

# Klinische Zytogenetik – gestern, heute, morgen: Ein Überblick

Simone Schuffenhauer

Abteilung Medizinische Genetik  
Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-  
Universität München

## Zusammenfassung

Die Darstellung von Chromosomen in der zytogenetischen Diagnostik entwickelte sich von der homogenen Chromosomenfärbung über die Bandendifferenzierung und die Hochauflösungsbanden bis zur Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit ihrem breiten Spektrum von Methoden und Anwendungen. Die Karyotypisierung ist nicht nur eine wichtige Säule der klinischen Diagnostik sondern liefert auch einen wichtigen Beitrag zur Erforschung von Krankheitsgenen. Die FISH-Analyse hat sich als Ergänzung zur konventionellen Chromosomenanalyse mit G-Bänderung etabliert. Zu den klinisch relevanten Einsatzmöglichkeiten gehören die Klärung von unbalancierten Chromosomenaberrationen, z.B. Markerchromosomen, die Identifizierung von Mikrodeletionen und der Nachweis von tumorspezifischen Translokationen, Deletionen und Amplifikationen. Zu den in den 90er Jahren entwickelten und derzeit in spezialisierten Labors durchgeführten molekularzytogenetischen Methoden gehören die Reverse- oder Mikro-FISH, die sich besonders zur Charakterisierung von zusätzlichem Chromosomenmaterial und Strukturaberrationen eignet, und die vergleichende genomische Hybridisierung (CGH), die vor allem zur Erfassung von chromosomalen Imbalancen in Krebszellen dient.

Eine der herausragenden Entwicklungen ist die Vielfarben-Karyotypisierung in Verbindung mit digitaler Bildverarbeitung mit der die klinische Zytogenetik in neue Dimensionen vordringt.

## Schlüsselwörter

Zytogenetik, High-Resolution-Chromosomenanalyse, Fluoreszenz in situ Hybridisierung, Mikrodeletion, Reverse-FISH, vergleichende genomische Hybridisierung, CGH, Vielfarben-Karyotypisierung

## Summary

Cytogenetic methods evolved from homogeneous staining of chromosomes via banding methods and high-resolution-analysis to fluorescence in situ hybridization (FISH). Chromosomal analysis is not only important for clinical diagnostics but also for the characterisation of disease genes. FISH with its variety of methods and applications is used as a diagnostic procedure in order to supplement conventional methods. The clinical relevant potential of FISH involves the characterisation of unbalanced structural chromosomal abnormalities such as marker chromosomes, the detection of specific microdeletions, and the identification of tumorspecific translocations, deletions and amplifications.

Two molecular cytogenetic techniques which are performed in specialized diagnostic laboratories are reverse-FISH, which is used in order to characterize additional chromosomal material or structural abnormalities, and comparative genomic hybridization (CGH), which is predominantly used for the analysis of chromosomal gains and losses in cancer cells. The new developments in multicolor-karyotyping in combination with digital imaging have the potential to move the clinical cytogenetics into new dimensions.

## Keywords

Clinical cytogenetics, high-resolution chromosome analysis, fluorescence in situ hybridization, microdeletion, reverse-FISH, comparative genomic hybridisation, CGH, multicolor karyotyping

**Tab 1**  
**Relative Häufigkeiten der konstitutionellen Chromosomenaberrationen<sup>1</sup>**  
**als Ursache von Erkrankungen, Mortalität und Fertilitätsstörungen**

		rel. Häufigkeit (%)
Fehlgeburten/Totgeburten	insgesamt	30
Fehlgeburten	5.–11. Schwangerschaftswoche	50
Fehlgeburten	12.–24. Schwangerschaftswoche	25
Fehlgeburten/Totgeburten	>24. Schwangerschaftswoche	5
Angeborene komplexe Fehlbildungen		4–8
Angeborene Herzfehler		13
Mentale Retardierung <sup>2</sup>	IQ <20	3–10
Mentale Retardierung <sup>2</sup>	IQ 20–49	12–35
Mentale Retardierung <sup>2</sup>	IQ 50–69	3
Infertilität (männlich)		2
Azoospermie		15
Echter Hermaphroditismus		25
Primäre Ovarialinsuffizienz <sup>3</sup>		65
Multiple Fehlgeburten		2–5

nach Hook (1992)

