



Allgemeine Auskünfte: Befundsekretariat

Tel: 06221-56-32484 (Molekulargenetische Diagnostik)
06221-56-36879 (Cytogenetische Diagnostik)
06221-56-32139 (Molekular-Cytogenetische Diagnostik)
Fax: 06221-56-5091
E-mail: humangen.diagnostik@med.uni-heidelberg.de

Labor für Molekulargenetische Diagnostik
Laborleitung: Dr. rer. nat. K. Hinderhofer: Tel.: 06221-56-39568

Labor für Cytogenetische Diagnostik
Dr. med. K. Burau, M.Sc.: Tel.: 06221-56-39571

Labor für Molekular-Cytogenetische Diagnostik
Prof. Dr. sc. hum. A. Jauch: Tel.: 06221-56-5407



Aufklärung vor genetischen Laboruntersuchungen (Analysen) gemäß Gen DG

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Bei Ihnen / Ihrem Kind ist eine genetische Untersuchung geplant. **Genetische Untersuchungen** unterliegen den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG). Das GenDG fordert für alle genetischen Analysen eine ausführliche Aufklärung und Ihre **schriftliche Einwilligung** in die Untersuchung.

Ihre Zustimmung zu dieser Analyse kann jederzeit ohne Angabe von Gründen ganz oder teilweise zurückgenommen werden. Sie haben das Recht, Untersuchungsergebnisse nicht zu erfahren, eingeleitete Analysen bis zur Ergebnisübermittlung jederzeit zu stoppen und die Vernichtung allen Untersuchungsmaterials sowie aller bis dahin erhobenen Ergebnisse zu verlangen. Bei Fragen zum Datenschutz wenden sie sich bitte an die Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Heidelberg.¹⁾ Der nachfolgende Text dient Ihrer Information.

Allgemeine Hinweise

Eine **genetische Analyse** hat zum Ziel:

- die Chromosomen als Träger der Erbsubstanz mittels Chromosomenanalyse bzw. molekular-cytogenetischer Analyse,
- die Erbsubstanz selbst (DNS/DNA) mittels molekulargenetischer bzw. Array Analyse oder
- die Produkte der Erbsubstanz (Genproduktanalyse)

auf genetische Eigenschaften zu untersuchen, die möglicherweise die Ursache der bei Ihnen oder Ihren Angehörigen aufgetretenen oder vermuteten Erkrankung / Störung sind.

Bei einer **genetischen Analyse** werden:

- entweder bei einem konkreten Verdacht gezielt einzelne genetische Eigenschaften z.B. mittels molekular-cytogenetischer, molekulargenetischer oder Genproduktanalyse
- oder viele genetische Eigenschaften gleichzeitig im Sinne einer Übersichtsmethode (z.B. mittels Chromosomenanalyse, Array Analyse oder Genomsequenzierung) untersucht.

Kein technisches Verfahren ist jedoch gänzlich frei von Fehlerquellen. Wir möchten Ihnen daher im Folgenden erläutern, welche Fehler bei der Erhebung und der Interpretation von medizinisch-genetischen Laborbefunden möglich sind.

Eine Hauptquelle von Fehlern bei der medizinischen Labordiagnostik liegt in Probenverwechslungen. Es wird alles getan, um diese zu vermeiden. Im medizinisch-genetischen Bereich treten zwei wichtige Besonderheiten hinzu:

- Oft werden neben Einzelpersonen auch Mitglieder der Familien untersucht. Eine korrekte Testinterpretation ist dann davon abhängig, dass die angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse der Wirklichkeit entsprechen.
- Bei der Gewinnung von Zellmaterial für vorgeburtliche Untersuchungen ist eine Vermischung von fetalem und mütterlichem Gewebe nicht gänzlich auszuschließen, so dass die nachfolgende Analyse dadurch zu irreführenden Ergebnissen führen kann.

Cytogenetische und Molekular-Cytogenetische Untersuchungen

Bei cytogenetischen Untersuchungen werden die Chromosomen aus bestimmten Körperzellen (in der Regel Zellen aus Blut, Bindegewebe, Fruchtwasser oder der Eihaut (Chorionzotten)) unter dem Lichtmikroskop betrachtet. **Untersuchungsziel** ist der Nachweis oder der Ausschluss eines zahlenmäßig oder strukturell auffälligen Chromosomensatzes (Karyotyps).

