wahrscheinlich alle mit Musterschutz / Trademark versehenen bzw. patentierten Arrays bzw. Chips.

Bewertung der Datenlage

Der Nutzen der Chip-basierenden- CGH-Methoden in der Humangenetik kann noch nicht endgültig beurteilt werden, da die Entwicklung als noch nicht abgeschlossen anzusehen ist.

Studien zur klinischen Effektivität (Einfluss auf Therapie, Einfluss auf Familienplanung) liegen für den Einsatz der Methode in der prä- und postnatalen Diagnostik nicht vor. Gesicherte Therapieansätze ergeben sich auf absehbare Zeit nicht.

Vertragsärztliche / vertragliche Alternativen

Für Fragestellungen im Zusammenhang mit genetischen Erkrankungen stehen im Rahmen humangenetischer Beratung und Beurteilung die klassische Zytogenetik und von den genomischen Hybridisierungen die FISH-Technik zur Verfügung, die im EBM enthaltene Leistungen darstellen.

Rechtliche Aspekte

Es handelt sich bei der Array- genomischen Hybridisierung um eine neue diagnostische Methode, die bisher vom Gemeinsamen Bundesausschuss noch nicht gemäß § 135 SGB V bewertet wurde. Das

Array- genomische Hybridisierung mittels Chip „NUB-Kurzinformation“ für InfoMeD

Verfahren steht auch nicht zur Beratung an. Evtl. erfolgt auch eine Überprüfung im Rahmen der Weiterentwicklung des Humangenetik-Kapitels oder des Laborkapitels des EBM.

Eine Anwendung der Array-CGH im Rahmen einer lebensbedrohlichen Situation oder mit therapeutischer Relevanz bei regelmäßig tödlicher Erkrankung ist nicht erkennbar. Insofern sind regelhaft die Kriterien des „Nikolausbeschlusses“ - BVerfG vom 06.12. 2005 ([Az.:1 BvR 347/98](#)) - nicht erfüllt.

Sonstiges / Anmerkungen

Andere Anwendungen der Array-Technologie seien nur kurz erwähnt, sie werden z.T. in anderen Informationsmaterialien im Detail besprochen.

Zum Einsatz kommt die Chip-Diagnostik des Weiteren in der **Pharmako-Genetik**. Hier existiert mindestens ein kommerzieller Test, der Roche AmpliChip®. Der AmpliChip® dient der genetischen Analyse der Gene CYP2D6 und CYP2C19, die in der Metabolisierung vieler Medikamente eine wichtige Rolle spielen (siehe dazu gesonderte NUB-Kurzinfo „Pharmakogenetik: Mutationen in den Genen CYP2D6 und CYP2C19“).

Ein weiteres Einsatzfeld der Array-Techniken, das auch in der Begutachtung eine zunehmende Rolle spielt, ist die **Onkologie**. Hier wird die Chip-Diagnostik zur diagnostischen Einordnung von Tumorgewebe (Tumor-Klassifikation) benutzt. (Zu dem **CupPrint™** existiert eine eigene Kurzinfo, zum MammaPrint™ existieren u.a. ein KCO-Grundsatzgutachten und eine [Kurzstellungnahme](#) des „National Institute for Health Research“ des britischen Nationalen Gesundheitsdienstes NHS sowie [Zulassungsinformationen](#) der amerikanischen FDA).

Die Datenlage erlaubt derzeit zur Array-CGH noch keine abschließende sozialmedizinische Bewertung der Methode, unabhängig von der jeweiligen humangenetischen Indikation und dem jeweils eingesetzten spezifischen Testkit. Sie befindet sich für alle Indikationen der **Prä- und Postnataldiagnostik** - bzw. für alle **humangenetischen Fragestellungen** - noch im Stadium der Erprobung.

Ausgewählte Literatur:

- 1) Australia and New Zealand Horizon Scanning Network. Medical Services Advisory Committee (MSAC). National Horizon Scanning Unit (NHSU). Horizon Scanning Technology. Emerging Technology Bulletin. [DNA Microarrays](#). August 2007. Adelaide Health Technology Assessment. Commonwealth of Australia, Canberra 2007. Available online <<http://www.horizonsscanning.gov.au>>.
- 2) Bejani BA, Shaffer LG. Clinical Utility of Contemporary Molecular Cytogenetics. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2008 May 12. [Epub ahead of print].
- 3) Bolshakova N, Azuaje F, Cunningham P. An integrated tool for microarray data clustering and cluster validity assessment. Bioinformatics. 2005 Feb 15;21(4):451-5. Epub 2004 Dec 17.
- 4) Dudoit Sandrine, Gilbert Houston N., and Laan Mark J. van der, "Resampling-Based Empirical Bayes Multiple Testing Procedures for Controlling Generalized Tail Probability and Expected Value Error Rates: " (November 2007). U.C. Berkeley Division of Biostatistics Working Paper Series. Working Paper 228. <<http://www.bepress.com/ucbbiostat/paper228>>
- 5) Funke H, Cullen P, Gessner R, Klein HG, Knabbe C, Langmann T, Neumaier M. Multiparametrische Gendiagnostik in der Medizin: Erarbeitung gemeinsamer Standards. Laboratoriums Medizin 2003 Mai;27(3-4):131-6.
- 6) Gresham D, Dunham MJ, Botstein D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. Nat Rev Genet. 2008 Apr;9(4):291-302.
- 7) KC Onkologie 2107 / 2002. Zimmer B. Grundsatzgutachten über die Möglichkeit der Leistung der GKV für einen diagnostischen Test zur Chemosensitivitätsbestimmung bei onkologischen Patienten. 30.11.2004 (Hier wird die Array-Diagnostik im Methoden-Teil erwähnt; im Wesentlichen geht es um einen bestimmten Test, den ChemoSelect®-Test, bei dem Veränderungen im Tumorstoffwechsel durch Cytostatika-Einwirkung mittels eines pH-sensitiven Silikonchips gemessen werden).