#### Anmerkungen

- 1) ohne Mikrodeletionen
- 2) außer FraX-Syndrom
- 3) einschließlich Stranggonaden

„Chromosomes have attracted many microscopists not only because these sausage-like bodies represent vehicles of genetic material (and hence, are biologically important) but also because they are hypnotically beautiful objects.“ (Hsu 1979).

20 Jahre später haben wir mit der Fluoreszenz in situ Hybridisierung ein Instrument zur Darstellung ganzer Chromosomen oder beliebiger Chromosomenabschnitte mit mehr als 20 verschiedenen Farben in der Hand, und die von den nunmehr nicht nur farbigen sondern bunten Körperchen ausgehende Faszination ist größer denn je.

#### Historie

Zytogenetik umfaßt die Untersuchung von Struktur, Pathologie und Funktion der Chromosomen. Seit der ersten Beobachtung von Chromosomen durch Straßburger (1875), Arnold (1879) und Flemming (1879) vergingen 70 Jahre bis zum Nachweis der korrekten Chromosomenzahl des Menschen durch Tijo und Levan (1956). Die weitere Entwicklung der Zytogenetik über 4 Jahrzehnte hing wesentlich von technischen Faktoren ab und kann wie folgt zusammengefaßt werden: 60er Jahre – Chromosomenpräparation, Übersichtsfärbungen, 70er Jahre – Chromosomenbänderung, pränatale Diagnostik, 80er Jahre – hochauflösende Chromosomenbänderung und 90er Jahre – Fluoreszenz in situ Hybridisierung.

Ein wichtiger methodischer Durchbruch zu Beginn der 60er Jahre war die Stimulation von Lymphozyten mit

Phytohämagglutinin und die Behandlung der mitotischen Zellen mit hypotoner Lösung, was die Darstellung von Chromosomen aus einem einfach zu gewinnenden Untersuchungsmaterial innerhalb von 3 Tagen ermöglichte. Diese Fortschritte und die Entdeckung der chromosomalen Ursachen von Down-, Turner- und Klinefelter-Syndrom sowie die Identifizierung des Philadelphiachromosoms bei der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) standen an der Wiege der klinischen Zytogenetik, die sich zu Beginn der 60er Jahre entwickelte. Ein weiterer methodischer Meilenstein war die Etablierung der Chromosomenbänderung, zunächst mit DNA-bindenden Fluoreszenzfarbstoffen, dann mit denaturierenden Techniken und Farbstoffen für die Hellfeldmikroskopie. Die Einführung von mehr als einem Dutzend neuer Färbetechniken ging einher mit der Entdeckung von neuen chromosomalen Syndromen und mit der Etablierung der pränatalen Chromosomendiagnostik aus Fruchtwasserzellen. Ende der 70er Jahre war die Chromosomenanalyse ein wichtiger Bestandteil der klinischen Diagnostik – mit den drei Schwerpunkten postnatale Zytogenetik, pränatale Zytogenetik und Tumorzytogenetik. Der vorliegende Beitrag widmet sich vorwiegend der postnatalen Chromosomendiagnostik, die auch als klinische Zytogenetik bezeichnet wird.