Dabei ist zu beachten:

- Es kann gelegentlich vorkommen, dass der Chromosomensatz im untersuchten Gewebe nicht repräsentativ für den ganzen Körper ist. Man bezeichnet diesen Zustand als „chromosomales Mosaik“.
- Ein normaler Chromosomensatz im untersuchten Gewebe schließt also nicht völlig aus, dass andere Gewebe einen fehlerhaften Chromosomensatz haben. Andererseits bedeutet ein auffälliger Befund im untersuchten Gewebe nicht notwendigerweise, dass der Chromosomensatz in anderen Geweben ebenfalls auffällig ist.
- Zur Chromosomenuntersuchung müssen Zellen in aller Regel vorher im Labor vermehrt werden. Durch diesen Vorgang können in einzelnen Zellen Chromosomenstörungen neu entstehen. Man spricht in diesen Fällen von „Kulturartefakten“ oder „Pseudomosaiken“.
- Strukturelle Chromosomenveränderungen können nur soweit erkannt werden, wie es das Auflösungsvermögen des Lichtmikroskops und die Qualität des jeweiligen Präparats erlauben. Die Qualität unserer Untersuchungen bewegt sich innerhalb der vom Berufsverband Medizinische Genetik herausgegebenen Richtlinien. Sollte es im Einzelfalle dennoch zu Abweichungen kommen, die auf Besonderheiten des jeweiligen Falles beruhen, so werden wir dies ausdrücklich im Befund vermerken.
- Es gibt eine Reihe von vererbbaaren chromosomalen Abweichungen, die keinerlei krankhafte Bedeutung haben. Sie werden als Varianten oder als Polymorphismen bezeichnet und von uns nicht grundsätzlich im Befund vermerkt. Sollte eine Variante jedoch schwer von einem möglicherweise krankhaften Befund zu unterscheiden sein, so wird dies im Befund angegeben und mit Ihnen besprochen.
- Bei Familienuntersuchungen können chromosomale Polymorphismen gegebenenfalls zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse wie z.B. der Vaterschaft führen. Dies teilen wir nur mit, wenn es zur Erfüllung unseres Untersuchungsauftrages unvermeidbar ist.
- Das Ergebnis der pränatalen Chromosomenuntersuchung wird Ihnen entsprechend dem Gendiagnostikgesetz (GenDG) durch Ihre/n verantwortliche/n Arzt/Ärztin mitgeteilt.
- Es kommt gelegentlich vor, dass chromosomales und äußerlich sichtbares Geschlecht nicht übereinstimmen. Dies kann biologische Ursachen haben.

Array Diagnostik (Molekulare Karyotypisierung)

Die Molekulare Karyotypisierung mittels Array-Analyse ermöglicht genomweit und hochauflösend die Suche nach Verlust oder Zugewinn von genetischem Material (sogenannte Mikrodeletionen und –duplikationen) in Größenbereichen, die mit der konventionellen Chromosomenanalyse nicht mehr nachgewiesen werden können. Dabei ist zu beachten:

- Das Fehlen von *de novo* CNVs, darunter versteht man neu entstandene kleinere genomische Umbauten, schließt Mikroveränderungen unterhalb der Nachweisgrenze als Ursache eines klinischen Phänotyps nicht mit letzter Sicherheit aus.
- Familiäre CNVs werden zum derzeitigen Kenntnisstand in der Regel als nicht klinisch relevante Varianten (Polymorphismen) angesehen. Im Einzelfall, beim Vorliegen spezieller Konstellationen, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch familiäre CNVs einen Krankheitswert haben.
- Aufgrund der Auswertesoftware ist zurzeit eine genaue Eingrenzung der nachgewiesenen genomischen Mikroveränderungen nicht sicher möglich.
- Die Methode erlaubt keine Aussagen zu balancierten chromosomalen Rearrangements. Auch können Mosaikbeefunde bei einem unauffälligen Befund nicht ausgeschlossen werden.
- Es können **Zusatzbefunde** über genetische Eigenschaften des/der untersuchten Patienten/in auftreten, die nicht mit der ursprünglichen Fragestellung in Verbindung stehen, aus denen sich aber ein relevantes Risiko für eine andere Erkrankung oder eine Anlageträgerschaft für eine Erkrankung zukünftiger Kinder ergibt. Beispielsweise könnte sich bei der Fragestellung „geistige Behinderung, Entwicklungsretardierung“ als Zusatzbefund eine genetische Veranlagung für eine Tumorerkrankung, wie erblichen Brust- oder Darmkrebs, ergeben. Es wird jedoch nicht systematisch nach genetischen Veränderungen außerhalb der eigentlichen Fragestellung gesucht.

Molekulargenetische Untersuchungen (DNA-Diagnostik)

Molekulargenetische Untersuchungen haben das Ziel, unter Verwendung gentechnischer Verfahren genetische Veränderungen, die mit dem Mikroskop nicht mehr erkennbar sind, auszuschließen oder zu identifizieren. Diese Untersuchungen sind in der Regel immer gezielt im Hinblick auf einzelne Erbanlagen (Veränderungen in einzelnen Genen). Sie zielen nicht auf den allgemeinen Ausschluss oder Nachweis genomweiter genetischer Veränderungen. Es lassen sich grundsätzlich zwei verschiedene Verfahren unterscheiden, der „direkte“ und der „indirekte“ Gentest. Dabei ist zu beachten:

- In der Regel erfolgt eine sog. direkte Gendiagnostik. Hierbei werden die krankheitsverursachenden Veränderungen (Mutationen) in einer Erbanlage (einem Gen) direkt nachgewiesen bzw. ausgeschlossen. Wenn eine Mutation nachgewiesen wird, hat dieser Befund in der Regel eine hohe Sicherheit. Wenn eine vererbbare Genvariante (Polymorphismus), die für den Gesundheitszustand keine Bedeutung hat, festgestellt wird, wird sie im Befund in der Regel

nicht besprochen. Sollte sich nach bisherigem Kenntnisstand die Krankheitsbedeutung einer Variante nicht vollends klären lassen, so wird dies im Befund angegeben und mit Ihnen besprochen.