- 8) KC Onkologie 5420 / 2005. Zimmer B. Grundsatzgutachten über die Möglichkeit der Leistungsgewährung von Genexpressionsanalysen zur Bestimmung prognostischer Parameter von Mammakarzinompatientinnen. 24.11.2005. (Hier geht es um den MammaPrint™)
- 9) Klein CA, Schmidt-Kittler O, Schardt JA, Pantel K, Speicher MR, Riethmüller G. Comparative genomic hybridization, loss of heterozygosity, and DNA sequence analysis of single cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Apr 13;96(8):4494-9.
- 10) Koscielny S. Critical review of microarray-based prognostic tests and trials in breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008 Feb;20(1):47-50.
- 11) Kumar, Abbas and Fausto, Hrsg. Robbins and Cotran's Pathologic Basis of Disease, 7. Aufl., Elsevier, Philadelphia 2005, S. p.473.
- 12) Larsson O, Wennmalm K, Sandberg R. Comparative microarray analysis. *OMICS*. 2006 Fall;10(3):381-97.
- 13) Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J. (Hg.): Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. 2. Aufl., Springer Berlin 2003.
- 14) Liu W, Chang B, Sauvageot J, Dimitrov L, Gielzak M, Li T, Yan G, Sun J, Sun J, Adams TS, Turner AR, Kim JW, Meyers DA, Zheng SL, Isaacs WB, Xu J. Comprehensive assessment of DNA copy number alterations in human prostate cancers using Affymetrix 100K SNP mapping array. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Nov;45(11):1018-32.
- 15) Manning M, Hudgins L. Use of array-based technology in the practice of medical genetics. *Genet Med*. 2007 Sep;9(9):650-3.
- 16) Moeschler JB. Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol*. 2008 Mar;15(1):2-9.
- 17) Moeschler JB. Medical genetics diagnostic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability. *Curr Opin Neurol*. 2008 Apr;21(2):117-22.
- 18) National Institute for Health Research. University of Birmingham. National Horizon Scanning Centre. [MammaPrint prognostic test for breast cancer](http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/tech_briefings/cancer.shtml). September 2007. Available online <http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/tech_briefings/cancer.shtml>
- 19) Patel AC. Basic science for the practicing physician: gene expression microarrays. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Sep;101(3):325-32.
- 20) Patel A, Kang SH, Lennon PA, Li YF, Rao PN, Abruzzo L, Shaw C, Chinault AC, Cheung SW. Validation of a targeted DNA microarray for the clinical evaluation of recurrent abnormalities in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol*. 2008 Jul;83(7):540-6.
- 21) Pergament E. Controversies and challenges of array comparative genomic hybridization in prenatal genetic diagnosis. *Genet Med*. 2007 Sep;9(9):596-9. Review.
- 22) Rodriguez-Revena L, Mila M, Rosenberg C, Lamb A, Lee C. Structural variation in the human genome: the impact of copy number variants on clinical diagnosis. *Genet Med*. 2007 Sep;9(9):600-6.
- 23) Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet*. 2008 Aug;124(1):1-17. Epub 2008 May 30.
- 24) South ST, Chen Z, Brothman AR. Genomic medicine in prenatal diagnosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2008 Mar;51(1):62-73.
- 25) Staaf J, Jonsson G, Ringner M, Vallon-Christersson J. Normalization of array-CGH data: influence of copy number imbalances. *BMC Genomics*. 2007 Oct 22;8(1):382 [Epub ahead of print]
- 26) Subramonia-Iyer S, Sanderson S, Sagoo G, Higgins J, Burton H, Zimmern R, Kroese M, Brice P, Shaw-Smith C. Array-based comparative genomic hybridization for investigating chromosomal abnormalities in patients with learning disability: Systematic review - meta-analysis of diagnostic and false-positive yields. *Genet Med*. 2007 Feb;9(2):74-9.
- 27) Thienpont B, Mertens L, de Ravel T, Eyskens B, Boshoff D, Maas N, Fryns JP, Gewillig M, Vermeesch JR, Devriendt K. Submicroscopic chromosomal imbalances detected by array-CGH are a frequent cause of congenital heart defects in selected patients. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2778-84. Epub 2007 Mar 23.
- 28) Thorland EC, Gonzales PR, Gliem TJ, Wiktor AE, Ketterling RP. Comprehensive validation of array comparative genomic hybridization platforms: how much is enough? *Genet Med*. 2007 Sep;9(9):632-41.
- 29) Waddell N. Microarray-based DNA profiling to study genomic aberrations. *IUBMB Life*. 2008 Jul;60(7):437-40.

Array- genomische Hybridisierung mittels Chip
„NUB-Kurzinformation“ für InfoMeD

Autor, Datum

Dr. C. Niederstadt, MPH
Fachärztin für Allgemeinmedizin
Medizinische Informatik
Medizinischer Dienst der Krankenversicherung in Niedersachsen
Hildesheimer Str. 202
30519 Hannover
Tel.: +49 (0)511 8785 2220
Fax.: +49 (0)511 8785 92201
E-Mail: christina.niederstadt@mdkn.de

05.12.2008