Die klinische Zytogenetik der 80er Jahre war geprägt von der hochauflösenden G- und R-Bänderung der Chromosomen und von der Beschreibung einer Vielzahl von Chromoso-

menaberrationen in Verbindung mit Untersuchungen zu Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Es wurden zahlreiche Mikrodeletionssyndrome sowie auch mit Trisomien/Tetrasomien assoziierte Syndrome definiert (segmental aneusomy syndromes, SES). Die Verbindung von zytogenetischen und molekulargenetischen Techniken bei der Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) führte in der zweiten Hälfte der 80er Jahre zur Entwicklung der Molekularzytogenetik und damit zu einem Quantensprung in der Chromosomendiagnostik. Der rasante Ausbau molekularzytogenetischer Methoden in den 90er Jahren ging einher mit der Neu- und Weiterentwicklung von DNA-Sonden und von technischen Voraussetzungen für die Bildaufnahme und -verarbeitung. Ein breites Spektrum von Einzelkopie-DNA-Sonden, Chromosomen-DNA-Bibliotheken und Multi-Kopie-DNA-Sonden wurde in den 90er Jahren kommerziell verfügbar, womit die Voraussetzung für die breite Anwendung der FISH-Analyse für eine Vielzahl diagnostischer Fragestellungen geschaffen war.

#### Zytogenetische Diagnostik – heute

##### Indikationen

Die Chromosomenanalyse ist die häufigste Laboruntersuchung in human-genetischen Einrichtungen und eine wichtige Säule der Diagnostik in der Pädiatrie, Gynäkologie und Onkologie/Hämatologie. Im Jahr 1998 wurden in der Abteilung für Medizinische Genetik der Universität München bei etwa 50% der Konsultationen oder Materialeinsendungen eine zytogene-

**Tab 2**  
**Beispiele für Krankheiten, deren verursachende Gene durch positionelle Klonierung mit Hilfe von chromosomalen Bruchpunkten identifiziert wurden**

Erkrankung/Syndrom	Bruchpunkt	Gen-Klonierung
Muskeldystrophie Duchenne	Xq21	1986
Retinoblastom	13q14	1986
Neurofibromatose	17q11.2	1990
Aniridie	11p13	1991
Greig-Polyzephalo-Syndaktylie	7p13	1991
Kampomele Dysplasie	17q25	1994
Rieger-Syndrom	4q25	1996
Holoprosenzephalie (HPE3)	7q36	1996

tische Untersuchung durchgeführt. In anderen humangenetischen Einrichtungen liegt die prozentuale Häufigkeit von Chromosomenanalysen in vergleichbaren Größenordnungen. Der Anteil an pathologischen Befunden betrug ca. 11% in der postnatalen Zytogenetik (inklusive der mit FISH nachgewiesenen Mikrodeletionen) und ca. 1% in der pränatalen Diagnostik.

Die Frequenz von Chromosomenanomalien bei Neugeborenen beträgt etwa 1:120, etwa die Hälfte davon sind unbalancierte Aberrationen (Gardner und Sutherland, 1996). Wichtige Indikationen zur postnatalen Chromosomenanalyse lassen sich aus Tabelle 1 entnehmen. Weitere Indikationen sind Chromosomenanomalien in der Verwandtschaft oder im Befund der pränatalen Diagnostik. Das Standard-Untersuchungsmaterial in der postnatalen Zytogenetik ist Vollblut. Der Verdacht auf ein Chromosomenmosaik, hier dienen Hautpigmentierungsmuster (Blaschko-Linien z.B. bei Hypomelanosis Ito) als ein wichtiger Indikator, erfordert die Auswertung einer großen Zahl von Zellen (50–100) und zusätzlich evtl. eine Karyotypisierung von Hautfibroblasten.

Autosomal dominante oder X-chromosomale Erkrankungen gehören ebenfalls zu den Indikationen für eine Chromosomenanalyse, da zytogenetisch balanciert erscheinende Chromosomenumbauten vorliegen können. Die Identifizierung von Chromosomenaberrationen bei Patienten mit autosomal dominanten oder X-chromosomalen Syndromen hat einen entscheidenden Beitrag zur Lokalisation