- Werden bei einer direkten Gendiagnostik keine Mutationen gefunden, können je nach Erkrankung bzw. Erbanlage oder Untersuchungsumfang trotzdem für die Erkrankung verantwortliche Mutationen in dem untersuchten Gen oder Mutationen in anderen Genen vorliegen.
- Ist im Einzelfall ein direkter Test nicht möglich, kann ein indirekter Gentest erfolgen. Bei diesem Test werden nicht die Mutationen selbst sondern sogenannte genetische „Marker“ innerhalb oder in der Nachbarschaft der betreffenden Gene untersucht. Der indirekte Gentest kann immer nur Wahrscheinlichkeitsaussagen liefern, deren Genauigkeit von den genetischen Beziehungen zwischen Krankheitsgen und Marker abhängt. In manchen Fällen können Marker auch gänzlich „uninformativ“ sein; der Test erlaubt dann gar keine Aussage.
- Eine (präsymptomatische) molekulargenetische Untersuchung von (scheinbar) gesunden Familienmitgliedern ist möglich. Dazu ist vorab eine genetische Beratung durch eine/n Facharzt / Ärztin für Humangenetik oder eine/n Arzt / Ärztin, die sich für genetische Beratung qualifiziert haben, obligatorisch.
- Bei Familienuntersuchungen kann es gegebenenfalls zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse (z. B. der Vaterschaft) kommen. Dies teilen wir nur mit, wenn es zur Erfüllung unseres Untersuchungsauftrages unvermeidbar ist.

Multi Gen Panel Sequenzierung (MGPS) und Exom-Sequenzierung

Durch die Einführung des Next Generation Sequencing (NGS) ist es möglich geworden, mehrere bis hin zu allen Genen auf einmal in einem Ansatz zu analysieren. Im Gegensatz zur klassischen Untersuchung, bei der jedes einzelne Gen in einer sog. Stufendiagnostik analysiert wird, werden durch das NGS in einer Untersuchung eine Vielzahl an Sequenzvarianten identifiziert, die auf ihre klinische Relevanz hin bewertet werden müssen.

Dabei ist zu beachten:

- Um eine korrekte Interpretation der Ergebnisse zu ermöglichen, ist eine möglichst ausführliche Beschreibung des klinischen Bildes des/r Patienten/in notwendig.
- Vorrangig werden die Gene untersucht, die schon lange bekannt sind und am häufigsten ursächlich für die zu untersuchende Fragestellung sind (Hauptgene). Erweitert werden kann die Untersuchung auf Gene, die z. B. nur vereinzelt in der Literatur bei Patienten/innen beschrieben wurden.
- Nach wie vor wird nur ein bestimmter Abschnitt eines Gens untersucht. Die klinische Sensitivität bleibt damit limitiert.
- Wie bei der Analyse einzelner Gene können hier Varianten identifiziert werden, deren klinische Relevanz zum Zeitpunkt der Befunderhebung nicht bestimmt werden kann. Da viele Gene parallel untersucht werden, kann dies vermehrt in einem Befund auftreten.
- Es ist möglich, dass bei dem/der untersuchten Patienten/in genetische Veränderungen nachgewiesen werden, die im Rahmen der Exom-Sequenzierung identifiziert werden und nicht mit der ursprünglichen Fragestellung zusammenhängen, die aber dennoch von medizinischer Bedeutung für Patient und Angehörige sein können (sog. Zusatzbefunde). Die Information über Zusatzbefunde bezieht sich auf pathogene Varianten in ausgewählten Genen, für die anerkannte Therapien oder Früherkennungsmaßnahmen zur Verfügung stehen (orientiert an den aktuell gültigen Richtlinien ACMG SF v2.0, Kalia et al., Genet. Med. 2017). Bei Minderjährigen berichten wir lediglich über Varianten von Genen, die sich bereits im Kindesalter manifestieren. Es wird jedoch nicht systematisch nach genetischen Veränderungen außerhalb der eigentlichen Fragestellung gesucht. Ohne expliziten Wunsch nach Angabe von Zusatzbefunden werden diese nicht mitgeteilt.

1) Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Heidelberg; Im Neuenheimer Feld 672, 69120 Heidelberg, 06221-56 7036 (AB), Datenschutz@med.uni-heidelberg.de