und damit zur Klonierung der verursachenden Gene geleistet (Tab 2). In der Dokumentation und Charakterisierung von krankheitsassoziierten balancierten Chromosomenaberrationen liegt weiterhin großes Potential für die Erforschung von Zusammenhängen zwischen den tausenden im Rahmen des Humangenomprojektes identifizierten und noch zu identifizierenden Genen und dem Phänotyp. Die systematische Erfassung solcher Chromosomenaberrationen ist Gegenstand des internationalen Projektes „Mendelian Cytogenetic Network“ (MCN), das von Niels Tommerup (Kopenhagen) koordiniert wird (<http://mcndb.imbgu.ku.dk>). Bisher wurden über 1500 Fälle aus mehr als 270 verschiedenen Laboratorien in der Datenbank erfaßt. Alle Zytogenetiklabors sind aufgerufen, sich an diesem Projekt zu beteiligen.

#### Konventionelle Bandentechniken

Die zytogenetische Diagnostik in den Routinelabors ist durch die kombinierte Anwendung von klassischen Methoden der Chromosomenbänderung und molekularzytogenetischen Techniken gekennzeichnet. Die Bedeutung der Molekularzytogenetik wird nicht zuletzt auch beim Durchsehen von Lehrbüchern und aktueller Literatur über Humangenetik sichtbar, die reichlich bunte FISH-Bilder zeigen und vergleichsweise wenig Abbildungen mit konventionell gebänderten Chromosomen. Hier besteht eine gewisse Diskrepanz zur gegenwärtigen Praxis in der zytogenetischen Diagnostik, die nach wie vor auf der Analyse von mit konventionellen Bänderungsmethoden gefärbten Chromosomen bei etwa

1000facher Vergrößerung im Hellfeldmikroskop beruht. Als Standardfärbung hat sich die G-Bänderung mit Trypsin und Giemsa (GTG) durchgesetzt, und die international gültige Zytogenetik-Nomenklatur orientiert sich am G-Bandenmuster (ISCN 1995). In Abhängigkeit von Präparationstechnik und untersuchtem Gewebe lassen sich damit 300–650 (in Ausnahmefällen bis 1000) helle und dunkle Banden auf dem haploiden Chromosomensatz unterscheiden. Bei einer Auflösung von ca. 600 Banden enthält eine Chromosomenbande durchschnittlich 5 Millionen Basenpaare (5 Mb). Mit der hochauflösenden Chromosomenpräparation (Prometaphase- und Prophasechromosomen, High-Resolution-Chromosomenanalyse) läßt sich die Nachweisgrenze von Strukturaberrationen theoretisch auf etwa 3 Mb herabsetzen. Die Auswertung bei einem Auflösungsgrad von mehr als 650 Banden ist jedoch sehr zeitaufwendig und deshalb in der Routinediagnostik nicht praktikabel. Als Ergänzung zur G-Bänderung stehen eine Reihe weiterer Färbetechniken zur Verfügung, die zur Darstellung spezifischer Chromosomenregionen dienen, z.B. Zentromerfärbung mit C-Banden (CBG), Heterochromatinfärbung mit den Fluorochromen Distamycin A und Diaminophenylindol (DA/DAPI) oder Quinacrin (QFQ), Färbung der nukleolus-organisierenden Regionen mit Silber (AgNOR), oder zur Untersuchung des DNA-Replikationsverhaltens (X-Inaktivierung) z.B. durch BrdU-Einbau in der Zellkultur im Frühpuls (G-Banden, GBG) oder Spätpuls (R-Banden, RBG) (Babu und Verma

Tab 3

## Wichtige Mikrodeletionssyndrome

Syndrom	Deletions-region	Häufigkeit einer Mikrodeletion (%)
Wolf-Hirschhorn	4p16	10 <sup>1)</sup>
Katzenschrei (Cri du Chat)	5p15	10 <sup>1)</sup>
Williams-Beuren	7q11	95
WAGR	11p13	100
Prader-Willi	15q12	70
Angelman	15q12	70
Smith-Magenis	17p11	90
Miller-Dieker	17p13	90
Isolierte Lissencephalie	17p13	10
DiGeorge	22q11	90
Shprintzen (velokardiofaciales)	22q11	70

Zum Nachweis der hier aufgelisteten Mikrodeletionen (krypt. Translokationen) sind DNA-Sonden-Kits für die FISH-Analyse kommerziell verfügbar.

**Anmerkungen**

- 1) Etwa 90% der Deletionen sind mit konventioneller Chromosomendarstellung sichtbar. Bei einem Teil der Patienten mit Wolf-Hirschhorn-, Cri du Chat- oder Miller-Dieker-Syndrom liegt eine (kryptische) unbalancierte Translokation vor.

1995). Die computerassistierte Dokumentation und Karyogrammerstellung an hochauflösenden Bildschirmen ist heute in den meisten Labors Standard, ermöglicht die Erstellung mehrerer Karyogramme pro Fall in einem vertretbaren Zeitrahmen und erhöht somit die diagnostische Sicherheit insbesondere im Hinblick auf die Erkennung von Strukturaberrationen.

Die Liste der Grenzen konventioneller Bänderungstechniken und der Einschränkungen bei der Interpretation der Befunde ist lang. So muß man davon ausgehen, daß Mosaik nur zum Teil erkannt werden, und daß Strukturaberrationen (Deletionen, Translokationen), die nur zu einer diskreten Veränderung des Bandenmusters führen, nicht selten übersehen werden. Bei normalem Karyotypbefund und weiterem Verdacht auf Chromosomenanomalie ist deshalb eine Wiederholung der Chromosomenanalyse durchaus begründet.

Die Chromosomenanalyse aus dem Blut mit High-Resolution-Technik ergibt die besten Resultate, die mit anderem Gewebe kaum erreicht werden. Ein beträchtlicher Teil der mit G-Bänderung identifizierten Strukturauffälligkeiten, z.B. Markerchromosomen und unbalancierte de novo Translokationen, können mit konventionellen Bänderungstechniken nicht näher charakterisiert werden. Insbesondere in der Tumorzytogenetik fallen diese Einschränkungen besonders ins Gewicht, da meist komplexe Chromosomenaberrationen vorliegen und die Interpretation aufgrund eingeschränkter Bänderungsqualität zusätzlich erschwert

ist. Der Schlüssel für die Überwindung der Probleme liegt in der Molekularzytogenetik, die heute unverzichtbarer Bestandteil der Chromosomendiagnostik ist (Cremer et al. 1995). FISH ermöglicht u.a. die gezielte Identifizierung von partiellen Aneuploidien, d.h. Deletionen, Duplikationen und unbalancierte Translokationen, die unter dem Auflösungsbereich der konventionellen Bandenfärbungen liegen. Es können Deletionen von wenigen tausend Basenpaaren nachgewiesen werden, das ist drei Zehnerpotenzen kleiner als bei der High-Resolution-Chromosomenanalyse.

**Fluoreszenz in situ Hybridisierung**

Für die diagnostische Anwendung der FISH können im Wesentlichen drei Ebenen definiert werden, deren Grenzen fließend sind und sich entsprechend den methodischen Weiterentwicklungen verschieben.

Auf der *ersten Ebene* stehen die Anwendungen, die heute in jedem Zytogenetiklabor durchgeführt werden können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, daß die entsprechenden DNA-Sonden in markierter Form und alle weiteren für die FISH-Analyse erforderlichen Chemikalien als sogenannte „Kits“ käuflich zur Verfügung stehen. Hierzu gehören z.B. die Analyse von Mikrodeletionen (Tab 3) und Translokationen mit Einzelkopie-DNA-Sonden und Chromosomenbibliotheken („Chromosome painting“). Eine wesentliche Voraussetzung ist hier die Spezifizierung der diagnostischen Fragestellung, d.h. um die geeigneten DNA-Sonden auszuwählen, muß der

Verdacht auf ein bestimmtes Mikrodeletionssyndrom bestehen. Ein karyotypübergreifendes Screening nach submikroskopischen Aberrationen ist nicht möglich.

Die *zweite Ebene* beinhaltet Methoden, die technisch etabliert sind, jedoch eine besondere gerätetechnische Ausstattung und/oder besondere molekulargenetische Techniken erfordern, weshalb deren Anwendung auf spezialisierte Labors beschränkt ist. Als Stichworte seien hier Reverse- oder Mikro-FISH (Meltzer et al. 1992) und vergleichende genomische Hybridisierung (comparative genomic hybridisation, CGH) genannt (Kallioniemi et al. 1992). Die Reverse-FISH findet vor allem zur Charakterisierung von Markerchromosomen oder unbalancierten de novo Translokationen Anwendung. CGH ermöglicht, das ganze Genom mit einem Hybridisierungsexperiment auf über- oder unterrepräsentierte DNA-Abschnitte zu untersuchen. Da die CGH keine Zellkultivierung erfordert, wird sie besonders in der Tumorzytogenetik angewendet. Ein weiterer Vorteil ist, daß selbst kleinste Gewebemengen einer Analyse zugänglich sind. Zu den Nachteilen gehört, daß alle balancierten Strukturveränderungen (reziproke Translokationen, Inversionen) nicht erkannt werden. Auch bei Mosaiken und kleinen Deletionen (< 10 Mb) erreicht diese Methode ihre Nachweisgrenze.

Die *dritte Ebene* bildet die Vielfarben-Karyotypisierung (multicolor FISH), die sich derzeit noch in der Entwicklungsphase befindet, d.h. in Forschungs-

bors praktiziert und an ausgewählten Fragestellungen getestet wird. Die Karyotypisierung mit Vielfarben-FISH (M-FISH, SKY) gehört zu den herausragenden methodischen Fortschritten in der Humangenetik und ermöglicht die Darstellung jedes Chromosoms in einer spezifischen Farbe (Speicher et al. 1996, Schröck et al. 1996, Lichter 1997). Somit wird erstmals die Karyotypisierung mit einem einzelnen FISH-Experiment ermöglicht. Vielfarben-„Chromosomenpainting“ gewährleistet die Identifizierung und Charakterisierung von Markerchromosomen und interchromosomalen Umbauten und somit die Analyse komplexer Aberrationen. Intrachromosomale Aberrationen wie Inversionen, kleinere Deletionen und Duplikationen werden allerdings nicht erkannt. Neben dem Vielfarben-Painting gibt es zahlreiche weitere Anwendungsmöglichkeiten, es kann in Abhängigkeit von der DNA-Sondenauswahl praktisch jede gewünschte Kombination von verschiedenen Genomabschnitten dargestellt werden (siehe Beitrag von M. Speicher und P. Lichter in diesem Heft). Das Potential dieser Methode für die Diagnostik liegt u.a. darin, daß in Abhängigkeit von der eingesetzten DNA-Sonden-Kombination verschiedene Fragestellungen gleichzeitig untersucht und automatisiert ausgewertet werden können. Insbesondere in der Tumorzytogenetik zeigt sich bereits jetzt ein Trend zur breiteren Anwendung von Vielfarben-FISH.

#### Ausblick

Mit der Entwicklung der Vielfarben-FISH hat in der modernen Zytogenetik eine neue Epoche begonnen. Am Horizont erscheinen bereits die Silhouetten neuer Techniken, mit denen die diagnostischen Grenzen der Vielfarben-FISH überwunden werden können. Es steht außer Zweifel, daß die DNA-Chip-Technologie in absehbarer Zeit in die „zytogenetische“ Diagnostik Einzug halten wird. Die Anwendung der CGH-Technologie nicht mehr an Chromosomenpräparaten sondern für die Hybridisierung mit auf Glas fixierten DNA-Klonen (PACs, BACs) würde die Auflösung und damit die Sensivität für den Nachweis von unbalancierten Chromosomenstörungen drastisch erhöhen. Ein Chip mit 3000 PAC-Klonen,

die das Genom in einem durchschnittlichen Abstand von 1 Mb repräsentieren, würde nicht nur den Nachweis aller bekannten Mikrodeletionssyndrome und von kryptischen unbalancierten Translokationen ermöglichen, sondern auch von unbekanntem interstitiellen Mikrodeletionen- und Duplikationen (Solinas-Toldo et al. 1997). Balancierte Chromosomenanomalien würden sich damit jedoch nicht nachweisen lassen. Ebenso könnte nicht zwischen freien Trisomien und Translokationstrisomien unterschieden werden, und auch der Nachweis von Mosaiken würde nur teilweise möglich sein. Weiteres Potential zum Nachweis unbalancierter Chromosomenaberrationen – insbesondere in der Tumorzytogenetik und möglicherweise auch für die nichtinvasive pränatale Diagnostik – ergibt sich aus der Möglichkeit, das Genom einzelner Zellen zu analysieren. Eine solche Technologie würde in der Kombination von Mikromanipulation, PCR-Techniken und CGH-Analyse an Chromosomen oder DNA-Chips bestehen.

Inwieweit sich Vielfarben-FISH und Chiptechnologie nicht nur als Ergänzung sondern als (bezahlbare) Alternative zur konventionellen G-Bänderung von Mitosechromosomen durchsetzen werden, muß abgewartet werden. In unserer Zeit, die von Maßnahmen zur Kosteneinsparung im Gesundheitswesen und entsprechenden Reformen geprägt wird, ist nicht nur die technische Machbarkeit sondern auch der Kostenfaktor ein wesentliches Kriterium für die Etablierung und breite Anwendung neuer diagnostischer Methoden. So wird die kosteneffektive Übertragung der neuen Technologien aus den Forschungslabors in die Diagnostiklabors, einschließlich der Ausbildung des entsprechenden Personals, und damit die Akzeptanz der neuen Techniken durch die Krankenkassen, wohl die größte Hürde sein.

#### Literatur

Cremer T, Jauch A, Ried T, Schröck E, Lengauer C, Cremer M, Speicher MR (1995) Hybridisierung Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH). Deutsches Ärzteblatt 92:B-1177-1185.

Gardner RJM, Sutherland GR (1996) Chromosome abnormalities and genetic counseling, Oxford Univ. Press, New York

Hook EB (1992) Chromosome abnormalities. Prevalence, risks and recurrence. In: Brock D.J.H., Rodeck C.H., Ferguson-Smith M.A. (Hrsg.) Prenatal Diagnosis and Screening. Churchill Livingstone, Edinburgh, 351-392.

Hsu TC (1979) Human and mammalian cytogenetics: an historical perspective. Springer Verlag, New York

ISCN (1995) Hybridisierung. An international system for human cytogenetic nomenclature. Mitelman (Hrsg), S. Karger AG, Basel

Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D (1992) Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. Science 258:818-821.

Lichter P (1997) Multicolor FISHing: What's the catch? Trends in Genet. 13:475-478.

Meltzer PS, Guan XY, Burgess A, Trent JM (1992) Hybridisierung Rapid generation of region specific probes by chromosome microdissection and their application. Nature Genet 1:24-28.

Schröck E, du Manoir S, Veldman T, Schoell B, Wienberg J, Ferguson-Smith MA, Ning Y, Ledbetter DH, Bar-Am I, Soenksen D, Garini Y, Ried T (1996) Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. Science 273:494-497.

Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, Cremer T, Lichter P (1997) Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. Genes Chromosomes Cancer 1997 20:399-407.

Speicher MR, Ballard SG, Ward D (1996) Hybridisierung Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. Nature Genet 12:368-375.

Verma RS, Babu A (1995) Hybridisierung Human chromosomes – principles and techniques. McGraw-Hill Inc., New York

#### Korrespondenzadresse

Dr. Simone Schuffenhauer  
Abteilung Medizinische Genetik  
Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Goethestr. 29  
80336 München  
Tel 089 5160 7521  
Fax 089 5160 4780  
simone@pedgen.med.uni-muenchen.de